

Année: 2023

Thèse N°: 033

Influence de l'alimentation sur l'efficacité des médicaments

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Hamza ERROUDI

Né le 03 Juin 1997 à Fès

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

Mots Clés : Interactions aliments-médicaments; Interactions médicaments-boissons;
Optimisation thérapeutique

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

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 Estudiantines, 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

****Enseignant militaire***

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

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
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*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

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*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
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
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

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. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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*

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
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
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

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

Rabat

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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
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

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
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
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
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. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

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
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

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

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-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

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A mes chers parents !

Fatiha BOUDRAA et Thami ERROUDI

Après ce long chemin que nous avons parcouru ensemble, après que vous m'avez soutenu durant toutes ces années d'études avec grande patience. Me voilà, pour vous dédier le fruit de vos efforts, la concrétisation de ma profonde reconnaissance et l'aboutissement d'un travail acharné pour vous rendre fiers.

Malgré tous les obstacles que j'ai pu rencontrer, vous m'avez appris à ne jamais rien lâcher, à croire en moi, à rêver grand. Sachez que VOUS êtes le secret derrière cette réussite.

Vous êtes mon inspiration, mon modèle, ma force...

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Que dieu vous procure bonne santé et longue vie !

A toutes mes chères sœurs !

Fatima, Hasnae, El Hassania, Hanane, Zineb, Wafae

Vous avez toujours su ce dont j'avais besoin et m'avez permis de ne jamais me sentir seul. Vous m'avez soutenu et avez su m'orienter dans les moments difficiles et pour cela vouez avec toute ma gratitude.

Ma réussite est aussi la VOTRE !

A toute ma famille !

Je vous dédie ce travail à titre de remerciement pour votre amour, votre bienveillance et tous les moments agréables que nous avons pu passer ensemble.

*A notre maître et rapporteur de thèse
Professeur TELLAL Saida*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage
de ma plus grande reconnaissance pour votre soutien, vos conseils et l'encouragement
que vous m'avez apportés tout au long de ma thèse.
Votre expertise, votre patience et votre gentillesse
ont été inestimables pour moi.*

A mes chers amis !

*H.Badreddine, B.Mohamed, B.Hicham, B.Omar, O.Mohcine, H.Zineb, F.Yosra, K.Salma, M.Rim,
C.wiam, Ps team (C. Meryeme, C. Badr,
A. Soufiane), B.Achraf, E.Khaoula, B.imane, S.Hamza,
R.NabiL, K.Nouhaila, L.Yasmine.*

*Ce travail est dédié pour mes amis, vous avez été ma deuxième
famille pendant ces années d'études. J'espère que nous réussirons tous ensemble
et je sais que nous serons toujours présents les uns pour les autres !*



Remerciements



A notre Maître et Président de thèse

Professeur MIMOUNE ZOUHDI

Chef de service du laboratoire de bactériologie – Hôpital Ibn Sina-Rabat

Je voudrais exprimer ma sincère gratitude envers notre Maître et président de jury pour la confiance qu'il m'a accordé en acceptant de présider le jury de ma thèse, son soutien et son engagement tout au long de mon parcours doctoral.

Je vous remercie, cher professeur, pour votre investissement constant contribuant d'une manière significative à la réussite de mon projet.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame le professeur TELLAL SAIDA

Professeur De Biochimie

Un court paragraphe ne saurait suffire à vous exprimer ma profonde gratitude. Votre soutien sans faille, votre enthousiasme perpétuel et vos idées débordantes ont été un moteur pour mener à bien mes recherches. Un grand merci pour vos conseils judicieux, les nombreuses relectures et votre aide précieuse tout au long de cette collaboration.

***A notre Maître et juge de thèse
Professeur GAOUZI AHMED
Professeur de pédiatrie***

*Je tiens à vous remercier pour votre présence
et votre évaluation attentive de mes travaux.*

*Je suis reconnaissant de l'effort que vous avez mis
dans l'examen de ma thèse. Vos commentaires constructifs,
vos suggestions et vos critiques représentent une valeur précieuse
pour moi, me permettant d'améliorer la qualité de mes recherches.*

***A notre Maître et juge de thèse
Professeur DAMI ABDELLAH
Chef de service de Biochimie-Toxicologie de l'HMIMV-Rabat***

*Je souhaiterais vous exprimer toute ma reconnaissance
pour votre disponibilité, votre expertise et votre contribution
essentielle à la réussite de mon projet.
Nous vous adressons, Monsieur, l'expression de notre profond
respect et de notre sincère considération.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARH2	: Antagonistes des récepteurs H2
AUC	: l'air sous la courbe
AVK	: Antagoniste de la vitamine K
BCC	: Boissons contenant du cola
BCS	: Biopharmaceutics classification system
CGA	: Acide chlorogénique
CL	: La clairance
Cmax	: La concentration plasmatique maximale su médicament
COMT	: Les O-méthyltransférases de catéchol
CYP	: Cytochrome P
EFF	: Effectif
GI	: Gastro-intestinal
GST	: Les S-transférases de Glutathion
IAM	: Interaction aliment- médicament
IMAO	: Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
LAA	: Leucémie lymphoblastique Aigue
MTM	: Menmbres de la gestion du traitement médicamenteux
MTX	: Méthotrexate
NA	: La noradrénaline
NAT	: Les N-acétyltransférases
OATP	: Les polypeptides de transport des anions organiques
PA	: Principe actif
PC	: La pharmacocinétique
PD	: La pharmacodynamique

P-Gp	: La glycoprotéine P
PSS	: Les professionnels de la santé
SAG	: Sécrétion d'acide gastrique
TPMT	: Les S-méthyltransférases de thiopurine
UGT	: UDP-glucuronosyltransférases
VD	: Volume de distribution
%	: Pourcentage



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique de la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.....	5
Figure 2: Schéma de l'étape de métabolisation d'un médicament.....	14
Figure 3: Schéma simplifié de l'oxydation d'un médicament par le cytochrome P450	16
Figure 4 : les principaux CYP identifiés chez l'homme et leurs substrats médicamenteux.....	16
Figure 5: Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase II	17
Figure 6: Les Facteurs affectant l'expression et les fonctions des enzymes métabolisant les médicaments.....	18
Figure 7: Illustration des 3 principaux processus impliqués dans l'excrétion rénale.....	20
Figure 8: mécanisme d'action d'un médicament.....	22
Figure 9: Les aliments-médicaments peuvent déterminer une augmentation de la toxicité des médicaments ou une diminution de leur effet	24
Figure 10: Classification des effets des aliments sur l'absorption des médicaments	28
Figure 11: Variation du pourcentage d'ionisation d'un acide ou d'une base faible par rapport à la variation du pH.....	32
Figure 12: Effet prévu de l'alimentation sur le changement de direction du degré d'exposition au médicament (AUC).....	35
Figure 13: Effet de l'ingestion concomitante de lait (300 ml) ou de yaourt (300 ml) sur l'absorption de la ciprofloxacine (500 mg).....	36
Figure 14: Effet du jus de pamplemousse sur les concentrations plasmatiques moyennes de féléodipine.....	39
Figure 15: Transport intestinal par influx de la fexofénadine par polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)-1A2, en (a) absence et (b) présence de jus de pamplemousse (GFJ).....	40
Figure 16: Profils de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps du paracétamol après l'administration de 500 mg de paracétamol seul et avec 60 mg de caféine	42
Figure 17: le métabolisme de la tyramine alimentaire	45
Figure 18: représentation de l'effet des IMAO sur le métabolisme de la tyramine	46
Figure 19: Effet de l'ingestion concomitante de lait (300 ml) ou de yaourt (300 ml) sur l'absorption de la ciprofloxacine (500 mg).....	51
Figure 20: Courbe de concentration du salicylate plasmatique en fonction du temps après administration orale de 650 mg d'aspirine seule ou en association avec du café (120 mg de caféine).....	52
Figure 21: Concentrations sériques de lovastatine après une dose orale unique de 80 mg de lovastatine, après ingestion de grandes quantités de jus de pamplemousse et de l'eau	56
Figure 22: Profils pharmacocinétiques plasmatiques moyens de la fexofénadine administrée avec et sans jus de pamplemousse (GFJ).....	57
Figure 23: Pourcentage des sujets inclus dans l'étude selon le sexe	79
Figure 24: Répartition de la population en fonction de l'âge.	80
Figure 25: Répartition selon le statut des participants.	81
Figure 26: Répartition selon les années d'expérience.	82
Figure 27: Pourcentage des participants en fonction de la source d'information.	84
Figure 28: Le pourcentage de réponses correctes à propos de l'influence des aliments et des boissons sur l'efficacité des médicaments	85

Figure 29: Le pourcentage de participants qui ont identifié que certains aliments augmentent ou diminuent l'action d'un médicament.	86
Figure 30: Le pourcentage des participants qui ont identifié les quatre niveaux d'interaction entre les aliments et les médicaments.	87
Figure 31: Le pourcentage des participants qui ont identifié les deux mécanismes d'interactions aliments- médicaments.....	88
Figure 32: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la tétracycline et le lait	89
Figure 33: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre les statines avec le jus de pamplemousse.	90
Figure 34: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la Teophylline et supplément en sels de fer avec La Caféine (Café).	91
Figure 35: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la Théophylline et supplément en sels de fer avec le thé vert.	91
Figure 36: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la caféine et Diazépam.....	92
Figure 37: Le pourcentage des participants ayant reconnu les interaction alcool- médicaments.	93
Figure 38: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction Spirinolactone avec les aliments riches en potassium.	94
Figure 39: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction Coumadin (Warfarin) et les aliments riches en vitamine K.	94
Figure 40: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre Les inhibiteurs de la monoamine oxydase avec les aliments riches en tyramine.	95
Figure 41: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre les antibiotiques et les boissons alcoolisées et acides.	96
Figure 42: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre la Tetracycline et la Ciprofloxacine avec les aliments riches en calcium.	97
Figure 43: Le pourcentage des participants qui sont d'accord que les aliments riches en vitamine K ne sont pas déconseillés avec les antibiotiques.....	98
Figure 44: Le pourcentage des participants ayant identifié le moment de prise des médicaments par rapport aux repas.	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les 4 parties de la « Biopharmaceutics Classification System »	8
Tableau 2: Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments	11
Tableau 3: Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments	13
Tableau 4: Aliments acidifiants urinaires et alcalisants urinaires	43
Tableau 6: Aliments riches en tyramine	46
Tableau 7: La Prise de médicaments avec ou sans nourriture	70
Tableau 8: Répartition des réponses en fonction de la profession de chaque participant.	78
Tableau 9: Étude de la population en fonction de sexe.....	79
Tableau 10: Étude de la population selon le statut professionnel.....	81
Tableau 11: Répartition de la population selon les années d'expérience.	82
Tableau 12: Répartition de la population selon la participation à une formation sur les interactions aliments- médicaments.....	83
Tableau 13: Répartition de la population selon la source de connaissances sur les interactions aliment-médicaments.....	84
Tableau 14: Le nombre de réponses correctes concernant l'influence des aliments et boissons sur l'efficacité des médicaments.....	85
Tableau 15: Le nombre de participants qui ont reconnu que certains aliments augmentent ou diminuent l'action d'un médicament.	86
Tableau 16: Le nombre de participants qui ont reconnu les quatre niveaux d'interaction entre les aliments et les médicaments.....	87
Tableau 17: Le nombre des participants qui ont identifié les deux mécanismes d'interactions.	88
Tableau 18: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre le caféine et Diazépam.	92
Tableau 19: Le nombre des participants qui ont identifié les interactions alcool- médicaments.	93
Tableau 20: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre les antibiotiques et les boissons alcoolisées et acides.....	96
Tableau 21: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre la Tetracycline et la ciprofloxacine avec les aliments riches en calcium.	97
Tableau 22: Pourcentage des Connaissances des participants sur le moment de la prise des médicaments par rapport aux repas.....	99



Table des matières



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 :	4
I. LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME	5
I.1 La pharmacocinétique et la pharmacodynamique.....	5
I.1.1 La pharmacocinétique	5
I.1.1.1 L'absorption	6
I.1.1.2 La distribution	12
I.1.1.3 La métabolisation ou la biotransformation	14
I.1.1.4 L'excrétion.....	19
I.1.2 La pharmacodynamique	22
II. LES INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS	24
II.1 Les facteurs alimentaires agissent sur la pharmacocinétique des médicaments	25
II.1.1 Influence des aliments sur l'absorption des médicaments.....	25
II.1.1.1 Modifications de la physiologie gastro-intestinale par l'alimentation	27
II.1.1.2 Modification du pH Gastrique	31
II.1.1.3 Action sur les sécrétions digestives	33
II.1.1.4 La Liaison des médicaments avec les composants alimentaires	35
II.1.2 Influence des aliments sur la distribution des médicaments	36
II.1.3 Influence des aliments sur le métabolisme des médicaments	37
II.1.3.1 Modification de l'activité des cytochromes P450 par induction ou inhibition enzymatique	38
II.1.3.1.1 Effet du jus de pamplemousse sur cyto P450 (CYP3A4)	38
II.1.3.2 Autres modifications d'activité enzymatique.....	40
II.1.3.2.1 Effet du café sur le métabolisme par les enzymes saturantes.....	40
II.1.4 Influence des aliments sur l'élimination des médicaments	42
II.1.4.1 En raison des modifications du pH urinaire.....	42
II.1.4.2 En raison d'une modification de la clairance rénale.....	43
II.2 Les facteurs alimentaires modifiant l'activité ou la toxicité des médicaments	44
II.2.1 Effet sur la toxicité des médicaments.....	44
II.2.1.1 Influence de la teneur en tyramine	44

II.2.1.2	Teneur en sodium et potassium.....	46
II.2.1.3	Teneur en vitamines	47
II.2.1.4	Autres action des aliments	48
II.2.2	Effet sur l'activité des médicaments	48
II.3	L'Influence de la boisson sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments	49
II.3.1	Influence de l'eau.....	49
II.3.2	Influence du lait	49
II.3.3	Influence du café et boissons contenant de la caféine.....	51
II.3.3.1	Effet sur l'absorption en modifiant le pH gastro-intestinal	52
II.3.3.2	Effet sur l'absorption en modifiant la vidange gastrique	53
II.3.3.3	Effet sur l'absorption par l'inhibition de la Glucose-6- Phosphatase	53
II.3.4	Influence des jus de fruits.....	54
II.3.4.1	Cas de jus de pamplemousse.....	54
II.3.4.2	Cas de Jus d'orange.....	58
II.4	Influence des boissons gazeuses et des sodas.....	59
II.4.1	Cola et différents types d'interactions médicamenteuses	59
II.4.1.1	Méthotrexate (MTX)	59
II.4.1.2	Lithium	60
II.4.1.3	Warfarine	60
II.4.1.4	Ibuprofène.....	61
II.4.1.5	Phénytoïne	61
II.5	Influence des boissons alcoolisées.....	61
III.	L'INTERET DU MOMENT DE LA PRISE DU MEDICAMENT	63
III.1	La chronothérapie des médicaments.....	64
III.1.1	Les Médicaments anti-sécrétion gastrique	64
III.1.2	Les médicaments antihypertenseurs	65
III.1.3	Les médicaments antidépresseurs.....	67
III.1.4	Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine	67
III.1.5	Les médicaments antiasthmatiques.....	68
III.1.6	Les médicaments agissant sur le métabolisme et le système endocrinien.....	69
III.2	La prise de médicaments par rapport au moment du repas	69
III.2.1	Les antibiotiques.....	71
III.2.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	71

III.2.3 Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	72
III.3 Influence de la forme galénique.....	72
PARTIE 2 :	74
I. INTRODUCTION.....	75
II. MATERIELS ET METHODES.....	76
II.1 Objectifs de l'étude.....	76
II.2 Type de l'étude.....	76
II.3 Critères d'inclusion.....	76
II.4 Distribution du questionnaire.....	76
II.5 Analyse statistique.....	77
III. RESULTATS.....	78
III.1 Nombre de questionnaires remplis.....	78
III.2 Résultats descriptifs.....	79
III.2.1 Répartition de la population en fonction du sexe.....	79
III.2.2 Répartition de la population examinée en fonction de l'âge.....	80
III.2.3 Répartition des réponses selon le statut des participants.....	81
III.2.4 Répartition des réponses selon les années d'expérience.....	82
III.2.5 Répartition de la population examinée selon la participation à une formation sur les interactions aliments médicaments.....	83
III.2.6 Répartition de la population selon la source de connaissances sur les interactions aliments- médicaments.....	84
III.3 Etude analytique des Connaissance des professionnels de santé sur les interactions entre les aliments et les médicaments.....	85
III.3.1 Etude de l'influence des aliments et boissons sur l'efficacité des médicaments.....	85
III.3.2 Répartition selon les interactions entre les aliments et les médicaments.....	89
IV. DISCUSSION.....	100
V. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	104
VI. RECOMMANDATION POUR LA PREVENTION DES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MEDICAMENTS.....	105
CONCLUSION	107
RESUMES	109
ANNEXE	113
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	120



Introduction



Les médicaments peuvent traiter et soulager de nombreuses maladies à condition qu'ils soient utilisés correctement afin d'assurer un effet sûr et efficace. Les professionnels de la santé sont très souvent amenés à conseiller les patients sur la manière et le moment de prise des médicaments par rapport aux repas. Faut-il les prendre avant, pendant, ou après les repas ? La base de ce conseil repose sur la gestion d'une interaction aliment- médicament (IAM).

En effet, quand on parle d'une interaction à propos d'un médicament, on pense avant tout aux interactions médicamenteuses, mais il y a aussi les interactions aliments-médicaments ou encore entre les plantes et les médicaments. Certaines IAM peuvent augmenter ou diminuer l'effet d'un médicament et entraîner un échec thérapeutique. De même, certaines peuvent augmenter ou diminuer le risque de survenue et l'intensité des effets indésirables d'un médicament voire influencer sur le risque d'apparition d'une toxicité. Pour les médicaments pris par voie orale, il faut toujours penser aux interactions avec l'alimentation, il est donc important de bien les connaître et de respecter scrupuleusement les règles à observer lors d'une prise orale de médicaments en fonction de l'alimentation [1].

Les aliments peuvent modifier les effets des médicaments en interférant avec les mécanismes pharmacodynamiques en exerçant des effets synergiques, additifs ou antagonistes ou avec le processus pharmacocinétiques, comme l'absorption, la métabolisation, et l'excrétion entraînant une diminution de l'efficacité des médicaments ou une augmentation de leurs toxicités. Ces IAM représentent un problème caché courant dans la pratique clinique qui peut causer des complications pharmacothérapeutiques ou une détérioration de l'état de santé du patient. La connaissance des interactions entre les aliments et les médicaments est essentielle et peut avoir un effet important sur l'observance et la réussite de la pharmacothérapie. Les professionnels de santé doivent absolument bien comprendre le mécanisme d'action et l'interaction entre les aliments et les médicaments. Il est ainsi possible de s'assurer que les patients sont bien informés sur les interactions aliments- médicaments.

Notre travail comprend principalement deux grandes parties :

- En premier partie, nous rapportons quelques notions générales sur les caractéristiques des différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, notamment la biodisponibilité et la cinétique tributaires, les mécanismes sous-jacents des interactions médicament/aliment qui peuvent affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments. Nous étudions ensuite les effets bénéfiques ou toxiques de l'association des aliments et des médicaments.
- La deuxième partie est réservée à l'étude pratique, dont l'objectif est d'évaluer le degré de connaissance et de sensibiliser les professionnels de santé sur les interactions aliments-médicaments les plus courantes.



Partie 1 :



I. LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme en fonction du temps est appelée la pharmacocinétique (PC). Schématiquement, elle est divisée en quatre grandes étapes, il s'agit de l'absorption, la libération, la distribution, la métabolisation et enfin l'élimination du principe actif. La pharmacocinétique (PC) représente « ce que le corps fait au médicament », tandis que la pharmacodynamique (PD) peut être définie comme étant « ce que le médicament fait au corps », ou plus précisément c'est l'étude de l'effet des médicaments sur l'organisme [2].

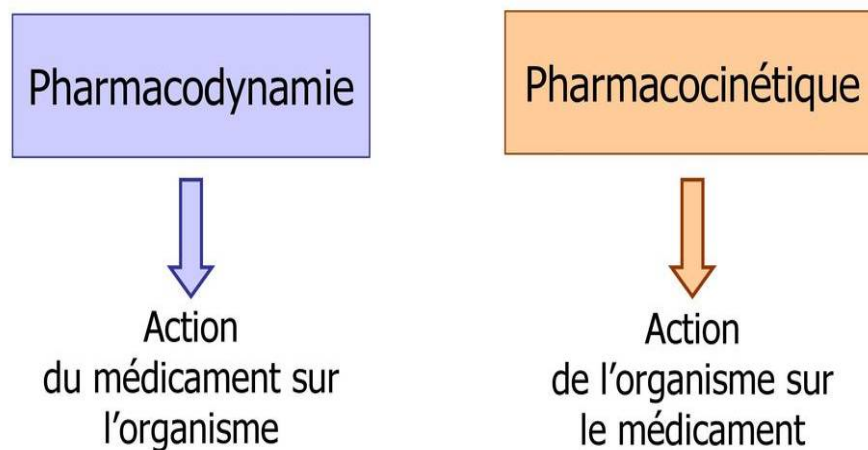


Figure 1: Représentation schématique de la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique [3].

I.1 La pharmacocinétique et la pharmacodynamique

I.1.1 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament fournit des informations qui permettent de sélectionner la voie d'administration et d'ajuster la posologie pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 phases de la pharmacocinétique d'un médicament [4] :

- Son absorption
- Sa diffusion dans l'organisme
- Son métabolisation
- Son élimination dans l'organisme

I.1.1.1 L'absorption

L'absorption est la première étape de la pharmacocinétique, Il s'agit du passage d'un médicament du point d'administration à la circulation sanguine[5]. Les médicaments doivent traverser plusieurs membranes cellulaires semi-perméables avant d'atteindre la circulation systémique. Les membranes cellulaires sont des barrières biologiques qui interdisent sélectivement le passage des molécules de médicament.

L'absorption d'un médicament dépend de ses propriétés physico-chimiques, sa voie d'administration et sa formulation galénique. La voie intraveineuse transfère les médicaments directement dans la circulation générale supprime la phase d'absorption et assure une biodisponibilité à 100% [6].

➤ La structure membranaire

La membrane plasmique qui entoure chaque cellule est composée d'environ 60% de phospholipides et de 40% de protéines.[7]

Les lipides, qui entrent dans la composition des membranes, sont dits amphipathiques car ils sont constitués de molécules ayant une extrémité polaire et une extrémité non-polaire ou hydrophobe. Il s'agit :

- De Sphingolipides
- Glycérol substitué (glycérophospholipide)
- Cholestérol qui renforce la structure de la membrane en intercalant avec d'autres lipides.

Ces lipides amphipathiques (glycérophospholipides et sphingolipides) sont naturellement orientés sous forme de bicouches. Les extrémités polaires de la molécule sont situées de part et d'autre des extrémités non polaires au milieu.

Les protéines sont insérées à l'intérieur ou à l'extérieur ou des deux côtés de la bicouche lipidique (transmembranaires). Il s'agit des :

- des récepteurs membranaires (glycoprotéines)
- des canaux assurant les échanges des molécules et des ions entre la cellule et son environnement (ex : pompes de type $Na^+/K^+ /ATPase$).[8]

Les médicaments doivent traverser une ou plusieurs membranes. Les membranes sont constituées de cellules liées les unes aux autres. Ces cellules reposent sur une membrane basale plus ou moins perméable aux molécules. Ce transit se produit principalement soit par diffusion passive, soit par transport actif

➤ La diffusion passive

La résorption se définit comme un processus par lequel le PA ou une « prodrug » passe de son site d'application dans le flux sanguin.

La diffusion passive est le processus par lequel les molécules diffusent d'une région de concentration élevée (p. ex., liquides gastro-intestinaux) vers une région de concentration plus faible (p. ex., sang)[9]. C'est le mécanisme le plus important pour le passage des médicaments à travers les membranes.

La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$M/t = Pk \times A (C1 - C2)$$

- M/t = flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps)
- Pk = coefficient de perméabilité (temps / cm^2)
- A = section de la surface de diffusion (cm^2)
- $C1$ et $C2$ = concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume)

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration. C'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré[10].

La vitesse de diffusion est proportionnelle à ce gradient et dépend également de la solubilité de la molécule, de la taille moléculaire, du degré d'ionisation et de la surface d'absorption. La membrane cellulaire étant de nature lipidique, Les médicaments liposolubles pénètrent facilement les membranes lipidiques.

La « Biopharmaceutics Classification System » (BCS), caractérise les médicaments en quatre classes en fonction de leur solubilité et perméabilité, elle est également utilisé pour identifier les problèmes d'absorption potentiels après administration orale [11].

Tableau 1: Les 4 parties de la « Biopharmaceutics Classification System » [11]

<u>Classe 1</u>	<u>Classe 2</u>
<p>Médicaments à haut niveau de solubilité et de perméabilité.</p> <p>Ils se dispersent rapidement et facilement sur les bicouches phospholipides, ce qui les rend facilement absorbables. Leur taux d'absorption est basé sur leur taux de vidange gastrique.</p> <p>L'alimentation aura peu d'impact sur leur absorption.</p>	<p>Médicaments avec une faible solubilité mais une perméabilité élevée.</p> <p>Ils ont une faible fraction soluble et traverse facilement les bicouches phospholipidiques. Leur dissolution limite leur absorption.</p> <p>L'alimentation augmente leur solubilité et leur absorption.</p>
<u>Classe 3</u>	<u>Classe 4</u>
<p>Médicament à haut niveau de solubilité et de faible perméabilité.</p> <p>Leur fraction solubilisée est importante mais elle traverse mal les bicouches phospholipidiques. leur résorption limitant leur absorption.</p> <p>L'alimentation a un effet négatif sur leur absorption.</p>	<p>Médicament avec une solubilité et de faible perméabilité.</p> <p>Ils présentent des difficultés importantes pour une administration par voie orale.</p> <p>L'alimentation a un effet sur leur absorption.</p>

➤ Diffusion facilitée

Certaines molécules à faible solubilité lipidique (comme le glucose) pénètrent les membranes plus rapidement que prévu. Une molécule (transporteur) dans la membrane se combine de façon réversible avec la molécule de substrat à l'extérieur de la membrane cellulaire, et le complexe transporteur-substrat diffuse rapidement à travers la membrane, libérant le substrat à la surface intérieure. Dans de tels cas, la membrane ne transporte que des substrats ayant une configuration moléculaire relativement spécifique, et la disponibilité des transporteurs constitue un facteur limitant de ce processus. Ce mécanisme n'exige pas de dépense d'énergie et ne permet pas le transport contre un gradient de concentration[9]

➤ Diffusion active

Le médicament franchit la barrière grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs pour faciliter le transport des molécules médicamenteuses contre un gradient de concentration, qui se produit habituellement à des endroits précis dans l'intestin grêle. Par conséquent, un phénomène de compétition peut avoir lieu entre deux substances prises en charge par le même transporteur.

Etant donné que les sites de fixation de ces protéines de transport présentent une spécificité, seuls quelques médicaments, présentant une analogie structurale avec les ligands d'origine, pourront bénéficier de ce transport actif. La majorité des médicaments qui sont absorbés par transport actif partagent une structure similaire avec des substances endogènes telles que les ions, les vitamines, les sucres et les acides aminés (par exemple, la lévodopa et la méthylodopa sont transportées par des transporteurs réservés aux acides aminés)[12].

Le passage par ce type de transport ne concerne qu'assez peu des médicaments :

- Fer
- Acide ascorbique, riboflavine
- L-dopa
- Antitumoraux (moutardes azotées et 5-fluoro-uracile)

➤ Les paramètres et les Facteurs pharmacocinétiques liés à l'absorption

L'absorption est caractérisée par deux paramètres pharmacocinétiques :

- La biodisponibilité (F) : fraction (F) de la dose administrée qui atteint la circulation générale. La biodisponibilité est déterminée par (AUC) l'aire sous la courbe, ou « Area Under Curve ».
- La vitesse d'absorption : La Cmax et le Tmax reflètent le facteur vitesse d'absorption.
 - Cmax : La concentration plasmatique maximale de médicament.
 - Tmax : Le temps nécessaire pour atteindre cette concentration (Cmax).

La vitesse d'absorption et la biodisponibilité du médicament caractérisent ainsi l'absorption.

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

Tableau 2: Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments [13]

Des facteurs liés au médicament
<ul style="list-style-type: none">• Sa taille et son poids moléculaire• Son pKA• Sa stabilité en milieu acide• Sa liposolubilité
Des facteurs liés à la forme galénique
<ul style="list-style-type: none">• La vitesse de libération• La vitesse de dissolution
Des facteurs liés au patient
<ul style="list-style-type: none">• L'âge du patient• Les pathologies associées : digestives, cardiaques• Le polymorphisme génétique• Le pH digestif• La prise associée de médicaments (pansements digestifs)• La présence d'aliments dans le tube digestif

I.1.1.2 La distribution

Après l'absorption de médicaments dans la circulation systémique, les molécules de médicaments sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme et à sa diffusion tissulaire. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire)[13].

Comme lors de la phase de résorption, la substance active doit traverser la membrane cellulaire pour se propager au niveau tissulaire. Les mécanismes de diffusion passive et de transport actif sont toujours impliqués.

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par le plasma, les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques (Cette fixation est réversible). Les principales protéines impliquées dans la fixation protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines[14].

La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. Notons ici que seul le médicament libre est pharmacologiquement actif.

➤ Phase plasmatique

Dans le sang un PA se répartit en deux formes :

- Une forme libre : Active, diffusible, métabolisable et éliminable
- Une forme liée aux protéines plasmatiques, saturable. Cette fixation est réversible[15].

Il existe un équilibre entre la forme libre active et la forme liée inactive. La liaison médicament-protéine est réversible. Elle répond à la loi d'action de masse :

Médicament libre + protéine plasmatique ↔ médicament lié à la protéine

Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement.

La forme liée est inactive pharmacologiquement. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. La forme liée constitue une sorte de réserve provisoire pour réapprovisionner le stock de forme libre [15].

➤ **Les paramètres et les Facteurs pharmacocinétiques liés à la distribution**

La distribution dans l'organisme est résumée par le volume de distribution (Vd), il s'agit du volume théorique dans lequel se répartit le médicament pour que sa concentration plasmatique et ses concentrations tissulaires soient identiques. Plus ce volume apparent est grand, plus le médicament a une forte affinité tissulaire.

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint[16].

$$Vd = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

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

Tableau 3:Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments [16]

Facteurs liés au médicament
<ul style="list-style-type: none">• Sa taille et son poids moléculaire• Ses propriétés physico-chimiques : Sa lipophilie, état d'ionisation, hydrosolubilité• Sa concentration sous forme libre• Ses liaisons aux protéines plasmatiques
Facteurs liés à la liaison aux protéines plasmatiques
<ul style="list-style-type: none">• Affinité de la molécule pour les protéines plasmatiques• Concentration en protéines plasmatique : variation physiologiques et pathologique• Compétition entre deux médicaments• Compétition entre le médicament et les produits endogène (bilirubine)• Interactions avec les substances endogènes

I.1.1.3 La métabolisation ou la biotransformation

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation par réactions enzymatiques en un ou plusieurs composés appelés métabolites. Ces composés peuvent être pharmacologiquement actifs, pharmacologiquement inactifs ou, dans certains cas, toxiques. Le métabolisme est l'une des étapes de l'excrétion des médicaments. Les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation des substances solubles dans l'eau, plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive et la sueur.

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi promédicaments inactifs pharmacologiquement sont rapidement métabolisés en métabolites actifs pharmacologiquement [17].

De nombreux tissus sont capables de métaboliser les médicaments : foie, rein, poumon, intestin, ainsi qu'au niveau de la barrière hémato-encéphalique et de la peau. Le siège principal du métabolisme des médicaments est le foie (les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme). Il fait intervenir deux types de réactions :

- Les réactions de phase 1.
- Les réactions de phase 2.

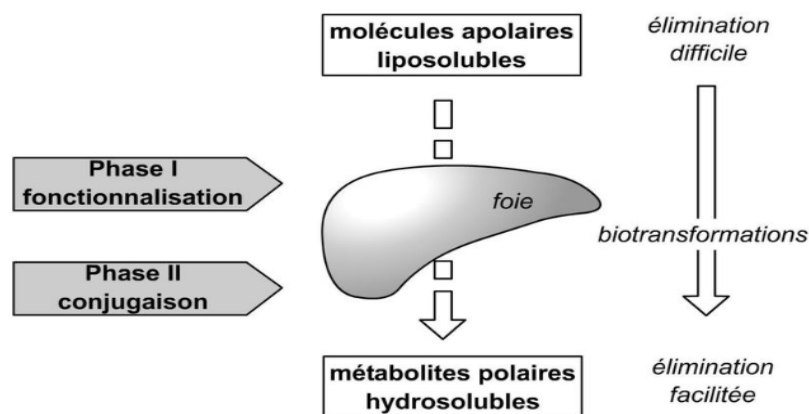


Figure 2: Schéma de l'étape de métabolisation d'un médicament[18]

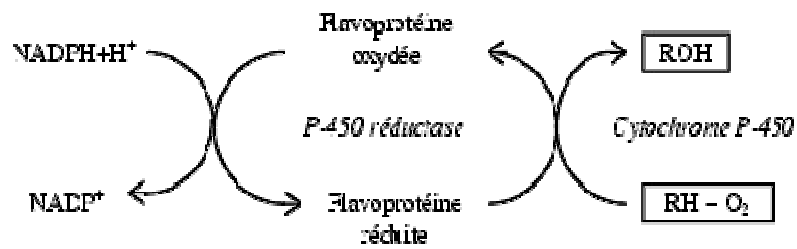
➤ Les réactions de phase 1

Les réactions de phase 1 impliquent la biotransformation de médicaments en métabolites polaires qui sont soit éliminés directement, soit poursuivis par des processus métaboliques de phase 2.

Les réactions de phase 1 sont essentiellement des réactions d'hydroxylation, de N-oxydation ou S-oxydation et des réactions de N-déalkylation et O-déalkylation. La plupart de ces réactions chimiques sont catalysées par la superfamille des isozymes du cytochrome P450 (CYP450)[17].

Les voies du cytochrome P450 sont classées par des séquences génétiques semblables, on leur attribue un numéro de famille (p. ex : CYP1, CYP2) et une lettre de sous-famille (p. ex : CYP1A, CYP2D) et on les différencie par un numéro pour l'isoforme ou l'enzyme individuelle (p. ex., CYP1A1, CYP2D6). Les médicaments qui ont une voie commune peuvent avoir des interactions médicamenteuses[19]. Les médicaments qui inhibent une voie enzymatique du CYP peuvent entraîner une augmentation des concentrations d'autres médicaments métabolisés par la même voie, ce qui entraîne une toxicité médicamenteuse. De même, les médicaments qui induisent une voie enzymatique de CYP peuvent réduire les concentrations de médicaments métabolisés par la même voie, conduisant à des niveaux de médicaments sous-thérapeutiques ou l'échec du traitement[20].

L'activité de ces CYP450 peut toutefois être augmentée ou réduite par certaines molécules : il s'agit des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques des CYP450. Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19[21].



RH = médicament
 ROH = médicament oxydé

Figure 3: Schéma simplifié de l'oxydation d'un médicament par le cytochrome P450[22].

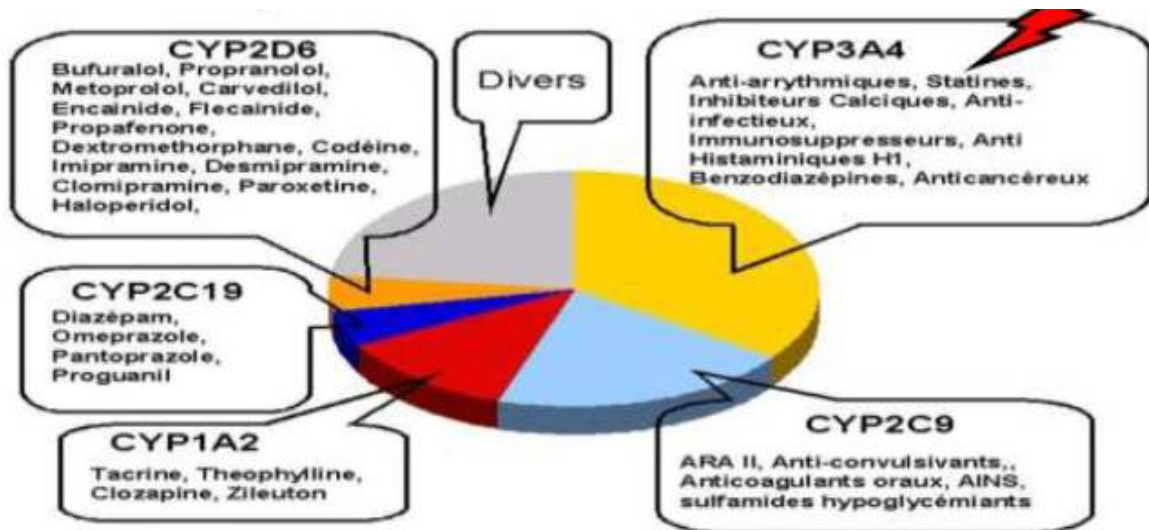


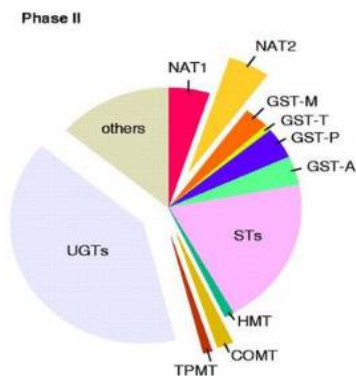
Figure 4 : les principaux CYP identifiés chez l'homme et leurs substrats médicamenteux[23].

On constate que le même médicament peut être métabolisé par 2 ou plusieurs isoenzymes différentes. Certains médicaments ou substances peuvent avoir un effet particulier sur ces enzymes.

- Soit ils sont (inducteurs enzymatiques)
- Soit ils sont (inhibiteurs enzymatiques)

➤ Les réactions de phase 2

Au cours du métabolisme des médicaments de phase 2, les médicaments ou les métabolites des voies de phase 1 sont conjugués de façon enzymatique avec un composé endogène hydrophile à l'aide d'enzymes transférases. Des réactions de glucuroconjugaison, d'acétylation, de sulfoconjugaison, de glycoconjugaison et de conjugaison au glutathion composent cette phase 2 du métabolisme. Les enzymes métabolisant les médicaments de phase 2 les plus courantes sont les UDP-glucuronosyltransférases (UGT), les sulfotransférases (SULT), les N-acétyltransférases (NAT), les S-transférases de glutathion (GST), les S-méthyltransférases de thiopurine (TPMT) et les O-méthyltransférases de catéchol(COMT)[24].



Les UDP-glucuronosyltransférases (UGT).

Les sulfotransférases (SULT).

Les N-acétyltransférases (NAT).

Les S-transférases de glutathion (GST).

Les S-méthyltransférases de thiopurine (TPMT).

Les O-méthyltransférases de catéchol(COMT).

Figure 5: Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase II[18].

➤ Les facteurs affectant le métabolisme des médicaments

Le métabolisme des médicaments chez l'homme n'est pas constant ou immunisé contre divers facteurs internes et externes. Le métabolisme pourrait être affecté par l'âge, le sexe, la grossesse, différents états pathologiques, la transplantation d'organes solides, les médicaments et le polymorphisme génétique[24].

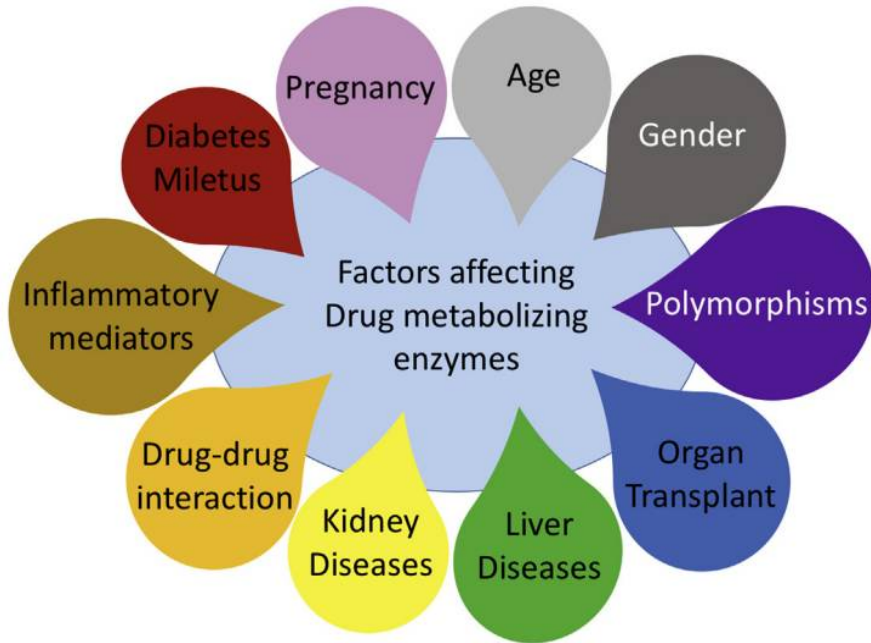


Figure 6: Les Facteurs affectant l'expression et les fonctions des enzymes métabolisant les médicaments[24].

➤ L'induction enzymatique

Les inducteurs peuvent augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoformes du CYP, par exemple, le phénobarbital induit la synthèse du CYP3A et du CYP2B6, et la rifampicine est un inducteur du CYP3A et du 2C9.

Les phénomènes d'induction ont généralement pour effet de réduire l'activité du médicament en raccourcissant sa durée de vie dans l'organisme. Des réactions indésirables graves peuvent survenir par la formation de métabolites dit « réactifs » qui peut présenter une toxicité pour divers organes tels que le foie[17].

➤ L'inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus se produit une fois que la concentration du médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. L'Augmentation de la concentration plasmatique du médicament avec inhibition du métabolisme est un risque de toxicité[25].

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- Une augmentation de la concentration du produit actif et une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique (risque de toxicité)
- Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

I.1.1.4 L'excrétion

L'élimination des médicaments est le processus par lequel les substances pharmaceutiques sont retirées du corps. Tous les médicaments sont finalement éliminés du corps, bien qu'ils y aient diverses voies qui peuvent être impliquées dans le processus.

Les reins sont responsables de la majorité de l'excrétion de substances hydrosolubles. Le système biliaire peut également excréter des médicaments qui ne sont pas réabsorbés du tractus gastro-intestinal. Dans la plupart des cas, la quantité de médicament excrétée dans l'intestin, la salive, la sueur, le lait maternel et les poumons est négligeable. Cependant, certains anesthésiques volatils peuvent être expirés par les poumons. De plus, même de faibles concentrations de médicaments dans le lait maternel des femmes allaitantes peuvent affecter un nourrisson qui allaite[26].

➤ L'excrétion rénale

Environ 20 % du plasma est filtré par le glomérulaire dans l'ultrafiltrat rénal. La plupart des électrolytes sont ensuite réabsorbés passivement ou activement dans le sang à partir des tubules rénaux, et ne sont pas excrétés dans l'urine. En revanche, les composés polaires, tels que la plupart des métabolites de médicaments, ne sont pas en mesure de diffuser de nouveau dans la circulation, et sont excrétés du corps dans l'urine.

L'excrétion rénale des médicaments diminue généralement avec l'âge, et la clairance rénale d'une personne à l'âge de 80 ans est considérée comme étant environ la moitié de ce qu'elle était à l'âge de 30 ans. Par conséquent, les médicaments qui sont principalement excrétés par les reins peuvent nécessiter d'être administrés à la moitié de la dose pour les patients âgés, afin de réduire le risque d'effets indésirables[26].

Plusieurs facteurs peuvent affecter l'excrétion rénale, tels que[26] :

- Les médicaments liés à de grandes protéines dans le plasma ne peuvent pas être filtrés hors du plasma, et restent donc dans la circulation sanguine.
- Le pH de l'urine peut modifier la réabsorption et l'excrétion en raison de l'effet qu'il a sur l'ionisation des acides et des bases faibles.
- Les médicaments non ionisés et les métabolites sont généralement capables de diffuser hors du tubule rénal et sont réabsorbés dans le sang.

Fabrication de l'urine

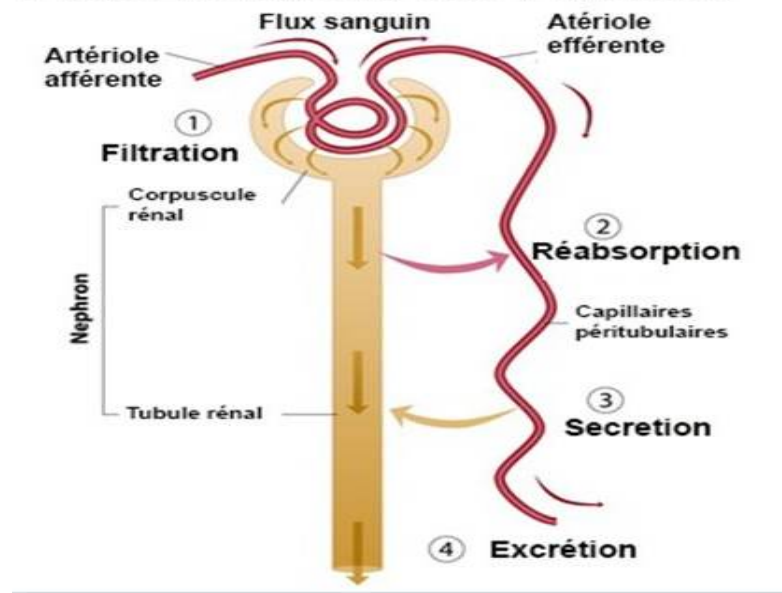


Figure 7: Illustration des 3 principaux processus impliqués dans l'excrétion rénale[27].

➤ **L'excrétion biliaire**

Certains médicaments et métabolites peuvent être excrétés dans la bile parce qu'ils traversent l'épithélium biliaire par transport sécrétoire actif. Lorsque la concentration du médicament dans l'organisme est élevée, les sites du transport sécrétoire peuvent devenir saturés et l'excrétion atteint une limite supérieure.

Les médicaments qui sont excrétés par la bile sont gros, avec un poids moléculaire <300 g/mol, et ont généralement des groupes polaires et lipophiles. Les petites molécules sont habituellement excrétées dans les reins.

➤ **Autres voies d'élimination**

Les autres voies d'élimination sont minoritaires.

- Élimination respiratoire.
- Élimination par les glandes mammaires.
- L'élimination salivaire.

➤ **Paramètres pharmacocinétiques liés à l'élimination**

Le temps de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) et La clairance (CL) est constituée de deux paramètres pharmacocinétiques liés à l'excrétion.

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min. Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes.

La demi-vie ($t_{1/2}$) est définie comme le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament diminue de moitié, quelle que soit la dose administrée.

I.1.2 La pharmacodynamique

La pharmacodynamique est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des médicaments et de leurs mécanismes d'action. Les effets de la plupart des médicaments résultent de leur interaction avec les composants macromoléculaires de l'organisme. Les termes "**récepteur de médicament**" ou "**cible de médicament**" désignent la macromolécule cellulaire ou le complexe macromoléculaire avec lequel le médicament interagit pour déclencher une réponse cellulaire. Les médicaments modifient généralement la vitesse ou l'ampleur d'une réponse cellulaire intrinsèque plutôt que de créer de nouvelles réponses. Les récepteurs de médicaments sont souvent situés à la surface des cellules, mais ils peuvent également se trouver dans des compartiments intracellulaires spécifiques tels que le noyau[28].

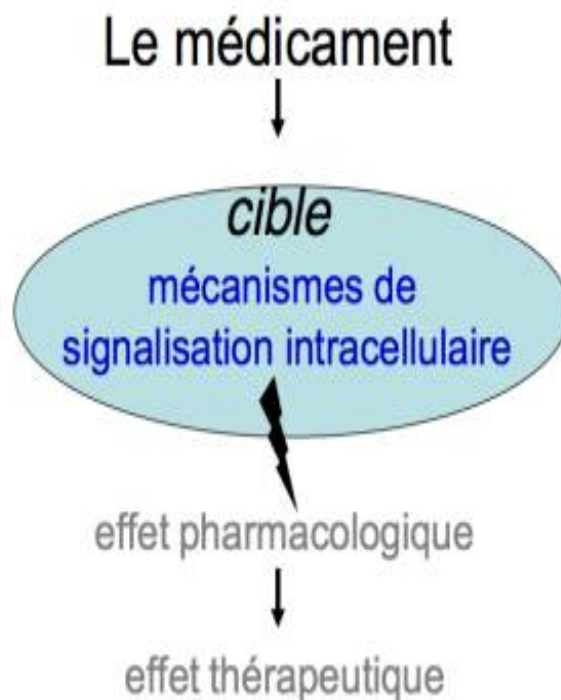


Figure 8: mécanisme d'action d'un médicament [29].

Cette cible peut être une protéine, une partie du génome ou un autre emplacement tel que des os ou des lipides de membrane. La plupart des cellules présentent divers types de récepteurs à leur surface. Un récepteur est une molécule avec une structure tridimensionnelle qui peut seulement se lier à des substances qui s'y adaptent précisément, comme une clé dans une serrure.

- **Récepteurs cellulaires**

Les récepteurs permettent aux substances extracellulaires naturelles (mais provenant de l'organisme) d'influencer l'activité des cellules. Parmi ces substances, on peut citer les neurotransmetteurs (substances chimiques qui transmettent des messages entre les cellules du système nerveux) et les hormones (substances chimiques libérées dans la circulation sanguine par un organe pour influencer un autre organe). Cette influence peut consister à stimuler ou à inhiber un processus à l'intérieur de la cellule. Les médicaments ont tendance à imiter ces substances naturelles et à utiliser les récepteurs de la même manière. Par exemple, la morphine et d'autres médicaments analgésiques agissent ou affectent les mêmes récepteurs cérébraux que ceux utilisés par les endorphines, des substances endogènes utilisées pour contrôler la douleur [30].

- **Agonistes et antagonistes**

Les médicaments qui se lient aux récepteurs sont classés comme agonistes ou antagonistes. Les agonistes activent, ou stimulent, leurs récepteurs et produisent une réponse qui augmente ou diminue l'activité cellulaire. Les médicaments antagonistes bloquent l'accès ou la liaison des agonistes endogènes, généralement des neurotransmetteurs, à leurs récepteurs et empêchent ou réduisent ainsi les réponses cellulaires aux agonistes naturels.

II. LES INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS

Les médicaments et la nourriture sont souvent pris ensemble. Le fait de lier l'administration d'un médicament à un événement régulier comme un repas peut améliorer l'adhésion du patient à un régime de traitement, en particulier chez les personnes âgées. Les aliments peuvent exercer une influence importante sur les effets de certains médicaments. Les interactions entre les aliments et les médicaments peuvent être pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les interactions pharmacocinétiques se produisent le plus souvent sur l'absorption et le métabolisme des médicaments. L'absorption peut être accélérée ou retardée, augmentée ou diminuée, tandis que le métabolisme des médicaments peut être stimulé ou inhibé. Les facteurs qui influent sur les interactions entre les aliments et les médicaments sont les suivants : composition et propriétés physico-chimiques des médicaments, intervalle entre un repas et la prise de médicaments et composition alimentaire [31].

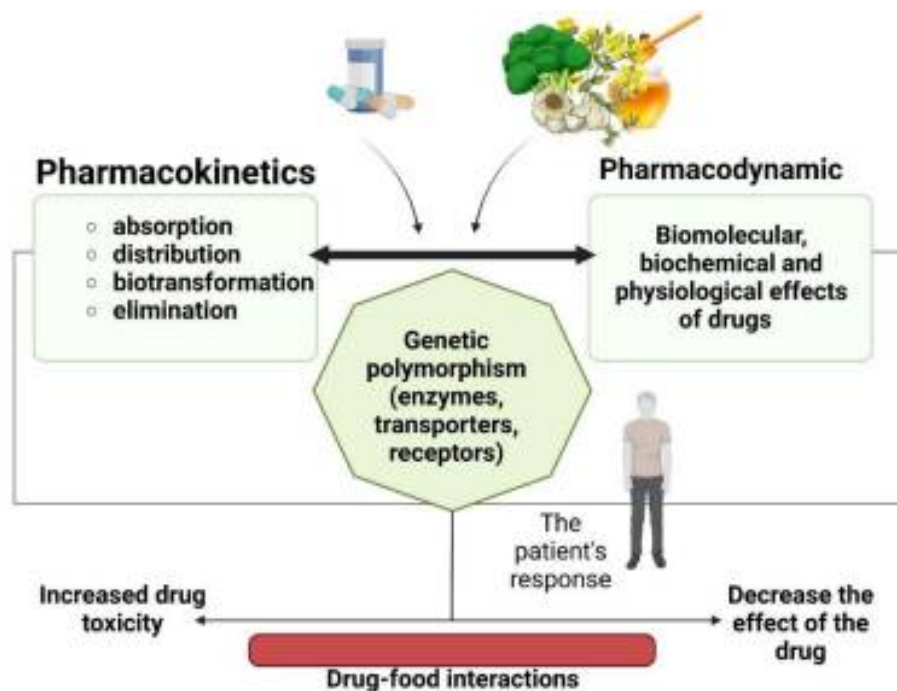


Figure 9: Les aliments-médicaments peuvent déterminer une augmentation de la toxicité des médicaments ou une diminution de leur effet [32].

II.1 Les facteurs alimentaires agissent sur la pharmacocinétique des médicaments

La prise simultanée d'aliments et de médicaments peut avoir un impact important sur la libération, l'absorption, la distribution, le métabolisme et/ou l'élimination des médicaments et, par conséquent, sur l'efficacité et l'innocuité de la pharmacothérapie. Ainsi, les interactions entre les aliments et les médicaments constituent l'un des principaux défis liés à l'administration orale de médicaments. Alors que les interactions pharmacocinétiques (PC) entre les aliments et les médicaments peuvent avoir diverses causes, les interactions pharmacodynamiques (PD) entre les aliments et les médicaments sont attribuables à des interactions pharmacologiques précises entre un médicament et des boissons ou des aliments particuliers. Au cours des dernières années, des efforts considérables ont été déployés pour élucider les mécanismes qui stimulent les interactions pharmacocinétiques entre les aliments et les médicaments. Leur apparition dépend principalement des propriétés de la substance médicamenteuse, de la formulation et d'une multitude de facteurs physiologiques [33]. Cependant, la prise concomitante de médicaments et d'aliments crée la possibilité d'interactions qui peuvent modifier la biodisponibilité orale et l'efficacité ou la toxicité d'un médicament qui en résulte. La biodisponibilité orale dépend de plusieurs facteurs, dont la vitesse et l'étendue de la dissolution du médicament à partir de la forme posologique solide et le transfert du médicament de l'estomac au duodénum où il est normalement absorbé. Un médicament doit également traverser la paroi intestinale, entrer dans la circulation portale et passer par le foie avant d'accéder à la circulation systémique. La paroi intestinale et le foie sont capables d'affecter la biodisponibilité des médicaments par voie orale par des mécanismes impliquant le métabolisme et le transport présystémiques des médicaments [34].

II.1.1 Influence des aliments sur l'absorption des médicaments

Les aliments ont la capacité d'augmenter ou de diminuer l'absorption des médicaments. La compréhension des mécanismes d'interaction entre les aliments et les médicaments permet au clinicien de donner aux patients des conseils appropriés sur la prise de médicaments en ce qui concerne le moment et la composition des repas. L'effet des aliments dépend des caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques des médicaments. La signification

clinique de l'effet dépendra à son tour des caractéristiques pharmacodynamiques du médicament. Par exemple, le saquinavir, un médicament antirétroviral peu soluble dans l'eau, doit être pris avec de la nourriture pour permettre à la bile de favoriser sa dissolution, ce qui facilite ensuite son absorption. Le degré d'absorption est plus que doublé si l'on prend le saquinavir après un petit-déjeuner complet et cuit. La prise de saquinavir à jeun réduit sa biodisponibilité et peut entraîner un échec thérapeutique[35]. Les aliments peuvent altérer l'absorption des médicaments par divers mécanismes, y compris l'impact sur la physiologie gastro-intestinale (par exemple, les changements induits par les aliments dans le temps de vidange gastrique, la motilité intestinale, les valeurs de pH régionales, la composition du liquide intestinal, le flux sanguin hépatique, le métabolisme luminal), la solubilité et la dissolution des médicaments, la diffusion des médicaments et les interactions directes entre les composants alimentaires et les molécules médicamenteuses. En outre, les aliments peuvent agir comme une barrière physique, empêchant la diffusion du médicament vers le site d'absorption. En raison de ces interactions, la prise concomitante d'aliments peut soit améliorer (effet alimentaire positif, augmentation de 25 % ou plus de l'étendue de l'absorption du médicament), soit entraver l'absorption du médicament (effet alimentaire négatif, diminution de 20 % ou plus de l'étendue de l'absorption du médicament), soit n'avoir aucun effet sur la bioperformance du produit pharmaceutique. A souligner que la tendance générale de l'effet alimentaire dépend des propriétés biopharmaceutiques du médicament et qu'elle peut donc être prédite qualitativement sur la base du système de classification biopharmaceutique (BCS). Les médicaments de classe I du BCS sont très solubles et bien absorbés dans l'intestin, et il est peu probable qu'ils présentent des effets alimentaires. Les médicaments peu solubles de la classe II du BCS présentent souvent une exposition systémique accrue avec la nourriture, et ce phénomène est attribuable à une meilleure solubilisation du médicament en raison de concentrations plus élevées de sels biliaires. Les effets négatifs de l'alimentation sont surtout observés pour les médicaments BCS de classe III hautement solubles, mais peu perméables, surtout si le médicament possède une fenêtre d'absorption étroite. Les médicaments BCS de classe IV ne présentent aucune tendance claire, car l'effet global de l'alimentation sera régi soit par une augmentation de la solubilité du médicament, soit par une diminution de sa perméabilité[36].

II.1.1.1 Modifications de la physiologie gastro-intestinale par l'alimentation

La prise de nourriture entraîne diverses modifications des conditions physiologiques dans le tractus gastro-intestinal (GI) humain, qui peuvent affecter le profil pharmacocinétique d'un médicament en modifiant sa libération, son absorption, sa distribution, son métabolisme et/ou son élimination. Ces interactions aliments-médicaments ne sont pas spécifiques, ce qui signifie qu'elles s'appliquent à toute formulation ingérée par voie orale. Cependant, leur pertinence dépend des propriétés du médicament et de la formulation. Par exemple, si la solubilité limite l'absorption orale du médicament, la disponibilité et la composition des fluides luminaux seront d'une importance majeure. Une fois que les aliments passent de l'estomac à l'intestin grêle, ils ont un effet stimulant sur la motilité intestinale, sur la sécrétion d'enzymes digestives et aussi, en particulier dans le cas de repas gras, sur la sécrétion de bile. Les influences de l'altération de la motilité gastrique et intestinale, l'une diminuant et l'autre augmentant, ainsi que l'augmentation des sécrétions gastro-intestinales (GI) avec les aliments ingérés, pourraient avoir un certain nombre d'effets sur l'absorption des médicaments. Le ralentissement de la vidange gastrique retardera l'absorption des médicaments qui sont principalement absorbés par l'intestin grêle, mais pas ceux qui sont absorbés par l'estomac. Il retarde l'absorption des composés acides ou des médicaments contenus dans des formulations entérosolubles en retardant le transit du médicament du contenu acide de l'estomac vers la région relativement alcaline de l'intestin grêle. D'autre part, le retard de la vidange gastrique peut augmenter la disponibilité systémique des composés qui ont une faible solubilité au pH gastrique acide en permettant à une plus grande quantité de matière de se dissoudre dans l'estomac avant de passer dans l'intestin grêle. Les composés qui sont instables à un pH acide sont susceptibles d'être dégradés à la suite d'un séjour prolongé dans l'estomac. Il a déjà été noté que les grands volumes de liquides non nutritifs se vident de l'estomac plus rapidement que les petits volumes. Le grand volume lui-même tend à accélérer la dissolution et aussi le transfert du médicament dissous et non dissous de l'estomac vers l'intestin grêle. La présence de grands volumes de liquide dans l'intestin peut continuer à augmenter l'absorption du médicament en fournissant un environnement plus liquide et aussi par un effet d'entraînement du solvant. D'autre part, on peut s'attendre à ce que de plus grands volumes de liquide retardent l'absorption en raison d'un faible gradient de concentration du médicament entre la séreuse et la muqueuse [37].

Aucun effet de la nourriture.

Effet négatif des aliments.

Effet positif des aliments.

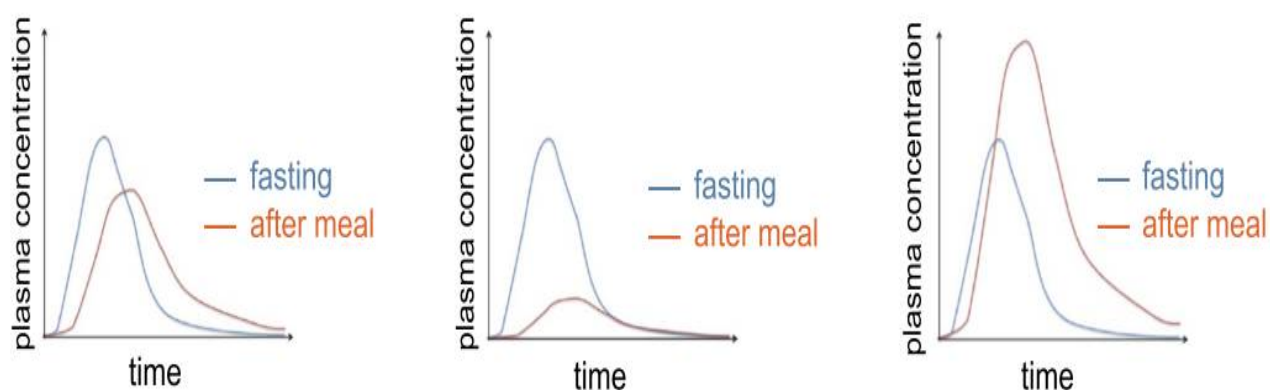


Figure 10: Classification des effets des aliments sur l'absorption des médicaments[33].

L'alimentation joue un rôle dans l'augmentation ou la diminution de la biodisponibilité de plusieurs médicaments, un effet positif de l'alimentation entraîne une augmentation de l'(AUC) t-0 et de la Cmax, tandis que l'inverse est observé avec un effet négatif de l'alimentation. L'absence de tout type d'effet est connue sous le nom d'effet alimentaire neutre.

➤ **La viscosité gastro-intestinale**

Après l'ingestion de nourriture, la viscosité de la lumière intestinale augmente souvent dans un premier temps. L'imagerie par résonance magnétique sensible à l'eau, réalisée sur des sujets sains à jeun et nourris, a révélé que le volume de liquide dans l'intestin grêle peut être réduit de 50 % à la suite de la prise d'un repas [38]. La viscosité du tractus gastro-intestinal augmente de manière significative, ce qui constitue un changement postprandial important et ralentit la diffusion des médicaments vers l'épithélium d'absorption. Par exemple, l'absorption du lénalidomide a diminué de 20 % immédiatement après un petit-déjeuner riche en graisses et en calories, notamment parce que les aliments agissent comme une barrière physique en raison de la viscosité élevée qui en résulte et qui limite la perméation du médicament vers la membrane absorbante dans la partie supérieure de l'intestin [39]. L'augmentation postprandiale de la viscosité peut servir de barrière physique à la libération du médicament à partir des formes de dosage solides administrées et peut entraver la diffusion du médicament dissous à la surface des muqueuses, réduisant ainsi l'étendue de l'absorption du médicament

[40]. L'effet de la viscosité sur la libération du médicament est particulièrement important pour les formulations orales contenant des médicaments de classe III BCS (haute solubilité/faible perméabilité). De nombreux médicaments BCS de classe III présentent une absorption régionalement dépendante, avec une absorption plus importante dans la partie supérieure mais pas dans la partie inférieure de l'intestin grêle [41].

➤ La vidange gastrique

Les médicaments sont stockés dans l'estomac après avoir été administrés par voie orale. Peu de médicaments sont absorbés par l'estomac ; la plupart des médicaments doivent être expulsés de l'estomac et absorbés par l'intestin. Des recherches antérieures ont montré que l'ingestion d'aliments solides prolonge souvent le temps de vidange gastrique jusqu'à ce que les solides nutritionnels (et les particules de médicament) soient décomposés en particules de 1 à 2 mm [42]. Par conséquent, pour la plupart des médicaments, la prise d'aliments peut retarder l'absorption en raison du retard de la vidange gastrique et de l'absorption intestinale différée. Par exemple, le Tmax de la capécitabine est retardé de 1,5 heure après l'ingestion d'aliments [43]; le Tmax du chlorhydrate de duloxétine est prolongé de 6 à 10 heures en présence d'aliments dans le tube digestif [44]; et lorsque le kétoprofène est pris avec des aliments, le Tmax passe de 2,8 à 7,1 heures [45]. En d'autres termes, bien que de nombreux médicaments présentent un Tmax retardé après l'ingestion de nourriture. Les exemples incluent la reboxétine et l'amoxicilline [46]. Dans certaines circonstances, le retard de la vidange gastrique peut modifier le degré d'absorption. Les trois cas suivants illustrent ce phénomène. Tout d'abord, certains médicaments sont acidolabiles, comme le stéarate d'érythromycine et le midazolam. Un séjour prolongé dans l'estomac a diminué le degré d'absorption du stéarate d'érythromycine [76], qui est sensible à la dégradation acide [47]. L'absorption du midazolam a également été réduite parce qu'il se transformerait en une amine primaire polaire, moins perméable, sous une forme à cycle ouvert dans un pH acide (pH \6) [48]. Deuxièmement, pour les médicaments dont le site d'absorption se trouve dans la partie supérieure de l'intestin et qui présentent une absorption par transport actif et saturable, le retard de la vidange de l'estomac peut augmenter l'absorption. Le chlorothiazide en est un exemple [49]. Lorsque la vidange gastrique est rapide, le médicament traverse la fenêtre

d'absorption sans être absorbé car les transporteurs absorbants sont saturés. En ralentissant la vitesse à laquelle les médicaments se présentent à la fenêtre d'absorption grâce à l'allongement de la rétention gastrique, une concentration plus faible de médicament est disponible pour les transporteurs absorbants, et par conséquent, ces transporteurs peuvent ne plus être saturés. Troisièmement, le séjour prolongé dans l'estomac causé par la nourriture peut conduire à une meilleure absorption dans l'intestin pour les pro-médicaments, tels que le cefpodoxime proxetil, car une rétention plus longue peut permettre une désestérification optimale de sa fraction active (cefepodoxime) par les estérases, qui est plus efficace lorsque le pH est bas [50]. De cette manière, le retard de la vidange gastrique peut affecter le degré d'absorption. Dans les études cliniques qui étudient l'effet de la vidange gastrique sur l'absorption des médicaments par voie orale, le paracétamol (également connu sous le nom d'acétaminophène) est souvent utilisé comme marqueur du temps de vidange gastrique car il est supposé être absorbé non pas par l'estomac mais rapidement et exclusivement par l'intestin grêle. Par conséquent, le délai de la première apparition du paracétamol dans le sang peut être considéré comme le temps nécessaire au transit dans l'estomac. Dans une étude sur l'effet alimentaire, l'administration simultanée d'un médicament objet et de paracétamol, avec ou sans nourriture, peut permettre de déterminer si l'effet alimentaire observé pour le médicament objet est associé au temps de vidange gastrique. Par exemple, lorsque le diclofénac et le paracétamol ont été pris simultanément avec ou sans nourriture, il y a eu des changements dans les paramètres pharmacocinétiques du diclofénac dans une condition d'alimentation, alors qu'il n'y a eu presque aucun changement dans ceux du paracétamol [51]. On peut donc conclure que l'effet alimentaire du diclofénac n'est pas dû à un retard de vidange gastrique. Une étude sur le danazol a examiné l'effet des aliments sur sa biodisponibilité absolue, ainsi que le temps de vidange gastrique. Le danazol avait un T_{max} légèrement augmenté lorsqu'il était pris avec un repas riche en lipides, et le temps de vidange gastrique indiqué par l'apparition du paracétamol dans le sang était significativement prolongé. Ainsi, l'effet des aliments sur le danazol ne peut être que partiellement expliqué par la vidange gastrique [52].

➤ **Instabilité dans les fluides gastriques**

Les médicaments qui sont instables dans les fluides gastriques présenteront une biodisponibilité réduite lorsqu'ils sont administrés avec de la nourriture en raison de l'augmentation de leur temps de séjour dans l'estomac. Par exemple, la didanosine, un médicament antirétroviral, se dégrade dans des conditions acides et sa biodisponibilité est considérablement réduite lorsqu'elle est administrée avec de la nourriture [53]. Shyu et al. ont montré que l'administration d'un comprimé de didanosine à mâcher avec un petit-déjeuner standard chez 8 hommes a entraîné une diminution de 47 % et 54 % de l'ASC₀₋₁ et de la C_{max}, respectivement [53]. La réduction de l'étendue de l'absorption de la didanosine était partiellement due à l'augmentation de la dégradation du médicament en raison d'une rétention gastrique accrue après l'administration de nourriture.

II.1.1.2 Modification du pH Gastrique

La variabilité du pH gastro-intestinal est l'un des facteurs qui peuvent avoir un impact sur l'absorption et la biodisponibilité des médicaments par voie orale. Les variations du pH gastro-intestinal peuvent influencer la dissolution et la solubilité des médicaments, leur libération, leur stabilité et leur perméabilité intestinale. Le tube digestif peut présenter des modifications du pH. À jeun, le pH médian de l'estomac humain est de 1,7, alors qu'après un repas, le pH gastrique augmente pour atteindre une valeur médiane de 5,0 [54]. Le pH duodéal ne change que légèrement, passant de 6,1 à 6,3 [54].

• Dissolution et solubilité des médicaments

La dissolution des médicaments faiblement acides ou faiblement basiques peut dépendre du pH. Les médicaments faiblement basiques se dissolvent plus facilement dans l'environnement acide de l'estomac, mais lorsqu'ils passent à un environnement plus basique, leur solubilité diminue, ce qui peut entraîner une précipitation du médicament. D'autre part, la dissolution des médicaments faiblement acides est minimale dans l'estomac et la solubilité tend à augmenter lorsque le médicament passe dans l'environnement plus basique de l'intestin grêle. Par conséquent, une élévation du pH gastrique (par exemple, après un repas ou l'administration d'un agent réducteur d'acide) devrait diminuer la dissolution et l'absorption in vivo des médicaments faiblement basiques mais augmenter la dissolution et l'absorption in

vivo des médicaments faiblement acides. L'effet du pH gastrique sur l'absorption in vivo des médicaments est plus prononcé pour les médicaments faiblement basiques, peu solubles dans l'eau et très perméables (classe II de la classification BCS), en particulier ceux dont le pKa est faible. Pour ces médicaments, une acidité gastrique suffisante est une condition préalable à une dissolution et une absorption in vivo adéquates. Plusieurs études publiées dans la littérature font état d'une dissolution et d'une biodisponibilité dépendante du pH de plusieurs médicaments faiblement basiques. Un pH gastrique élevé a été associé à une absorption orale réduite du kétoconazole [55], de l'itraconazole [56], du dipyridamole [57], de l'indinavir [58], de l'énoxacine [59], du dazatinib [60]. Par exemple, l'administration conjointe d'une suspension d'antiacides et d'une dose de 100 mg d'itraconazole (un médicament faiblement basique et peu soluble dans l'eau, pKa = 3,7) à des sujets sains a entraîné une diminution significative de la vitesse et de l'étendue de l'absorption orale, avec une réduction de l'ASC0-1 et de la Cmax de 70 % et 66 %, respectivement [61]. Dans le même ordre d'idées, le kétoconazole (un médicament faiblement dibasique peu soluble dans l'eau, pKa = 2,95 et 6,51) a montré une dissolution dépendante du pH [62], et une réduction significative de la biodisponibilité lorsqu'il était administré en même temps que la ranitidine [63] ou la cimétidine [64]. Ces données suggèrent que la dissolution du médicament a été nettement diminuée, et potentiellement qu'une fraction du médicament dissous a précipité dans la lumière gastro-intestinale, en raison de l'élévation du pH qui a conduit à une absorption orale réduite. L'amélioration de l'absorption était en partie due à des sécrétions pancréatiques et biliaires augmentées par le repas qui favorisait la dissolution et/ou la solubilité du médicament.

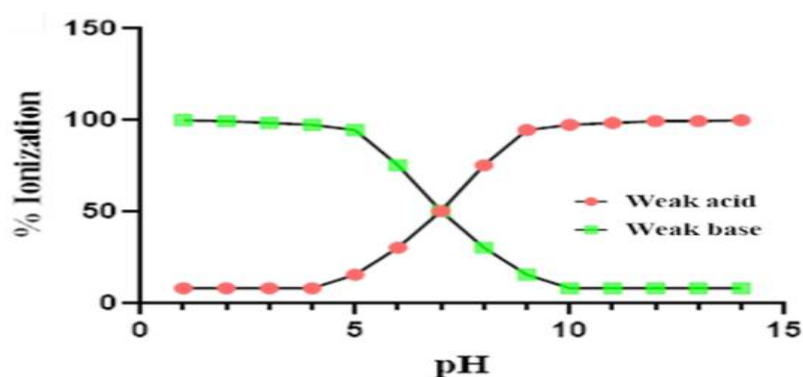


Figure 11: Variation du pourcentage d'ionisation d'un acide ou d'une base faible par rapport à la variation du pH[65].

En résumé, la prise d'aliments augmente généralement le pH du tube digestif. Comme la plupart des médicaments sont absorbés par diffusion passive [66], l'absorption optimale se produit lorsqu'ils sont sous une forme perméable non ionisée. Par conséquent, une modification du pH dans le tube digestif peut expliquer un effet alimentaire des médicaments ionisables : acide, basique ou zwitterionique. Pour les médicaments ionisables, en particulier les médicaments faiblement acides, comme la griséofulvine [67], les aliments peuvent améliorer la vitesse de dissolution à partir d'une formulation solide en augmentant le pH gastrique et ainsi conduire à une absorption accrue et plus rapide. Pour les médicaments faiblement basiques, un pH postprandial élevé peut conduire à un pourcentage plus important de médicaments sous une forme unie, ce qui est bénéfique pour le transport passif à travers les membranes épithéliales de l'intestin et peut faciliter l'absorption de médicaments tels que la chloroquine [68], dont l'ionisation diminue lorsque le pH augmente. Notamment, l'effet alimentaire dû à une modification du pH dépend également de la stabilité structurelle des médicaments testés. Pour les médicaments qui sont instables dans un environnement acide, un pH élevé empêche la dégradation dans le tube digestif et augmente ainsi l'absorption. Les exemples incluent la leucovorine [69], qui est instable lorsque le pH est inférieur à 2,8, et le bromazépam, qui se décompose dans des solutions acides à 37 C. En outre, plusieurs médicaments sont instables dans des environnements alcalins ; ainsi, un pH élevé peut entraîner une dégradation et entraver l'absorption. Par exemple, après l'ingestion de nourriture, la mauvaise absorption de la pénicillamine pourrait être attribuée à une stabilité réduite à un pH plus élevé [70].

II.1.1.3 Action sur les sécrétions digestives

Les sels biliaires peuvent former des micelles de médicament et augmenter la vitesse de dissolution du médicament en améliorant le mouillage ; Une augmentation du flux lymphatique ; Une augmentation de la motilité GI. La bile est composée de sels biliaires, de lécithine, de cholestérol, de pigments biliaires, d'ions inorganiques et d'autres composés, qui peuvent augmenter l'activation de surface et la mouillabilité, la vitesse de dissolution et la solubilité de médicaments insolubles, tels que la griséofulvine et la digoxine [71] , [72]. Une étude a montré que la perméabilité de la griséofulvine augmentait avec la concentration de

micelles biliaires [72]. Sugano a signalé que la simulation numérique de l'absorption orale décrit la dissolution mécanique et l'absorption de composés peu solubles [73]. Cet auteur a également considéré que les effets des aliments peuvent être estimés par l'équilibre entre une augmentation de la solubilité du médicament et un changement de la perméabilité par les micelles biliaires lorsque la solubilité limite l'absorption orale. En particulier, les micelles biliaires affectent l'absorption orale des médicaments faiblement solubles en diminuant le coefficient de diffusion effectif et la fonction libre du médicament et en augmentant la solubilité du médicament, affectant ainsi la vitesse de dissolution et la perméabilité effective de la membrane intestinale. Les composés BCS de classe III (haute solubilité et faible perméabilité) sont souvent affectés négativement par la prise alimentaire. Le transport de plusieurs composés BCS de classe III à travers l'appareil digestif fait intervenir des transporteurs d'absorption et d'efflux [74]. Étant donné que certains composants des aliments inhibent de manière compétitive la fonction des transporteurs intestinaux, la consommation d'aliments peut réduire l'absorption de certains composés BCS de classe III [75]. En outre, étant donné que l'augmentation de la sécrétion biliaire due à la prise d'aliments accroît la liaison entre un médicament et la micelle biliaire et, par conséquent, diminue la fraction libre d'un médicament dans le tractus gastro-intestinal [76], l'étendue et/ou la vitesse du processus de perméabilité membranaire, y compris les transporteurs, pourraient être réduites pour les composés BCS de classe III. La figure résume les effets prévus de l'alimentation sur la modification de la biodisponibilité (AUC) en fonction de la classe BCS.

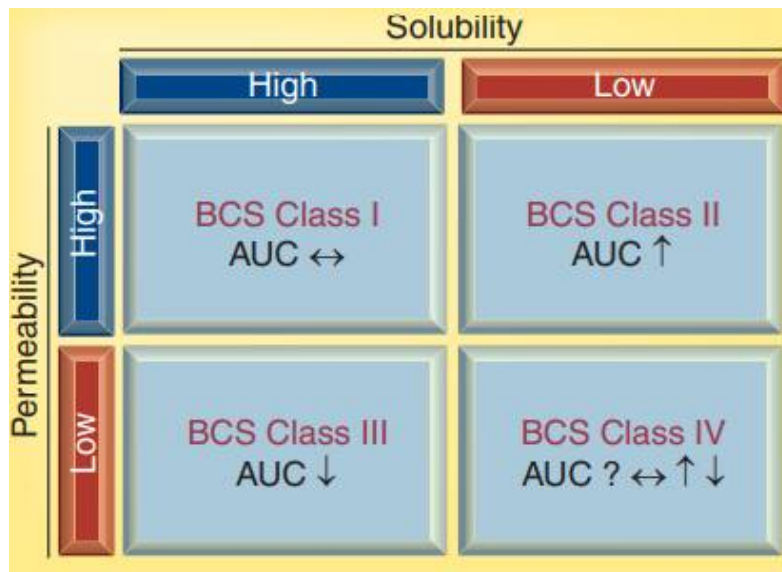


Figure 12: Effet prévu de l'alimentation sur le changement de direction du degré d'exposition au médicament (AUC) [77].

II.1.1.4 La Liaison des médicaments avec les composants alimentaires

La liaison des médicaments aux composants alimentaires est un autre moyen de réduire le degré d'absorption. Des médicaments tels que les tétracyclines [78], la ciprofloxacine [79], la norfloxacine [80] et le phosphate sodique de tramustine [81], forment des complexes insolubles et non absorbables avec des aliments contenant du fer ou du calcium (par exemple, les produits laitiers), ce qui réduit leur biodisponibilité. Par exemple, la coadministration de 200 mg de norfloxacine en comprimé avec du lait ou du yaourt à des sujets sains a entraîné une réduction de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} d'environ 50 % par rapport aux contrôles [80]. L'administration conjointe de jus enrichi en calcium et de ciprofloxacine a entraîné une réduction respective de l'ASC et de la C_{max} de 21 % et 22 % par rapport au jus non enrichi, et de 41 % et 23 % par rapport aux témoins [82]. La présence d'acides biliaires peut avoir un double effet sur l'absorption des médicaments. D'une part, la complexation étroite entre les molécules hydrophiles du médicament et les acides biliaires peut conduire à une diminution considérable de l'absorption gastro-intestinale et de la biodisponibilité. Ce dernier effet a été observé avec des b-bloquants hydrophiles tels que le nadolol et l'aténolol [83]. Dans une étude croisée chez des sujets sains, Barnwell et al. ont observé que l'administration d'une

formulation d'aténolol contenant des acides biliaires entraînant une réduction de 30 % de l'ASC et de 28 % de la Cmax par rapport à une formulation commerciale ne contenant pas d'acides biliaires [83]. D'autre part, les acides biliaires peuvent améliorer l'absorption et la biodisponibilité des médicaments lipophiles tels que la cyclosporine [84] et l'albendazole [85] par solubilisation micellaire.

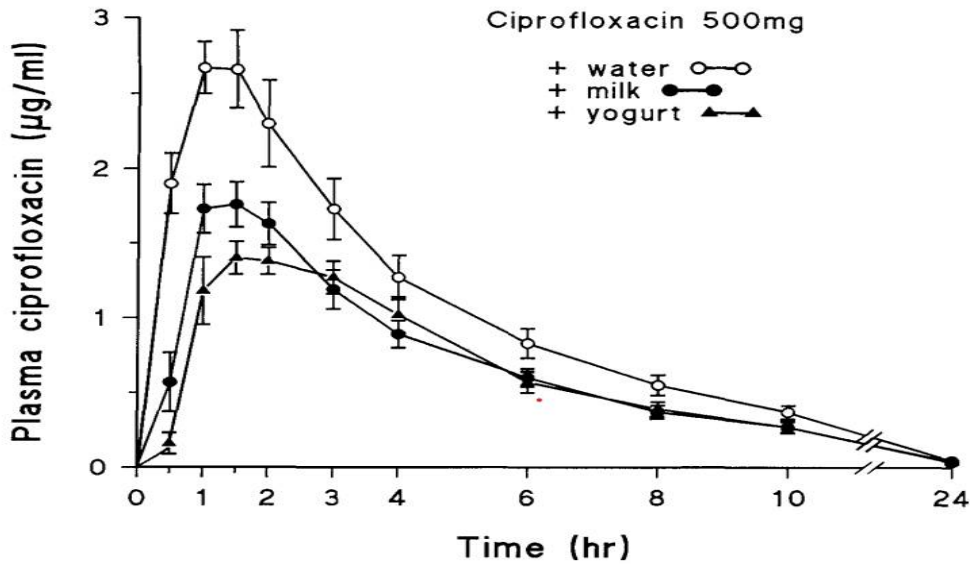


Figure 13: Effet de l'ingestion concomitante de lait (300 ml) ou de yaourt (300 ml) sur l'absorption de la ciprofloxacine (500 mg) [79].

Nous avons conclu que l'absorption de la ciprofloxacine peut être réduite par l'ingestion concomitante de lait ou de yaourt. Pour éviter les échecs thérapeutiques dans les infections où l'organisme responsable n'est que modérément sensible, l'ingestion de grandes quantités de produits laitiers sous forme liquide avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

II.1.2 Influence des aliments sur la distribution des médicaments

Comme nous l'avons vu dans les sections précédentes, les aliments induisent une myriade de changements dans le tractus gastro-intestinal qui peuvent augmenter, diminuer, retarder ou accélérer l'absorption intestinale d'un médicament en fonction des propriétés physico-chimiques de ce dernier.

La distribution d'un médicament ou d'un aliment est un autre type d'interaction médicament-aliment qui peut être perturbé par la compétition pour la liaison aux protéines de transport. En théorie, un régime enrichi en graisses augmente les acides gras libres plasmatiques qui déplacent transitoirement les médicaments liés à l'albumine, avec une exacerbation possible de l'effet pharmacologique du médicament, bien qu'aucun exemple clinique pertinent n'ait été rapporté. Une déficience relative prolongée de l'apport en protéines peut diminuer l'albumine plasmatique et, par conséquent, influencer la distribution des médicaments, lorsque l'effet est lié à la fraction fixée à l'albumine[86].

II.1.3 Influence des aliments sur le métabolisme des médicaments

Les interactions métaboliques entre aliments et médicaments se produisent lorsque la consommation d'un aliment particulier modifie l'activité d'un système enzymatique métabolisant les médicaments, ce qui entraîne une modification de la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ce système. Un certain nombre de ces interactions ont été signalées. Les aliments qui contiennent des mélanges complexes de substances phytochimiques, comme les fruits, les légumes, les épices et les boissons alcoolisées, sont les plus susceptibles d'induire ou d'inhiber l'activité des enzymes du métabolisme des médicaments, entraînant une modification de la pharmacocinétique et des résultats pharmacodynamiques potentiellement négatifs, bien que les macroconstituants alimentaires (c'est-à-dire les ratios totaux de protéines, de lipides et de glucides, et l'apport énergétique total) puissent également avoir des effets. Dans diverses études pharmacocinétiques, différents médicaments modèles métabolisés soit par des voies oxydatives de phase I [par exemple, la phénazone (antipyrine), l'aminopyrine, la théophylline, le propranolol, la nifédipine], soit par des réactions de conjugaison de phase II [par exemple, le paracétamol (acétaminophène), l'oxazépam], et à partir des données pharmacocinétiques calculées, il est possible d'obtenir certaines informations sur les enzymes de métabolisation du médicament impliquées et affectées [par exemple, les sous-espèces du cytochrome P450 (CYP), les glucuronosyltransférases]. Il est bien connu que le tabagisme, les aliments grillés au charbon de bois ou les légumes crucifères induisent le métabolisme de nombreux xénobiotiques, tandis que le jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité orale de la nifédipine, de la nitrendipine ou de la félodipine, des médicaments à forte clairance, en inhibant leur élimination[33].

II.1.3.1 Modification de l'activité des cytochromes P450 par induction ou inhibition enzymatique

Le cytochrome P-450 (CYP450) est une grande famille de protéines enzymatiques qui catalysent l'oxydation de molécules de substrat. De nombreux composés endogènes, ainsi qu'un grand nombre de composés étrangers, y compris des médicaments, sont métabolisés dans l'organisme par le CYP450 par cette biotransformation oxydative. L'isoenzyme cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4) est la forme de CYP prédominante dans l'intestin grêle humain, alors que seul un nombre très limité d'autres isoformes de CYP est exprimé dans cet organe. Le principal mécanisme d'amélioration de la biodisponibilité des médicaments par le jus de pamplemousse est, vraisemblablement, l'inhibition du CYP3A4 dans l'intestin grêle, entraînant une réduction significative du métabolisme présystémique des médicaments[87].

II.1.3.1.1 Effet du jus de pamplemousse sur cyto P450 (CYP3A4)

La consommation de jus de pamplemousse et de produits à base de pamplemousse présente des avantages potentiels pour la santé ; cependant, leur consommation est également associée à des interactions avec certains médicaments, notamment les inhibiteurs calciques, les immunosuppresseurs et les antihistaminiques. Le principal mécanisme par lequel les interactions sont liées est l'inhibition intestinale du cytochrome P450 3A4 par les furanocoumarines, ce qui entraîne une biodisponibilité accrue des médicaments administrés qui sont des substrats. Les produits à base de pamplemousse ont également été associés à des interactions avec la glycoprotéine P (P-gp) et les transporteurs d'absorption (par exemple, les polypeptides de transport des anions organiques [OATP]). Les composés polyphénoliques tels que les flavonoïdes ont été proposés comme agents responsables des interactions entre la P-gp et les OATP. Les mécanismes et l'ampleur des interactions peuvent être influencés par les concentrations de furanocoumarines et de flavonoïdes dans le produit à base de pamplemousse, le volume de jus consommé et la variabilité propre aux enzymes spécifiques et aux composants des transporteurs chez l'homme. Il est donc difficile de prédire l'ampleur des interactions entre le produit du pamplemousse et les médicaments et de comparer les données in vitro et in vivo disponibles. L'importance clinique de ces interactions dépend également de la disposition et du profil de toxicité du médicament administré [88]. Les études

portant sur les interactions initiales avec la félodipine ont permis de déterminer que le jus de pamplemousse exerçait ses effets par l'intermédiaire de l'inhibition du métabolisme intestinal lié au CYP3A4, puisque les concentrations maximales (C_{max}) étaient grandement augmentées.

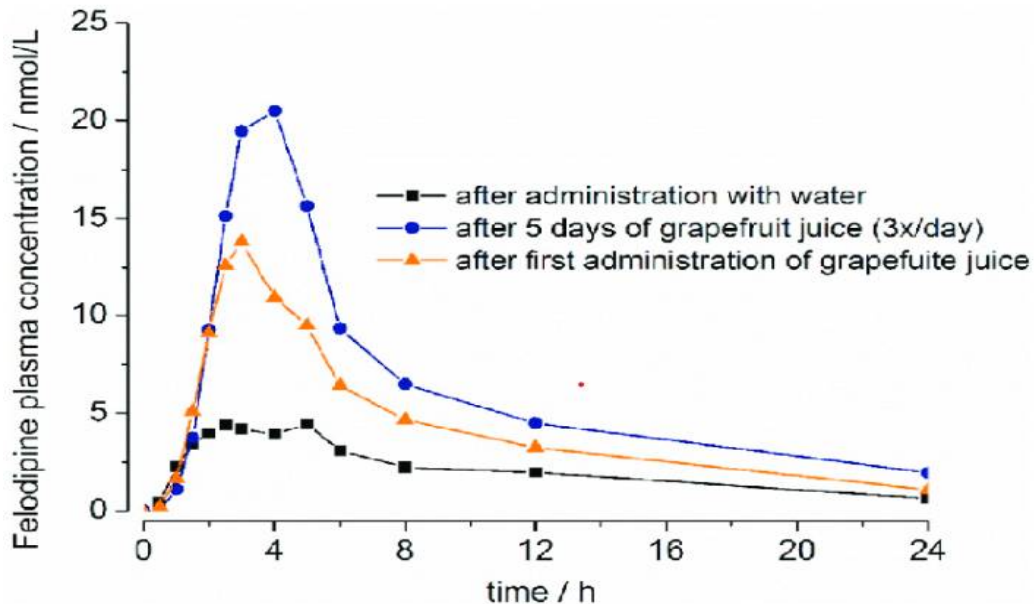


Figure 14: Effet du jus de pamplemousse sur les concentrations plasmatiques moyennes de félodipine[33].

➤ Polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)

Les polypeptides de transport des anions organiques (OATP), un type de protéine de transport transmembranaire, facilitent l'absorption d'un certain nombre de composés endogènes (par exemple, les acides biliaires, les hormones) et de médicaments [89]. Parmi les 11 membres de la famille OATP chez l'homme, l'OATP1A2 et l'OATP2B1 sont exprimés sur les membranes apicales des entérocytes [90]. Une diminution de la concentration de médicament dans la circulation systémique pourrait être attribuée à l'inhibition d'un transporteur intestinal de captation situé à l'extrémité apicale. Les substances qui altèrent la fonction ou l'activité de l'OATP pourraient potentiellement moduler la biodisponibilité des médicaments dont l'absorption dépend du transport d'influx. L'antihistaminique fexofénadine a été le premier substrat de l'OATP à être influencé par le jus de pamplemousse. les jus ont

réduit de manière significative l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) et la C_{max} de la fexofénadine par rapport à l'eau, ce qui suggère une altération de l'absorption de la fexofénadine entraînant une biodisponibilité réduite[91].

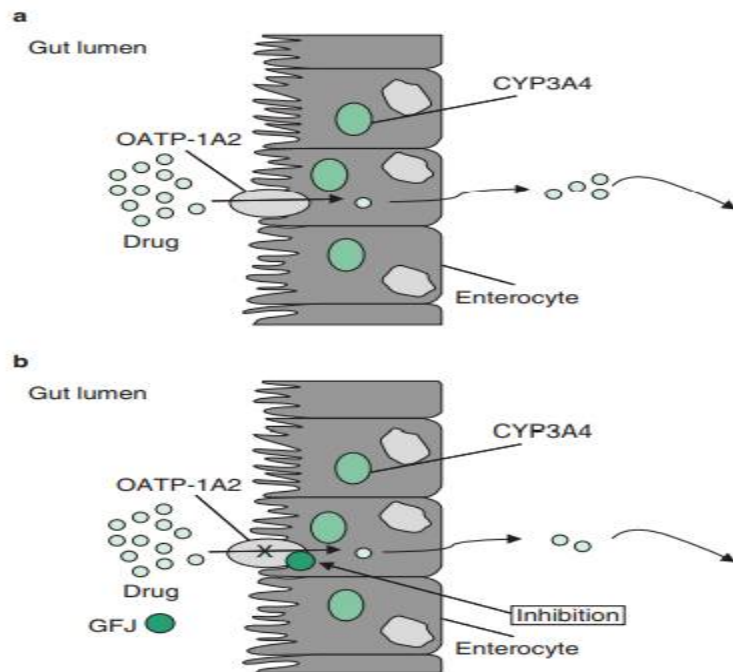


Figure 15: Transport intestinal par influx de la fexofénadine par polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)-1A2, en (a) absence et (b) présence de jus de pamplemousse (GFJ)[91].

II.1.3.2 Autres modifications d'activité enzymatique

II.1.3.2.1 Effet du café sur le métabolisme par les enzymes saturantes

Le café est l'un des facteurs qui affectent le métabolisme des médicaments en agissant sur les enzymes de métabolisation de différentes manières. L'enzyme dominante et la plus abondante qui est responsable du métabolisme de la caféine est une enzyme hépatique CYP450 également appelée CYP1A2. Cette enzyme joue également un rôle clé dans le métabolisme de plusieurs médicaments cliniquement importants. Lorsque la caféine et les médicaments (qui sont métabolisés par le CYP1A2) sont administrés ensemble, le calcul de la même enzyme est courant. Par conséquent, la disponibilité des enzymes pour métaboliser les

médicaments est diminuée car elle est saturée par la caféine. En d'autres termes, la caféine et les médicaments agissent comme un inhibiteur métabolique l'un pour l'autre, ce qui entraîne une diminution du taux d'élimination des médicaments[92].

Une étude de John et al. (2013) sur des volontaires sains a montré que la concentration plasmatique de clozapine (médicament antischizophrénique) était augmentée de 97% après l'administration concomitante de 2 à 3 tasses de café (caféine 400 mg/jour). Cette étude a également montré que les femmes grandes buveuses de café qui prenaient de la clozapine avaient des taux sanguins de ce médicament deux fois et demie plus élevés que les non-buveuses de café [93]. Outre la clozapine, la concentration sanguine du lithium, de la théophylline, de la warfarine et de plusieurs antidépresseurs et antipsychotiques augmente également après l'ingestion concomitante de café, car ils sont métabolisés par une enzyme similaire à celle de la caféine. Les conséquences de ces interactions médicamenteuses pharmacocinétiques sont très variables [92]. Une étude réalisée sur des lapins albinos mâles adultes en bonne santé pour évaluer l'effet de la caféine sur l'activité anticoagulante de la warfarine a révélé que le café inhibe significativement le métabolisme de la warfarine en saturant les enzymes responsables de son métabolisme. De ce fait, l'ingestion de caféine a augmenté la concentration plasmatique de warfarine, ce qui entraîne un renforcement des effets anticoagulants. Ce résultat suggère que les professionnels de la santé devraient conseiller aux patients d'arrêter la consommation fréquente de café et d'autres produits riches en caféine pendant le traitement par warfarine [92].

Une autre étude réalisée aux Etats-Unis en combinant l'administration de 7,5 mg de zolpidem (somnifère courant) et de 250 mg de caféine à douze volontaires sains, hommes et femmes, a montré que l'administration simultanée de caféine augmentait modestement la Cmax et l'ASC du zolpidem de 30 à 40 %. Cet effet accru de la caféine pourrait être attribuable à l'inhibition compétitive du CYP1A2 par la caféine, qui est responsable du métabolisme du zolpidem [94].

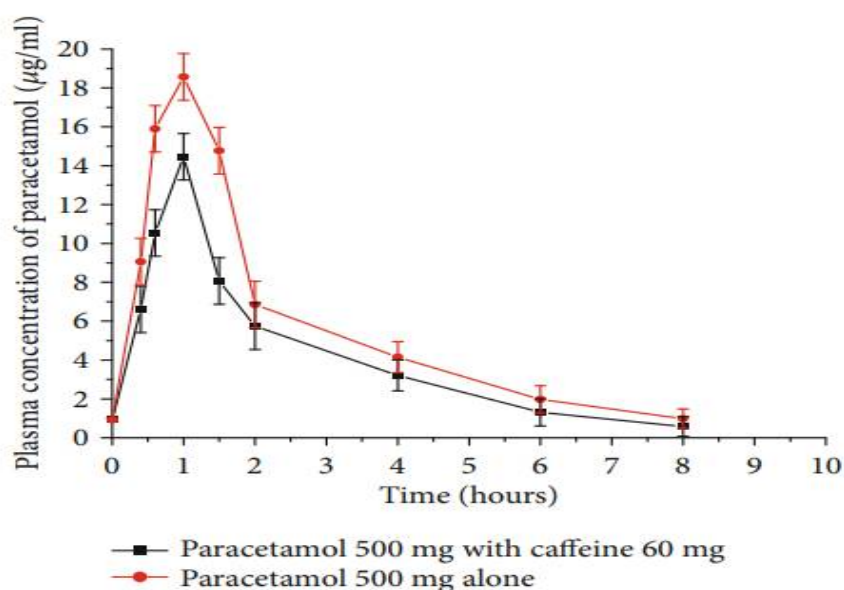


Figure 16: Profils de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps du paracétamol après l'administration de 500 mg de paracétamol seul et avec 60 mg de caféine[95].

La caféine induit l'activité du cytochrome P-448 qui métabolise le paracétamol. En raison de sa capacité d'induction enzymatique, la caféine peut abaisser la concentration du médicament dans le plasma, diminuer l'aire sous la courbe et augmenter la clairance corporelle totale [95].

II.1.4 Influence des aliments sur l'élimination des médicaments

Toute modification de la fonction rénale peut forcément accélérer l'élimination d'un médicament et favoriser sa toxicité. Ainsi, les aliments influencent la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, en altérant directement la clairance rénale et le pH urinaire.

II.1.4.1 En raison des modifications du pH urinaire

Le PH urinaire peut avoir un effet sur la vitesse d'élimination et de réabsorption tubulaire de nombreux médicaments acides ou basiques. Par altération de leur degré d'ionisation. Il en résulte une activité prolongée pour un médicament basique dans une urine alcaline. le même mécanisme est observé pour un acide faible dans une urine acide.

Tableau 4: Aliments acidifiants urinaires et alcalinisants urinaires[96].

Les aliments acidifiants Urinaires	Les aliments alcalinisants urinaires
Maïs, lentilles	Légumes verts : salade (roquette), chou, épinards
Viande	Fruits secs : baies, fruits séchés (banane, abricot, figue), cacao à 80 %.
Fruits de mer, poisson	Yaourt, Lait, Laitages
Œufs, Fromage	Crème
Cookies, gâteaux	Beurre
Pâtes, nouilles	Amandes, noix de coco
Pain, biscuits	

Les aliments seuls ne sont pas capables de changer le pH urinaire. Cependant, ils peuvent potentialiser d'autres facteurs, en général des médicaments, susceptible de modifier le pH urinaire (inhibiteur de l'anhydrase carbonique, chlorure d'ammonium, bicarbonate de sodium...).

II.1.4.2 En raison d'une modification de la clairance rénale

Le contenu de l'alimentation, et en particulier sa composition en protéines, a un impact sur la fonction rénale. Une diminution de la teneur en protéines entraîne une réduction du débit sanguin rénal et de la clairance de la créatinine[97].

La clairance de l'allopurinol est diminuée chez les sujets suivant un régime pauvre en protéines. Une diminution des protéines alimentaires est connue pour déprimer le flux plasmatique rénal et la clairance de la créatinine. À l'aide d'un plan croisé randomisé, la pharmacocinétique de l'allopurinol et de son principal métabolite, l'oxypurinol, après administration orale de 600 mg d'allopurinol chez six sujets normaux soumis à un régime riche en protéines ou faible en protéines. Notre conclusion selon laquelle la clairance tubulaire rénale nette de l'oxypurinol est diminuée chez les sujets soumis à un régime pauvre en protéines constitue un nouveau mécanisme permettant de comprendre comment les protéines alimentaires peuvent modifier la pharmacocinétique [97].

II.2 Les facteurs alimentaires modifiant l'activité ou la toxicité des médicaments

Il existe une interaction plus spécifique que celles qui se produisent au niveau de la pharmacocinétique des médicaments. En effet, certains composés alimentaires peuvent influencer l'activité pharmacologique de certains médicaments.

II.2.1 Effet sur la toxicité des médicaments

Les médicaments oraux sont généralement à l'origine de troubles digestifs. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours d'un repas permet de prévenir le risque d'hémorragie digestive en réduisant le temps de contact entre le médicament et la muqueuse digestive, et favorise leur dissolution.

De plus, la prise de médicaments au cours d'un repas réduit le risque de nausées et de vomissements, en raison de certains médicaments qui ont une influence locale sur la muqueuse digestive.

II.2.1.1 Influence de la teneur en tyramine

La tyramine est un acide aminé qui aide à réguler la pression sanguine. Elle est présente naturellement dans l'organisme et se trouve dans certains aliments. En général, sa biodisponibilité est faible en raison d'un effet de premier passage important dans le foie. Les médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) bloquent la monoamine oxydase, une enzyme qui décompose l'excès de tyramine dans l'organisme. Le blocage de cette enzyme aide à soulager la dépression. Si vous prenez un IMAO et que vous mangez des aliments à forte teneur en tyramine, la tyramine peut rapidement atteindre des niveaux dangereux et s'accumule dans la circulation sanguine, elle a une action sympathomimétique indirecte entraînant la libération des catécholamines stockées. Ce phénomène est connu sous le nom d'effet Fromage. L'apparition est généralement rapide (15 minutes à 1 heure), Cela peut provoquer un pic grave de la pression artérielle, des palpitations, des nausées et des vomissements et nécessiter un traitement d'urgence. Évitez de consommer des aliments riches en tyramine si vous prenez les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)[98]. La réaction fromagère est une conséquence de l'inhibition de la MAO-A, l'enzyme responsable du métabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine, située dans les neurones adrénergiques périphériques[99].

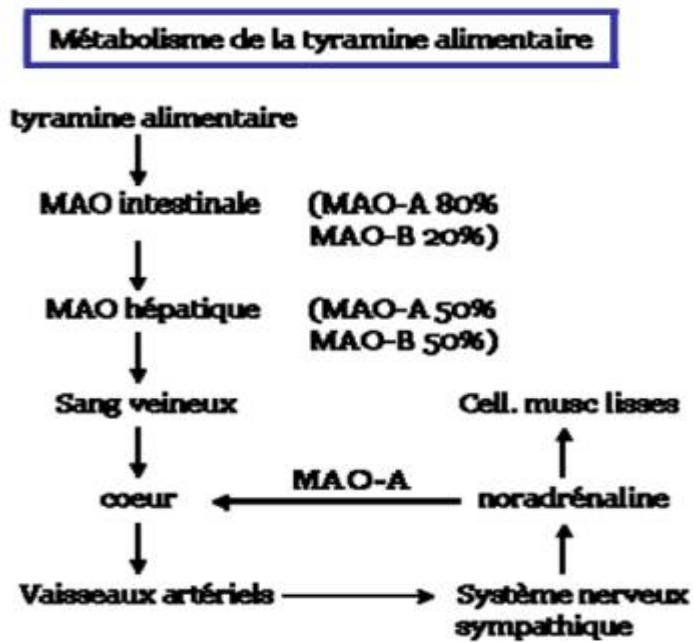


Figure 17: le métabolisme de la tyramine alimentaire [99].

Les œufs et les aliments fermentés tels que les fromages vieillis, les viandes fermentées, les produits à base de soja, la bière non pasteurisée, ainsi que le vin rouge, le vin blanc et la bière, sont particulièrement susceptibles de contenir des quantités élevées de tyramine.

Les IMAO de première génération sont non sélectifs et irréversibles. Ils bloquent donc toutes les MAO, quelle que soit leur localisation. La tyramine alimentaire ne pouvant plus être détoxifiée, elle rejoint la circulation générale et les neurones. La noradrénaline (NA) est ainsi libérée (action sympathomimétique indirecte), elle est non régulée par les MAO, elle se retrouve en forte concentration dans la fente synaptique : le système sympathique est fortement stimulé. D'où les symptômes de crise hypertensive qui en résulte. Cette interaction a conduit à fixer des règles diététiques strictes pour les patients traités par des IMAO [100].

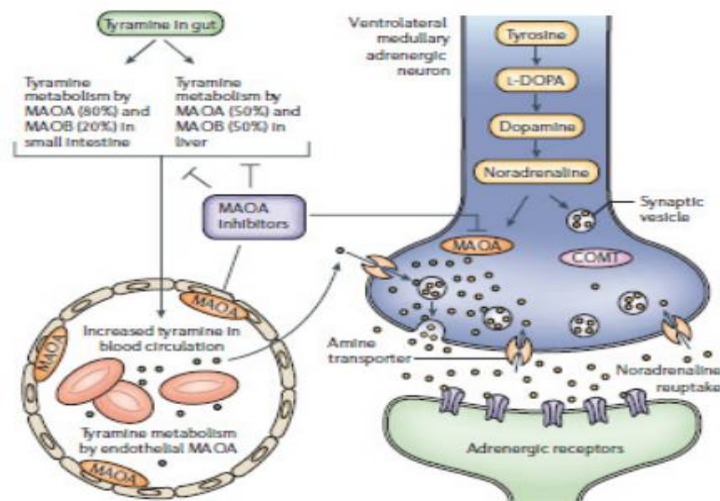


Figure 18: représentation de l'effet des IMAO sur le métabolisme de la tyramine[100].

Tableau 5: Aliments riches en tyramine [101]

<u>Teneur élevée en tyramine</u>	<u>Teneur modérée en tyramine</u>	<u>Teneur faible en tyramine</u>
Fromage vieilli, yaourt	vin rouge	Avocats
viandes vieilles et fermentées	vin blanc	les bananes
les viandes et poissons avariés	la bière en canette	chocolat
la sauce de soja		lait de soja
la bière, la crème fraîche		

II.2.1.2 Teneur en sodium et potassium

Pour certaines formes de traitement, il est nécessaire de contrôler le niveau de sodium et de potassium présent dans l'alimentation.

Par exemple, La restriction du sodium alimentaire présente plusieurs avantages cliniques, notamment celui de renforcer l'action antihypertensive des diurétiques et d'autres médicaments hypotenseurs. La consommation de sodium alimentaire est un facteur à prendre en compte chez les patients traités par des diurétiques, des corticoïdes et des digitaliques[102].

L'intoxication chronique au lithium est une situation grave qui met la vie en danger. L'hyponatrémie est un facteur favorisant l'intoxication au lithium. Dans des conditions physiologiques normales, la protéine d'échange sodium (Na⁺)/hydrogène (H⁺) est responsable du transport du lithium dans les cellules, la vitesse de transport est 2 fois plus lente pour le lithium que pour le sodium, et elle est présente dans de nombreuses cellules du corps, par exemple dans les tubules proximaux. Le transport du lithium dans les cellules est une sorte de transport facilité. Cependant, le transport du lithium hors des cellules nécessite un transport actif impliquant l'assistance de la pompe Na⁺-potassium (K⁺) ATPase. Les voies de transport du lithium hors des cellules sont plus limitées, ce qui entraîne une accumulation intracellulaire de lithium. Tous ces mécanismes montrent que l'hyponatrémie facilite l'intoxication au lithium. L'utilisation à long terme de sels de lithium pourrait avoir influencé les niveaux de sodium de nos patients, et le niveau sanguin hyponatrémique pourrait avoir causé une intoxication au lithium. Le taux de sodium sérique doit être régulièrement contrôlé avec le taux de lithium sérique[103].

La consommation de potassium alimentaire doit être aussi surveillée chez les patients prenant des corticostéroïdes, de la ciclosporine ou des inhibiteurs d'enzyme de conversion, des digitaliques[104].

II.2.1.3 Teneur en vitamines

Les personnes qui prennent un type d'antibiotiques appelés tétracyclines et qui prennent également de fortes doses de vitamine A peuvent être exposées à un risque d'hypertension intracrânienne, une augmentation de la pression du liquide cérébral[105].

La L-Dopa, un acide aminé naturel, est le précurseur normal de la dopamine et des autres catécholamines physiologiques importantes, la noradrénaline et l'adrénaline. Elle est décarboxylée en dopamine par l'enzyme dopa décarboxylase, une enzyme qui dépend de la pyridoxine pour sa fonction, la vitamine B6 permet de stimuler le fonctionnement de cette enzyme indispensable à la biotransformation de la l-dopa en dopamine. La pyridoxine peut diminuer les effets de la lévodopa, ce qui entraîne une diminution de la quantité de lévodopa disponible pour votre organisme et entraîne des effets indésirables (troubles digestifs et cardiovasculaire). Il est déconseillé de prendre des suppléments vitaminiques contenant de la pyridoxine[106].

La prise d'un inhibiteur de la décarboxylase supprime ou atténue cet effet[107].

II.2.1.4 Autres action des aliments

La glycyrrhizine, principe actif de la réglisse, agit en inhibant la dégradation locale du cortisol au niveau rénal entraînant un pseudohyperaldostéronisme. Elle Peut provoquer une hyperkaliémie et des troubles du rythme chez les patients sous traitement des antiarythmique ou diurétique hypokaliémants[108].

II.2.2 Effet sur l'activité des médicaments

Parmi les interactions pharmacodynamiques, l'association entre les médicaments anti-vitamine K (warfarine, fluindione, acénocoumarol) et les aliments contenant de la vitamine K comme le chou et les épinards est bien connue. Des conseils éducatifs sont souvent donnés aux patients qui commencent un traitement par des antagonistes de la vitamine K (AVK). Une grande importance est accordée aux informations nutritionnelles. La croyance commune est que l'apport alimentaire en vitamine K pourrait neutraliser l'effet anticoagulant des AVK et pendant de nombreuses années, les patients ont été découragés de consommer des aliments riches en vitamine K, tels que les légumes à feuilles vertes. Les aliments riches en vitamine K annulent les effets des médicaments anti-vitamine K et provoquent une réduction de l'effet anticoagulant, ce qui peut entraîner la formation de caillots. Les patients sous traitement anti-vitamine K doivent être sensibilisés aux aliments contenant des taux élevés de vitamine K. Ils peuvent en consommer mais uniquement de façon ponctuelle et équilibrée, c'est-à-dire sans variation excessive[109].

Les patients qui prennent de la warfarine et consomment des quantités de vitamine K qui changent de façon marquée peuvent avoir un INR fiable et variable avec des résultats anticoagulants potentiellement instables. Les variations de l'apport quotidien en vitamine K peuvent contribuer à des variations marquées de l'indice de coagulation International Normalized Ratio (INR) chez les patients recevant un traitement anticoagulant oral à base de warfarine, avec des effets indésirables potentiellement graves. Par conséquent, les patients sous warfarine sont systématiquement informés de cette interaction médicament-aliment et doivent maintenir des apports constants en vitamine K [110].

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

II.3.1 Influence de l'eau

L'eau aide les médicaments à passer de la bouche à l'estomac et à l'intestin grêle et à être absorbés pour produire l'effet recherché. Avaler des médicaments sans boire suffisamment d'eau peut empêcher le médicament d'agir correctement et peut même entraîner des effets secondaires indésirables dans certains cas. Un exemple est la classe de médicaments connus sous le nom d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Certains AINS couramment utilisés sont l'acide acétylsalicylique (également appelé Aspirine), l'ibuprofène et le naproxène. La prise d'AINS sans suffisamment de liquide ou à jeun peut augmenter les risques d'irritation de l'œsophage ou de l'estomac, voire d'ulcères. Un autre exemple est une classe de médicaments appelés bisphosphonates, qui sont utilisés pour traiter ou prévenir l'ostéoporose. Ces médicaments sont généralement pris à jeun. Pour réduire le risque d'irritation de l'œsophage, il est important de prendre ces médicaments avec beaucoup d'eau et d'éviter de s'allonger pendant au moins une demi-heure après leur prise[111].

II.3.2 Influence du lait

Le lait a déjà été considéré comme un système potentiel d'administration de médicaments à base de lipides pour les médicaments peu solubles dans l'eau. Le lait est le système d'administration optimisé de la nature - il fournit une biodisponibilité suffisante de lipides, de protéines et de glucides pour soutenir la vie dans les premiers mois critiques après la naissance. Malgré cette prise de conscience, l'utilisation du lait dans le contexte de l'administration de médicaments n'a pas progressé au point d'être officiellement considérée comme un excipient.

La teneur en graisse du lait des mammifères comprend plus de 95 % de triglycérides [112]. La reconnaissance du fait que ces lipides du lait peuvent offrir un environnement solubilisant pour les médicaments lipophiles peu solubles dans l'eau. Il a été rapporté que la solubilité des médicaments dans le lait est accrue par rapport à celle dans les milieux aqueux sans présence de graisse et dans des études limitées in vivo, des augmentations conséquentes

de l'exposition systémique ont été démontrées. Cependant, le mécanisme par lequel les lipides du lait améliorent la solubilisation et l'absorption des médicaments n'a pas été pleinement démontré dans ces études, bien qu'il soit d'une importance critique pour le devenir de la plupart des médicaments de classe 2 selon le système de classification biopharmaceutique, qui constituent la majorité des médicaments issus des programmes de découverte de médicaments[113].

Des effets alimentaires positifs sur l'absorption de la luméfantine, un médicament lipophile, ont été observés lorsque le médicament était administré avec du lait et un repas enrichi en graisses, en raison d'effets de solubilisation[114]. Cependant, les effets alimentaires n'ont pas été saisis lorsque le lait a été utilisé à la place du repas proposé par les organismes de réglementation. Les données avec le lait pourraient s'écarter des données avec le repas en raison des interactions médicamenteuses spécifiques au lait, telles que la formation de chélates et la liaison des protéines médicamenteuses. Les ions multivalents présents dans le lait (par exemple Ca^{2+} , Mg^{2+}) peuvent chélater avec des médicaments appartenant à plusieurs classes (par exemple bisphosphonates, tétracyclines) et les complexes résultants ne sont pas disponibles pour l'absorption [115]. Les tétracyclines doivent être prises sans lait ou produits laitiers pour éviter une diminution de l'exposition due à la formation de chélates insolubles de tétracyclines en présence de calcium. Des études récentes menées chez des humains en bonne santé ont montré que même un volume relativement faible de lait qui contient une quantité extrêmement faible de calcium peut gravement nuire à l'absorption de ce médicament [115].

D'après des données provenant d'adultes en bonne santé, l'exposition à la ciprofloxacine, un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones, est réduite de 30 à 36 % avec le lait par rapport à son administration avec de l'eau en raison de la formation de chélates avec le calcium. Cependant, les taux plasmatiques de ciprofloxacine sont restés inchangés lorsque le médicament a été administré avec de l'eau ou après un repas standard sans lait [116].

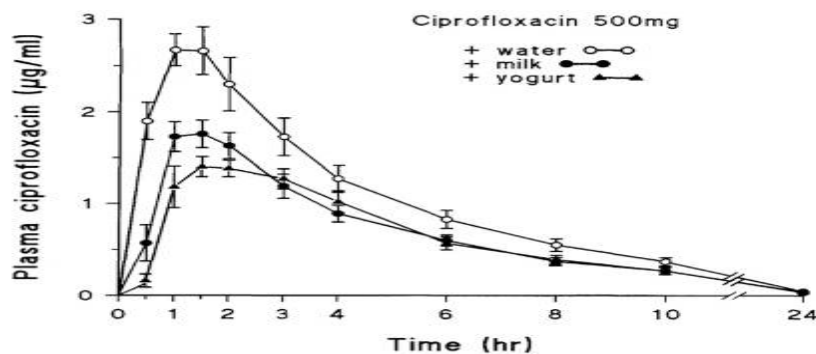


Figure 19: Effet de l'ingestion concomitante de lait (300 ml) ou de yaourt (300 ml) sur l'absorption de la ciprofloxacin (500 mg) [117].

Une interaction médicament-lait plutôt inhabituelle concernant le médicament cytostatique 6-mercaptopurine et son métabolisme via l'enzyme xanthine oxydase pourrait conduire à une exposition réduite au médicament. En raison des concentrations élevées de xanthine oxydase dans le lait, l'administration simultanée pourrait entraîner une inactivation accrue du médicament ; les auteurs ont donc proposé de séparer le moment de la prise de 6-mercaptopurine et celui de la prise de lait [118].

II.3.3 Influence du café et boissons contenant de la caféine

Le café est le produit alimentaire le plus commercialisé et la boisson la plus consommée au monde. Environ 80 % de la population mondiale consomme du café et d'autres produits à base de café chaque jour [119]. La production mondiale de café a atteint plus de 8,1 millions de tonnes par an en 2015. Cela représente plus de 500 milliards de tasses de café [120]. Le caféier appartient à la famille des Rubiaceae et au genre *Coffea*. Bien qu'il y ait plus de 80 espèces de café identifiées dans le monde, *Coffea arabica* et *Coffea canephora* sont les deux seules espèces économiquement importantes [121]. Plus de 70% du marché mondial du café est couvert par *Coffea arabica*, également connu sous le nom de café Arabica.

Le café peut affecter le processus d'absorption des médicaments en modifiant le profil de dissolution, en changeant le pH gastro-intestinal (GI), en affectant l'état de la membrane GI et du sang, en affectant le temps de vidange GI, la formation de complexes et en inhibant la glucose-6-phosphatase.

II.3.3.1 Effet sur l'absorption en modifiant le pH gastro-intestinal

La caféine est un stimulant connu de la sécrétion d'acide gastrique (SAG) en activant plusieurs récepteurs amers de type 2 (TAS2R) en raison de son caractère amer. Cela entraîne une diminution du pH gastrique en augmentant la sécrétion d'acide chlorhydrique. La production d'un excès d'acide chlorhydrique dans l'estomac peut affecter le degré d'absorption du médicament par dégradation acide du médicament, conversion de la substance médicamenteuse en une forme insoluble et modification de la vitesse de dissolution du médicament. La vitesse de dégradation du médicament par le processus catalysé par l'acide dépend du pH ; ainsi, une petite variation du pH peut avoir un impact important sur la quantité de médicament qui survit au transit gastrique. En plus de sa nature acide, le café permet également l'hypersécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac. Par conséquent, le contenu très acide de l'estomac passe dans l'intestin grêle plus rapidement que la normale. Cela peut conduire à une diminution du pH du milieu intestinal qui affecte l'absorption de plusieurs médicaments de base. Par exemple, une baisse d'une unité de pH réduit de 75 % la quantité de midazolam actif après la consommation de deux à trois verres d'eau [92].

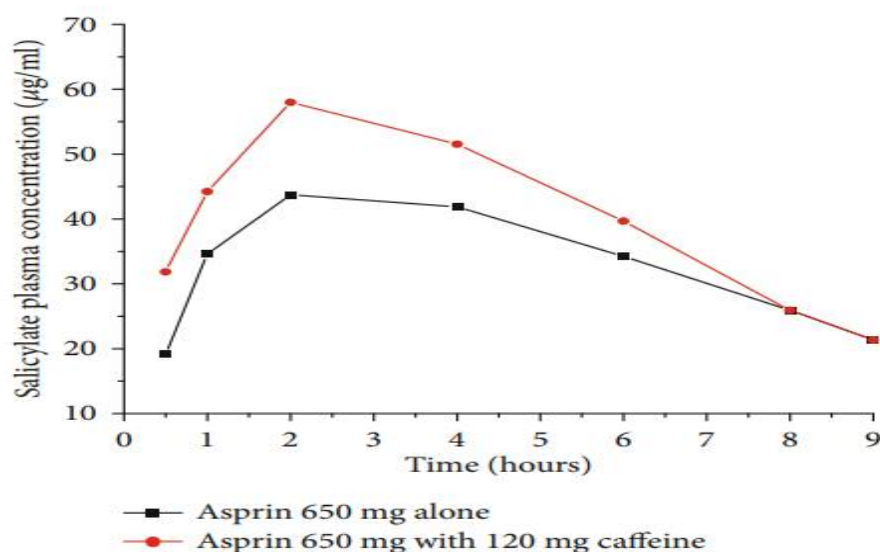


Figure 20: Courbe de concentration du salicylate plasmatique en fonction du temps après administration orale de 650 mg d'aspirine seule ou en association avec du café (120 mg de caféine) [92]

L'ingestion de deux tasses de café (équivalent à 120 mg de caféine) en même temps que 650 mg d'aspirine (AINS) a augmenté le taux d'absorption de l'aspirine de manière significative. Le pic plasmatique et la biodisponibilité de l'aspirine ont augmenté sans affecter l'élimination du médicament, comme le montre la figure 17. Le mécanisme par lequel la caféine affecte la vitesse d'absorption de l'aspirine est l'augmentation de la sécrétion d'acide gastrique. La réduction du pH gastrique qui en résulte peut augmenter la forme unionisée du médicament et faciliter son absorption. De plus, la caféine est connue pour augmenter la microcirculation dans la muqueuse gastrique, probablement en augmentant le niveau d'AMPc, ceci pourrait également contribuer à une absorption plus élevée [92].

II.3.3.2 Effet sur l'absorption en modifiant la vidange gastrique

Le café peut également affecter l'absorption de certains médicaments en modifiant le temps de vidange gastrique. Il augmente le taux d'absorption des médicaments en accélérant la vidange gastrique et rend le médicament disponible pour une absorption plus rapide. Une étude humaine réalisée au Canada a montré que la concentration plasmatique de l'antihypertenseur féléodipine était significativement augmentée lorsqu'il était pris avec de la caféine. L'ASC et la Cmax de la féléodipine sont passées respectivement de 8,66 à 10,57 (ng h/ml) et de 1,65 à 2,10 ng/ml grâce à la caféine. Cette absorption accrue de la féléodipine pourrait être due à l'accélération de la vitesse de vidange gastrique par la caféine, qui rend le médicament disponible pour une absorption plus rapide[122].

II.3.3.3 Effet sur l'absorption par l'inhibition de la Glucose-6- Phosphatase

Le café peut également diminuer l'absorption intestinale du glucose. Le constituant du café responsable de cette action est l'acide chlorogénique (CGA). L'acide chlorogénique, l'un des polyphénols les plus abondants dans le café, pourrait diminuer l'absorption du glucose en inhibant l'activité de la glucose-6-phosphatase, responsable de la libération du glucose dans la circulation générale. Une étude menée sur 12 volontaires sains pendant une période de 120 minutes a révélé que l'ASC du glucose était significativement réduite par l'ingestion simultanée de café [123]. Une autre étude réalisée au Japon sur des hommes volontaires a également montré que la consommation concomitante de café entraînait une diminution statistiquement significative des concentrations de glucose à 2 heures et de l'aire sous la

courbe du glucose à 16 semaines. Le café diminue la concentration moyenne de glucose en pourcentage sur 2 heures et l'aire sous la courbe du glucose sur 16 semaines de 13,1 % et 7,5 %, respectivement. Cela peut être dû à une inhibition compétitive des enzymes du métabolisme du glucose par le café [124]. Le café réduit également l'absorption intestinale du glucose en favorisant la dispersion du gradient électrochimique Na^+ qui attire le glucose dans les entérocytes [125].

II.3.4 Influence des jus de fruits

Les jus de fruits sont quelques fois utilisés pour cacher le goût désagréable de certains médicaments. Cependant, en raison de leur caractère acide, ils peuvent modifier la pharmacocinétique ou la pharmacologie de certains médicaments. Les jus de fruits contiennent un grand nombre de substances phytochimiques qui, en combinaison avec certains médicaments, peuvent provoquer des interactions aliments-médicaments qui peuvent être cliniquement significatives et entraîner des effets indésirables. Les mécanismes à l'origine de ces interactions sont dans la plupart des cas liés à l'interférence de la phytochimie avec l'activité des enzymes métaboliques du cytochrome P450 (CYP) ou des transporteurs de médicaments. De plus, les altérations de leur activité peuvent avoir une pertinence clinique si l'exposition systémique au médicament est diminuée ou augmentée, ce qui signifie que les effets pharmacologiques du médicament sont sous-optimaux, ou que le médicament entraîne une toxicité. En général, les paramètres pharmacocinétiques les plus fréquemment modifiés dans les interactions aliments-médicaments concernant les jus de fruits sont l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, la biodisponibilité et la concentration plasmatique maximale[126].

II.3.4.1 Cas de jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est largement consommé dans le monde actuel. Il a été démontré qu'il est un inhibiteur du système intestinal du cytochrome P - 450 3A4, responsable du métabolisme de premier passage de nombreux médicaments. La pompe à glycoprotéine P, présente dans la bordure en brosse de la paroi intestinale, qui transporte un grand nombre de ces substrats du cytochrome P - 450 3A4, a également été impliquée dans l'inhibition du jus de pamplemousse. En inhibant ces systèmes enzymatiques, le jus de pamplemousse modifie la

pharmacocinétique d'une variété de médicaments, entraînant une augmentation de leurs concentrations sériques. Les effets les plus notables sont ceux sur les antagonistes des canaux calciques et le groupe des statines.

➤ Effet sur le cytochrome P450

Premièrement, le jus de pamplemousse contient des furanocoumarines (telles que la 6',7'-dihydroxybergamottine), qui peuvent provoquer une inhibition irréversible de l'enzyme du cytochrome P450, le CYP3A4, principalement dans l'intestin grêle. Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme d'environ 50 % des médicaments, de sorte qu'une grande variété de médicaments peut être affectée par la consommation de jus de pamplemousse[127]. L'effet net est une réduction du métabolisme pré-systémique de ces médicaments, ce qui augmente leur exposition systémique, parfois de plus de 700 % (comme cela a été démontré pour la simvastatine)[91]. L'inhibition du CYP3A4 étant irréversible, elle peut durer plus de trois jours après l'ingestion de jus de pamplemousse, jusqu'à ce qu'une nouvelle enzyme ait été synthétisée dans la paroi intestinale.

Les statines constituent une classe importante de médicaments hypocholestérolémiants qui agissent par inhibition compétitive de la 3-hydroxy-3- méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Les statines subissent un métabolisme par le CYP3A4 à des degrés divers. La simvastatine et la lovastatine sont des lactones inactives qui subissent une hydrolyse par les estérases pour former respectivement l'acide simvastatine et l'acide lovastatine actifs. L'inhibition du métabolisme de la simvastatine par la naringénine a été démontrée *in vitro*[128]. Après avoir bu 200 ml de jus de pamplemousse doublement fort trois fois par jour pendant 3 jours, la prise concomitante a entraîné une augmentation de 16 fois de l'ASC de la simvastatine et de 7 fois de l'ASC de la simvastatine acide. Le même régime de jus de pamplemousse a entraîné une augmentation de 15 fois de l'ASC de la lovastatine et de 5 fois de l'ASC de l'acide de la lovastatine (Figure 18) [87].

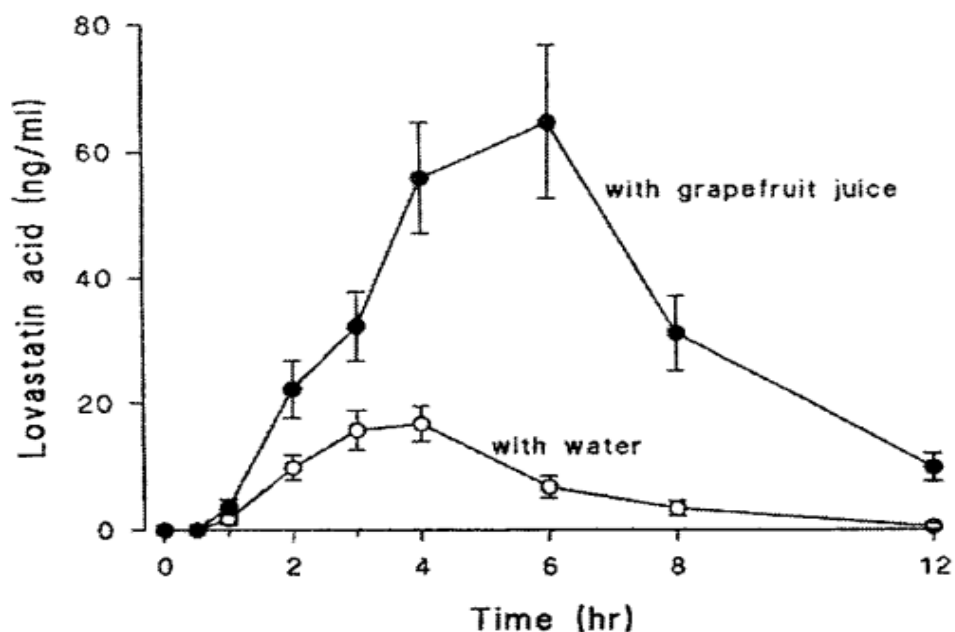


Figure 21: Concentrations sériques de lovastatine après une dose orale unique de 80 mg de lovastatine, après ingestion de grandes quantités de jus de pamplemousse et de l'eau[87].

Il existe une interaction bien caractérisée entre le jus de pamplemousse et certaines statines. Cette interaction conduit à l'augmentation de la dose efficace d'une statine, ce qui a pour effet de réduire le taux de cholestérol LDL et l'hypertension artérielle. La perception que le jus de pamplemousse est contre-indiqué lors de la prise d'une statine est trompeuse, une conclusion dérivée d'études pharmacocinétiques qui utilisent des quantités anormalement élevées de jus de pamplemousse. Le point de vue selon lequel le jus de pamplemousse peut améliorer le bénéfice thérapeutique des médicaments est déjà reconnu dans le traitement du cancer[129], où le coût du médicament est substantiel et où l'amélioration présente un avantage économique. En revanche, pour les statines, l'avantage économique est négligeable et l'utilité réside dans l'adaptation aux préférences alimentaires du patient[130].

➤ Effet sur les transporteurs transmembranaire polypeptide transporteur d'anion organique (OATP)

Un deuxième mécanisme implique l'inhibition d'un membre de la famille des protéines transporteurs d'influx (organic anion transporter polypeptide ; OATP) par le pamplemousse[131]. Des flavonoïdes tels que la naringine et l'hespéridine ont été impliqués dans le mécanisme d'inhibition de l'OATP. L'effet net est une biodisponibilité réduite du médicament, avec une diminution de ses concentrations systémiques et tissulaires et donc une diminution de son efficacité. Contrairement à l'effet du jus de pamplemousse sur le CYP3A4, l'inhibition des OATP montre une association claire volume (dose) - réponse, qui est de nature compétitive, l'inhibition durant environ quatre heures. Ainsi, une façon simple d'éviter cette interaction est de laisser un intervalle de quatre heures entre la prise de jus de pamplemousse et l'administration du médicament.⁸ Les médicaments affectés par ce mécanisme comprennent l'aliskirène, la fexofénadine et la ciprofloxacine[127].

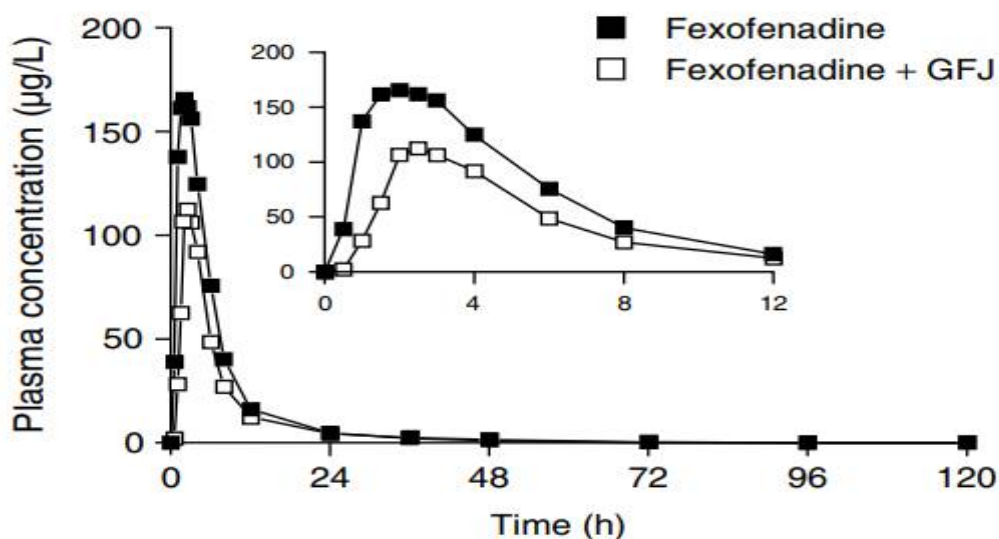


Figure 22: Profils pharmacocinétiques plasmatiques moyens de la fexofénadine administrée avec et sans jus de pamplemousse (GFJ) [132].

La fexofénadine n'est pas métabolisée de manière significative par les enzymes CYP ; cependant, sa distribution est affectée par la P-gp et également par les transporteurs d'absorption de l'OATP [133]. Les études cliniques ont rapporté une biodisponibilité réduite de la fexofénadine lorsqu'elle est Co administrée avec du jus de pamplemousse, ce qui est susceptible de résulter d'un effet inhibiteur sur les transporteurs intestinaux d'absorption de l'OATP, notamment l'OATP1A2 [91].

II.3.4.2 Cas de Jus d'orange

Le jus d'orange, trois fois par jour pendant trois jours, a permis de réduire considérablement la biodisponibilité du céliprolol (c'est-à-dire que la C_{max} et l'AUC ont diminué de 89 % et 83 %, respectivement, tandis que le T_{max} a augmenté de 4 à 6 heures, malgré une différence non significative des variables hémodynamiques entre la phase jus et la phase eau) [134]. Les concentrations de céliprolol sont si fortement diminuées que cette interaction est susceptible d'avoir une importance clinique. Les mécanismes de cette interaction peuvent être les suivants : (1) La prise de jus d'orange acide (pH d'environ 3,5) peut abaisser le pH dans la lumière intestinale et ainsi diminuer la quantité de céliprolol non ionisé (la forme absorbable) car le céliprolol est une base relativement hydrophile avec un pK_a de 9,5. (2) Les constituants chimiques du jus d'orange peuvent moduler la fonction des transporteurs dans la paroi intestinale. L'hespéridine contribue de manière prédominante à l'inhibition de l'absorption de l'estrone-3-sulfate médiée par l'OATP2B1 par le jus d'orange, le rapport entre la concentration de l'inhibiteur dans le jus et la concentration de l'inhibiteur donnant une inhibition semi-maximale ([C]/CI₅₀) étant de 124 [135].

Le jus d'orange enrichi en calcium pourrait entraîner un manque de bioéquivalence des fluoroquinolones (par exemple, la lévofloxacine, la gatifloxacine et la ciprofloxacine) chez les volontaires sains lorsque le médicament et le jus sont coadministrés [82]. Le mécanisme sous-jacent peut impliquer des interactions chélatrices et/ou une compétition entre la fluoroquinolone et les composants des jus d'orange pour les transporteurs intestinaux. Une autre étude a comparé la bioéquivalence de doses uniques de ciprofloxacine orale chez des volontaires sains lorsqu'elles sont coadministrées avec de l'eau, du jus d'orange ou du jus d'orange enrichi en calcium. La C_{max} et l'ASC de la ciprofloxacine ont significativement diminué en présence des deux formes de jus d'orange, ce qui peut potentiellement diminuer significativement l'efficacité clinique et augmenter la résistance aux antibiotiques. Par conséquent, l'ingestion de jus d'orange avec des fluoroquinolones doit être déconseillée [136].

II.4 Influence des boissons gazeuses et des sodas

Les boissons gazeuses et les autres sodas ont une action sur la pharmacocinétique des médicaments en raison de leur capacité à accélérer la vidange gastrique grâce à la stimulation des mécanismes péristaltiques.

Les boissons contenant du cola (BCC) sont parmi les boissons les plus répandues dans le monde. Certains rapports font état d'interactions entre les boissons contenant du cola et certains médicaments. Il est bien connu que les boissons gazeuses sont acides et contiennent de la caféine. Il a été suggéré que ces deux propriétés potentialisent les interactions des boissons contenant du cola avec différents médicaments dans le contexte de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique, qui comprend l'absorption, le métabolisme et l'excrétion rénale des médicaments. Il a été démontré que les concentrations sériques de MTX, et de d'ibuprofène augmentaient après la consommation de boisson gazeuse ; ces interactions peuvent être toxiques. De plus, il a été rapporté que les concentrations de warfarine étaient diminuées et que leur efficacité était réduite lorsqu'elles étaient administrées simultanément avec des boissons contenant du cola [137].

II.4.1 Cola et différents types d'interactions médicamenteuses

II.4.1.1 Méthotrexate (MTX)

Bauter et al. ont mené une étude sur une petite population pédiatrique atteinte de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Les patients ont reçu de fortes doses de MTX. Les auteurs ont rapporté une diminution du taux d'élimination rénale du MTX, la principale voie d'élimination du MTX dans l'organisme étant les reins [138]. Il a été rapporté qu'un homme de 56 ans atteint d'un lymphome non hodgkinien, qui avait reçu de fortes doses de MTX, a développé une insuffisance rénale aiguë [139]. Ces observations ont été attribuées à la consommation simultanée des BCC et à l'administration de MTX. L'explication de ces observations est que la principale voie d'élimination du MTX est l'excrétion rénale. Comme le MTX est un acide faible, une urine alcaline augmenterait l'excrétion. Par conséquent, l'alcalinisation de l'urine est une partie importante du traitement par MTX, en particulier dans le cas d'un traitement par MTX à forte dose. Il est intéressant de noter que les BCC, avec leurs

propriétés acidifiantes dues à l'acide phosphorique, peuvent neutraliser transitoirement l'effet des régimes d'alcalinisation standard. En fait, ce phénomène s'est produit chez les patients ayant reçu du MTX dans les deux études susmentionnées [138]. Comme Santucci et al. l'ont signalé, le pH de l'urine a diminué de façon inattendue de 8,5 à 6,5 lorsque l'échantillon d'urine a été prélevé après la consommation de 330 ml d'un BCC [139]. De plus, dans le cas d'un traitement par MTX à forte dose, un pH urinaire inférieur à 7 peut entraîner la formation de cristaux dans l'urine, qui peuvent être néphrotoxiques, ce qui peut contribuer au développement d'une insuffisance rénale aiguë [139] [138]. Par conséquent, il est recommandé aux patients qui reçoivent de fortes doses de MTX d'éviter tout BCC au moins 24 h avant, et pendant la période au cours de laquelle l'administration de MTX a lieu jusqu'à ce que l'élimination complète du MTX soit effectuée.

II.4.1.2 Lithium

Il est bien établi que le lithium est librement filtré et excrété dans l'urine, mais 80 % du lithium filtré est réabsorbé [140]. Cependant, la réabsorption et l'excrétion du lithium dépendent principalement de la concentration en sodium de l'urine. La consommation excessive d'un BCC entraîne une accumulation importante de caféine. La caféine, en inhibant la réabsorption tubulaire du lithium et en augmentant la concentration urinaire de sodium, peut conduire à une augmentation de la clairance du lithium [141]. Étant donné que le lithium a un index thérapeutique étroit, les cliniciens doivent informer le patient lithium de l'interaction potentielle entre le lithium et les BCC et autres boissons caféinées. Il est recommandé de limiter la quantité de ces boissons [140], [141].

II.4.1.3 Warfarine

La warfarine est un acide faible. En théorie, la Co-administration avec une boisson acide pourrait entraîner une diminution de l'absorption. Une diminution similaire de l'INR et une résistance apparente à la warfarine ont été rapportées dans le cas de patients utilisant de l'acide ascorbique, qui peut diminuer le pH gastrique. Après l'arrêt de l'acide ascorbique, la valeur de l'INR a augmenté. À noter qu'au stade de l'absorption, les interactions ne se produisent que si le médicament est pris en même temps que des BCC [142].

II.4.1.4 Ibuprofène

Il existe des preuves d'une association entre l'utilisation simultanée d'antiacides et la biodisponibilité de l'ibuprofène après administration orale [43], à savoir une réduction de la biodisponibilité globale de l'ibuprofène. Ces observations peuvent s'expliquer par le fait que l'ibuprofène est un acide faible. Par conséquent, il est possible que l'administration conjointe d'ibuprofène et d'une BCC acide augmente la proportion de la forme ionisée du médicament, ce qui, à son tour, augmente l'étendue de la diffusion membranaire et, en fin de compte, l'étendue de l'absorption [143].

II.4.1.5 Phénytoïne

Une étude expérimentale croisée a montré que l'administration concomitante de phénytoïne et d'un BCC entraînait une augmentation significative de divers paramètres pharmacocinétiques indiquant une augmentation de l'absorption orale de la phénytoïne. Une augmentation du degré d'absorption de la phénytoïne (un médicament à index thérapeutique étroit) pourrait potentiellement être toxique. Cependant, comme il s'agissait d'une étude expérimentale préclinique chez l'animal, il est nécessaire de mener des études similaires chez l'homme. La phénytoïne est également un acide faible, de sorte que l'explication fournie ci-dessus pour l'ibuprofène peut également s'appliquer à la phénytoïne. Tout comme pour l'ibuprofène, des études supplémentaires doivent être menées avec la phénytoïne [144].

II.5 Influence des boissons alcoolisées

La consommation concomitante d'alcool et de médicaments peut entraîner des troubles médicaux potentiellement graves. L'augmentation de la prise de médicaments sur ordonnance dans la société actuelle nécessite une compréhension plus approfondie des mécanismes impliqués dans les interactions entre l'alcool et les médicaments afin d'aider à prévenir les effets indésirables. Les interactions entre les médicaments et l'alcool entraînent une modification de la biodisponibilité du médicament ou de l'alcool (interactions pharmacocinétiques) ou une modification des effets au niveau des récepteurs ou des canaux ioniques afin de modifier le comportement ou les résultats physiques (interactions pharmacodynamiques). La nature des interactions pharmacocinétiques ou

pharmacodynamiques impliquées dans les interactions alcool-médicaments peut différer entre la consommation aiguë et chronique d'alcool et être influencée par le sexe ou des facteurs environnementaux ou génétiques[145]. Très souvent, l'alcool peut aussi être à son tour responsable d'une augmentation de l'activité jusqu'à la toxicité de la plupart des médicaments, avec certains cas de diminution de l'activité également observés, toutefois l'éthanol a comme principale propriété pharmacologique et une action dose dépendante telle que [146]:

- une dépression du système nerveux central
- un effet sédatif aggravé
- une dépression respiratoire.
- Une action hypoglycémique, augmentant l'activité des agents hypoglycémiques et entraînant l'effet antabuse.
- Une action vasodilatatrice, favorisant la chute de tension.
- une action irritante sur la muqueuse digestive, entraînant une accélération de la sécrétion acide, un risque d'ulcération et d'hémorragie.

III. L'INTERET DU MOMENT DE LA PRISE DU MEDICAMENT

Le "moment" de l'administration d'un médicament est une information précieuse à prendre en compte lors du conseil au patient et constitue une question typique des patients, notamment lorsqu'ils remplissent une ordonnance pour la première fois. Les pharmaciens ont la responsabilité de conseiller les patients sur l'utilisation des médicaments afin de s'assurer que la bonne dose du bon médicament est prise au bon moment[147]. En tant que membres de la gestion du traitement médicamenteux (MTM) dans la pratique clinique, les médecins, les pharmaciens et les infirmières sont toujours confrontés à un problème commun, à savoir quel est le moment optimal pour les patients de prendre ces médicaments. Est-ce le matin, en début de soirée, au coucher ou à n'importe quel moment ? Malheureusement, seules quelques notices d'emballage définissent spécifiquement l'heure de la prise. Ce problème critique introduit un concept de chronothérapie, qui est l'optimisation des effets des médicaments et/ou la minimisation des effets indésirables des médicaments en programmant les médicaments en fonction des rythmes biologiques [148]. De nombreux essais cliniques sporadiques ont démontré que les effets des médicaments à prise unique quotidienne sur les résultats thérapeutiques dépendent du moment où ils sont administrés. Les membres de la MTM ont donc beaucoup à réapprendre sur la manière d'utiliser efficacement les anciens et les nouveaux médicaments à prise unique quotidienne. Cependant, il n'existe pas encore de revue systématique actualisée de la chronothérapie des médicaments à prise unique quotidienne dans la pratique clinique. En attendant, un patient qui passe d'un régime conventionnel à un régime chronothérapeutique peut ne pas comprendre pleinement les principes fondamentaux qui sous-tendent ce changement. Il peut en résulter une mauvaise observance du traitement ou, pire encore, l'arrêt du traitement par le patient. Il est donc essentiel pour les membres de la MTM de se rappeler qu'ils doivent promouvoir l'observance du traitement en éduquant le patient sur les différences entre les approches conventionnelles et chronothérapeutiques, et sur les avantages physiopathologiques de la chronothérapie.

III.1 La chronothérapie des médicaments

III.1.1 Les Médicaments anti-sécrétion gastrique

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antagonistes des récepteurs H₂ (ARH₂) sont deux médicaments antiacides majeurs utilisés pour le soulagement des symptômes, la guérison de l'oesophagite érosive, la résolution de l'ulcération gastroduodénale, la réduction du risque de lésions muqueuses induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la prévention de la récurrence de la maladie. Il a été constaté que le moment optimal d'administration des IPP le matin ou le soir dépendait du type d'IPP, des symptômes cliniques et des commentaires des patients. L'administration du pantoprazole le matin était significativement supérieure à celle du soir en ce qui concerne le pH intragastrique sur 24 heures et elle devrait être recommandée pour le traitement des maladies liées à l'acidité [149].

La posologie matinale de l'oméprazole est préférable pour les patients présentant un reflux induit par l'activité physique, tandis que la posologie du soir est nettement préférable pour les patients présentant un reflux nocturne [150]. Le lansoprazole est systématiquement administré le matin, mais les patients présentant des symptômes principalement nocturnes peuvent être mieux traités par une posologie en soirée [151]. L'une des raisons possibles de la meilleure efficacité des IPP administrés le soir pourrait être l'apport calorique plus élevé au dîner qu'au petit déjeuner est la théorie selon laquelle plus le stimulus est puissant, plus le nombre de pompes à protons provoquées par l'IPP est élevé. En ce qui concerne les ARH₂ à prise unique quotidienne tels que la ranitidine, la famotidine et la roxatidine, la prise en début de soirée (18h00) permet un meilleur contrôle de l'acidité nocturne et un contrôle plus satisfaisant de l'acidité sur 24 heures que la prise au coucher (22h00) et est donc suggérée pour optimiser l'efficacité thérapeutique [152]. Une explication possible de cette meilleure efficacité est que des concentrations plasmatiques élevées d'ARH₂ oraux sont présentes lorsque les stimuli de la sécrétion acide sont élevés après le dîner.

III.1.2 Les médicaments antihypertenseurs

La pression artérielle a une variation circadienne. Les patients dont la pression artérielle baisse pendant la nuit ont tendance à subir moins d'événements cardiovasculaires que ceux dont la pression artérielle baisse à peine. Ce phénomène peut être détecté par une surveillance de la pression artérielle sur 24 heures. Il s'ensuit une hypothèse selon laquelle le dosage nocturne des antihypertenseurs pourrait être plus cardioprotecteur que le dosage matinal [153]. Une première étude monocentrique portant sur 2156 patients a rapporté une réduction des événements cardiovasculaires avec le dosage nocturne d'un ou de plusieurs antihypertenseurs par rapport à la prise de tous les antihypertenseurs le matin [154]. Cependant, ce résultat a fait l'objet de critiques. Une étude plus large portant sur environ 18 000 patients hypertendus a également conclu que la prise d'un ou plusieurs antihypertenseurs au coucher était associée à un risque significativement plus faible de morbidité et de mortalité cardiovasculaires [155]. L'essai Treatment in Morning versus Evening (TIME) a randomisé 21 000 patients pour qu'ils prennent tous leurs antihypertenseurs soit le matin, soit le soir. Ses résultats sont attendus fin 2019. Reste à savoir si les résultats combinés de ces grandes études de chronothérapie influenceront le moment de la prise des doses dans les directives internationales. En attendant, les médicaments antihypertenseurs peuvent être pris systématiquement à un moment de la journée qui permet de maximiser l'observance.

Les bêta-bloquants sont toujours recommandés comme traitement de première intention chez de nombreux patients hypertendus, en particulier ceux qui présentent un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Ils sont également indiqués pour d'autres troubles cardiovasculaires tels que l'insuffisance cardiaque congestive et le post-infarctus du myocarde. L'utilité clinique de la chronothérapie par le carvedilol a été observée par Koga et al. [156]. Le carvedilol, administré en une seule dose le matin ou le soir dans le cadre d'un protocole ouvert, croisé et randomisé, a été ajouté au régime thérapeutique de neuf patients qui avaient été traités par des médicaments antihypertenseurs de première intention pendant 4 semaines mais dont la TA était toujours élevée le matin. L'administration de carvedilol le soir après 4 semaines a supprimé de manière significative la poussée matinale alors que l'administration le matin n'a pas eu d'effet anti-poussé significatif. L'ajout d'une chronothérapie au carvedilol pourrait être

un moyen efficace de supprimer les poussées d'hypertension du matin. La capsule de phosphate de carvedilol à libération prolongée utilise une technologie propriétaire de micropompe qui contrôle l'administration du carvedilol et aide à maintenir des concentrations appropriées dans l'organisme sur une période de 24 heures avec une prise quotidienne unique. Il doit être pris une fois par jour le matin avec de la nourriture, comme décrit dans sa notice actuelle. Une formulation chronothérapeutique de propranolol à libération prolongée a été approuvée pour le traitement de l'hypertension en raison de sa pharmacocinétique appropriée. Une étude à doses multiples de ce médicament a montré que la prise au coucher était préférable car elle permettait d'obtenir une concentration sanguine minimale du médicament pendant la nuit en raison du retard intentionnel de la libération du propranolol de 4 à 5 heures, une concentration maximale du médicament entre 4 et 10 heures du matin et un plateau élevé de la concentration du médicament dans l'après-midi et en début de soirée [157].

Une étude ouverte, randomisée, croisée, menée chez 12 patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée pendant 3 semaines a montré que la dose matinale d'amlodipine abaissait la PA diurne un peu plus que la dose du soir, mais sans atteindre la signification statistique [158]. Cependant, une étude en perspective, en double aveugle, randomisée et croisée, menée chez 62 patients chinois souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée pendant 6 semaines, a révélé que la charge en PA diastolique sur 24 heures et la charge en PA nocturne étaient significativement plus importantes avec la dose du soir qu'avec celle du matin. La chute nocturne de la PA était plus importante avec la posologie du matin qu'avec celle du soir [159]. L'heure optimale de la prise d'amlodipine pourrait être le matin, le soir et la nuit.

Par rapport à l'administration le matin, l'administration de Diltiazem au coucher permet un meilleur contrôle sur 24 heures, une protection optimale le matin et une réduction supplémentaire de la PA diastolique de 3,3 mmHg dans les heures critiques du matin, lorsque les patients angineux ou hypertendus sont le plus à risque [160]. Cette efficacité accrue pourrait s'expliquer par le fait que l'administration au coucher présente une biodisponibilité supérieure de 22 % à celle de l'administration le matin dans des conditions d'équilibre et que les concentrations plasmatiques de diltiazem sont plus de deux fois plus élevées pendant les heures critiques du matin [161].

III.1.3 Les médicaments antidépresseurs

Il est recommandé de prendre les antidépresseurs à potentiel sédatif à l'heure du coucher. Il s'agit par exemple de la miansérine, de la mirtazapine et des antidépresseurs tricycliques, y compris l'amitriptyline à faible dose couramment utilisée pour les douleurs neuropathiques. Il est recommandé de prendre les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, qui peuvent provoquer des insomnies, le matin. Cependant, la fluvoxamine et, dans une moindre mesure, la paroxétine peuvent provoquer une somnolence et doivent être administrées le soir. Certains antidépresseurs, comme la duloxétine et la venlafaxine, sont considérés comme présentant un risque minime de sédation [162].

III.1.4 Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont nécessaires dans les affections courantes telles que l'arthrose et les maladies articulaires dégénératives. Le bénéfice thérapeutique potentiel des AINS pourrait être obtenu en organisant un temps de dosage optimal. La prise d'indométhacine à libération prolongée le soir était la plus efficace chez les patients souffrant d'arthrose et présentant une douleur nocturne ou matinale prédominante, tandis que la prise le matin ou à midi était la plus efficace chez les patients présentant une douleur maximale l'après-midi ou le soir [163]. L'effet analgésique était augmenté d'environ 60 % lorsque l'AINS était pris au moment préféré (environ 6 h avant le moment habituel de la journée où la douleur arthrosique est la plus intense) par rapport à celui où il était ingéré aux moments non préférés de la journée [164]. En ce qui concerne le profil de sécurité, un essai croisé en double aveugle d'une durée de 3 semaines portant sur 66 patients a conclu que les effets indésirables étaient systématiquement plus fréquents et plus graves lorsque l'indométhacine à libération prolongée était prise à 8 heures qu'à tout autre moment de la journée (66) [164]. La prise matinale de kétoprofène à libération contrôlée (200 mg) a augmenté l'efficacité sans réduire la tolérabilité chez les patients atteints d'ostéoarthrose par rapport à la prise du soir. La réduction du degré de douleur l'après-midi et le soir était significativement plus élevée pour la dose du matin [165]. Cependant, les effets secondaires totaux et gastro-intestinaux étaient deux fois plus importants chez les patients prenant du kétoprofène le matin que le soir, comme cela a été décrit dans un essai en double aveugle avec 118 patients externes souffrant d'arthrose et

recevant un comprimé de kétoprofène à libération lente de 200 mg [166]. Bruguierollea a conclu que la posologie du soir des AINS serait mieux tolérée par les personnes actives diurnes que celle du matin et que les patients présentant un risque élevé d'irritation gastro-intestinale devraient être conseillés d'éviter de prendre un AINS tôt le matin [167]. Quant au célécoxib (un inhibiteur spécifique de la cyclo-oxygénase-2), l'efficacité du schéma thérapeutique (200 mg une fois par jour) dans la gestion de l'arthrose du genou ou de la hanche est indépendante de l'heure de la prise [168].

L'aspirine à faible dose est couramment prescrite pour la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cependant, des données récentes ont montré que 100 mg d'aspirine administrés au coucher, mais pas au réveil, ont un effet bénéfique sur la PA ambulatoire. La PA était légèrement élevée après l'administration au réveil alors qu'une réduction significative de la PA (diminution de 7,2/4,9 mmHg de la PA systolique / diastolique) a été observée chez les patients qui recevaient de l'aspirine avant le coucher [169]. La dose matinale d'aspirine a sa valeur protectrice la plus faible contre les événements cardiovasculaires pendant la nuit et tôt le matin. En revanche, le taux plasmatique le plus élevé d'aspirine pris en fin de soirée (22h00) serait atteint avant le pic d'incidence des troubles thromboemboliques. Le dosage au coucher s'intégrerait donc mieux dans le schéma circadien de la survenue d'un accident vasculaire cérébral, ce qui se traduirait par une prévention nettement plus efficace [170].

III.1.5 Les médicaments antiasthmatiques

Un traitement anti-asthmatique approprié peut soulager les symptômes et réduire la morbidité. L'heure de la prise optimale est nécessaire pour certains médicaments anti-asthmatiques. Il est recommandé de prendre le bambutérol (promédicament de terbutaline) et le montelukast au coucher, comme défini dans les notices Singulair (comprimés de montelukast). L'administration du bambutérol le soir par rapport à l'administration le matin a produit un effet bronchodilatateur accru à 7 heures du matin, ce qui semble être dû au niveau élevé de terbutaline maintenu pendant les heures du matin après l'administration du soir. La concentration plasmatique moyenne de terbutaline à 7 heures du matin était de 15,6 nmol/l avec le bambutérol du soir, alors qu'elle n'était que de 10,5 nmol/l avec l'administration du matin [171].

III.1.6 Les médicaments agissant sur le métabolisme et le système endocrinien

La lévothyroxine sodique est un bon choix thérapeutique pour l'hypothyroïdie. Les sources d'information standard sur les médicaments recommandent de prendre la lévothyroxine sodique une demi-heure avant le petit-déjeuner. Cependant, une étude pilote menée chez 12 patients atteints d'hypothyroïdie primaire a démontré que la prise de la même dose de lévothyroxine au coucher, par rapport à celle du matin, pourrait être meilleure. La prise au coucher était associée à des concentrations d'hormones thyroïdiennes plus élevées et à des concentrations d'hormones thyroïdiennes plus faibles par rapport à la prise du matin. Une grande étude randomisée en double aveugle devra être réalisée pour confirmer ces résultats. Une meilleure absorption GI de la lévothyroxine sodique pendant la nuit pourrait être le mécanisme sous-jacent des résultats de cette étude [172]. La prise de médicaments au coucher plutôt que le matin pourrait avoir des conséquences majeures pour de nombreux patients souffrant de la thyroïde.

III.2 La prise de médicaments par rapport au moment du repas

L'adhésion aux régimes médicamenteux est essentielle pour optimiser les résultats thérapeutiques. Pour faciliter l'adhésion, les préférences des patients doivent être discutées lorsqu'on envisage le moment de l'administration des doses, en particulier dans le cas d'un traitement chronique. Le moment approprié d'administration doit maximiser les effets thérapeutiques et minimiser les effets indésirables. Si possible, les doses doivent s'adapter aux habitudes quotidiennes du patient. Vérifiez si l'absorption du médicament est affectée par les repas. Par exemple, l'absorption du glipizide, un antidiabétique, est réduite en présence de nourriture et il est recommandé de prendre le glipizide à jeun, 30 minutes avant de manger [51]. La nourriture peut augmenter ou diminuer l'absorption, et peut également améliorer la tolérance gastrique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont généralement pris avec de la nourriture. Pour les patients souffrant de douleurs aiguës, l'administration sans nourriture peut être acceptable [173]. Ainsi, la connaissance du moment de la prise alimentaire est également essentielle pour réussir le traitement et prévenir les interactions indésirables.

Tableau 6: La Prise de médicaments avec ou sans nourriture[173].

Facteurs à prendre en compte	Exemples cliniquement intéressants
<p>Absorption : L'absorption du médicament peut-elle être diminuée ou augmentée si elle est prise avec de la nourriture ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si l'absorption est significativement altérée par la nourriture, administrer le médicament au moins 30 minutes avant la nourriture, par exemple les bisphosphonates tels que l'alendronate, le benzoate de métronidazole, la rifampicine. • Si l'absorption est significativement augmentée par la nourriture, donner le médicament avec ou après un repas, par exemple la griséofulvine, certains antirétroviraux. • Si l'absorption est altérée par la nourriture mais que la tolérance est concernée, le médicament peut être administré avec de la nourriture, par exemple l'érythromycine, la roxithromycine, le fusidate de sodium.
<p>Effets thérapeutiques : Le médicament sera-t-il plus efficace s'il est pris avec ou sans nourriture ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les sulfonyles sont administrées avec de la nourriture pour réduire le risque d'hypoglycémie.
<p>Les Facteurs gastro-intestinaux : Le médicament sera-t-il mieux toléré s'il est pris avec ou peu après un repas ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pour minimiser les troubles gastro-intestinaux, y compris les nausées et les vomissements, administrez le médicament avec ou peu après la nourriture, par exemple l'azathioprine, les corticostéroïdes, la metformine, le métronidazole.

III.2.1 Les antibiotiques

La dose et la fréquence appropriées d'un antibiotique sont déterminées cliniquement en fonction de l'indication, de la gravité de l'infection et de la fonction rénale ou hépatique. L'administration d'antibiotiques administrés plus d'une fois par jour doit être espacée aussi régulièrement que possible pendant les heures de la journée. Parmi les exemples, la doxycycline, prise le matin avec de la nourriture et un grand verre d'eau ou de lait pour réduire le risque d'ulcères œsophagiens. De nombreux antibiotiques font l'objet de recommandations concernant le moment de la prise avec les repas. La ciprofloxacine est intéressante car elle est autorisée à être prise indépendamment de l'alimentation, mais la formation de complexes non absorbables avec des ions métalliques, comme dans les aliments riches en calcium, a conduit à recommander de prendre la ciprofloxacine à jeun [35]. Une étude récente a examiné les données pharmacocinétiques de la flucloxacilline et a constaté que l'alimentation diminuait les concentrations totales de flucloxacilline [174]. Cependant, les concentrations de flucloxacilline libre associées à l'efficacité ont été obtenues dans la plupart des circonstances. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir une certaine flexibilité dans l'administration de la flucloxacilline, ce qui pourrait avoir des implications importantes pour simplifier l'administration.

III.2.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il est recommandé de prendre les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec de la nourriture afin de réduire l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux. Aucune étude publiée ne prouve que la nourriture modifie les dommages gastriques causés par les AINS, bien que les patients rapportent de manière anecdotique une meilleure tolérance avec la nourriture [175]. En cas de douleur aiguë, les AINS (en particulier l'ibuprofène) peuvent être pris à jeun pour obtenir des concentrations plasmatiques plus élevées et un effet analgésique plus précoce. Cela peut éviter aux patients de prendre des doses " supplémentaires " inutiles d'analgésie[176]. L'utilisation à court terme des AINS en vente libre semble être sûre avec une faible occurrence de complications ulcéreuses graves, malgré l'incertitude quant à l'influence de la nourriture. Les patients à haut risque d'ulcères gastriques induits par les AINS peuvent bénéficier davantage d'une prophylaxie, telle qu'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons, plutôt que de prendre des AINS avec de la nourriture [177].

III.2.3 Les inhibiteurs de la pompe à protons

Le moment approprié du traitement par inhibiteur de la pompe à protons dépend de l'indication et de la préférence du patient. Dans le cas du reflux gastro-œsophagien, le médicament doit être pris une demi-heure avant le petit-déjeuner si les symptômes surviennent principalement pendant la journée, ou une demi-heure avant le repas du soir s'ils surviennent la nuit [178]. Il peut être bénéfique de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons avant de manger au début du traitement ou pour une utilisation intermittente chez les patients symptomatiques, afin de s'assurer qu'une concentration plasmatique élevée est disponible pour se lier aux pompes à protons actives. Le moment de la prise avec les aliments ou à des moments précis de la journée ne donne pas d'indication importante pour les autres traitements, car les inhibiteurs de la pompe à protons atteignent une suppression maximale de l'acide en deux à trois jours [179].

III.3 Influence de la forme galénique

Les facteurs à prendre en compte dans le développement d'une forme d'administration appropriée comprennent l'acceptabilité par le patient et les exigences spécifiques du principe actif. Les ingrédients inactifs ou excipients peuvent constituer la majeure partie du volume d'un médicament et servent de support au composé actif. L'amidon de maïs ou le lactose, par exemple, est utilisés dans les comprimés, tandis que les émulsions eau-huile sont utilisées dans les pommades. La forme d'administration influence également l'absorption, la disponibilité de la substance active, et donc l'effet thérapeutique d'un médicament. Elle détermine comment le principe actif pénètre dans l'organisme, où et à quelle dose il est libéré, et le temps qu'il met à être absorbé. En outre, le mode d'administration doit garantir que le patient sera en mesure de doser le médicament en toute sécurité et de le manipuler facilement. Les scientifiques chargés de la formulation s'assurent que la substance peut être absorbée par l'organisme et que la dose thérapeutique atteint l'organe ciblé [180].

Les pastilles, dont les principes actifs sont destinés en majorité à une utilisation locale, doivent être prises à distance des repas.

La vitesse de dissolution de la gélatine entourant un principe actif est plus élevée en milieu acide. Elle est donc plus rapidement accélérée en cas de prise à jeun.

Le contenant des gélules se combine avec les repas de façon homogène avec le contenu du bol digestif, le principe actif passe donc plus rapidement dans l'estomac que dans le cas d'un comprimé. La prise d'un comprimé à jeun avec un verre d'eau, permet un passage rapide au niveau de l'intestin. S'il est pris au moment du repas, il ne se mélange pas au bol alimentaire, et ne peut pas atteindre l'intestin rapidement[181].



Partie 2 :



I. INTRODUCTION

Les médicaments et les aliments jouent tous les deux un rôle dans la prévention et le traitement des maladies. Pour de nombreuses maladies, les interventions diététiques font partie de la stratégie thérapeutique globale [182]. Les patients doivent consommer des aliments et des nutriments appropriés, ainsi que des médicaments sûrs et efficaces [183]. Cependant, l'association de médicaments et d'aliments peut également entraîner des interactions indésirables qui peuvent avoir un impact sur la sécurité et l'efficacité thérapeutiques [183]. L'interaction aliment-médicament est le résultat d'une relation physique, chimique ou physiologique entre un médicament et un aliment ou un nutriment [184]. Les interactions médicament-aliment peuvent affecter les propriétés pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) ou pharmacodynamiques d'un médicament et peuvent entraîner une diminution ou une augmentation de la biodisponibilité du médicament, entraînant l'échec du traitement ou des effets indésirables [185]. En outre, l'influence des aliments sur les médicaments dépend de nombreuses variables, notamment des propriétés physicochimiques du médicament, ainsi que des enzymes et des transporteurs présents dans le tractus gastro-intestinal [10]. Il est donc essentiel de connaître les interactions entre les médicaments et les aliments pour éviter les effets indésirables. Le moment de la prise alimentaire est un facteur important qui influence la survenue d'interactions aliment-médicament. La présence d'aliments peut retarder ou réduire l'absorption des médicaments, affectant ainsi l'efficacité de ces derniers. La connaissance du moment de la prise alimentaire est également essentielle pour réussir le traitement et prévenir les interactions indésirables [186]. La prévention de celles-ci exige que les professionnels de santé (PSS) soient bien informés [187], Ils doivent fournir aux patients des informations appropriées sur les interactions entre les médicaments et les aliments, afin qu'ils puissent reconnaître les aliments à éviter avec leurs médicaments, ainsi que le bon moment pour prendre leurs médicaments [188]. Il est donc nécessaire de s'assurer que les connaissances des professionnels de santé en matière d'interactions médicamenteuses et alimentaires sont suffisantes. Des études antérieures ont évalué leurs connaissances sur les interactions entre les aliments et les médicaments, et plusieurs d'entre elles ont indiqué que ces connaissances étaient insuffisantes [189], [190].

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer le degré de connaissance et de sensibiliser les professionnels de santé (pharmaciens, médecins, infirmiers) concernant les interactions aliments-médicaments les plus courantes.

II.2 Type de l'étude

Il s'agit d'une enquête transversale descriptive et analytique auprès des professionnels de santé, qui s'est déroulée entre décembre 2022 et janvier 2023.

II.3 Critères d'inclusion

Notre étude est adressée aux différents professionnels de santé (infirmiers, médecins, pharmaciens), qui travaillent soit dans des hôpitaux, soit dans des pharmacies.

II.4 Distribution du questionnaire

Cette étude par questionnaire anonyme, en français, comprenant seize questions a été réalisée à l'aide de formulaires Google en ligne (Annexe). Ces formulaires ont été diffusés à l'aide des médias sociaux (WhatsApp ou par e-mail). Les IAM utilisées dans cette évaluation ont été sélectionnées en fonction de leur prévalence et de leur importance clinique. Les médicaments inclus étaient les médicaments couramment prescrits sur le marché au Maroc. Le questionnaire se compose de deux parties.

La première partie comprenait des questions concernant les données sociodémographiques des PSS, telles que : l'âge, le sexe, le statut, et le nombre d'années d'expérience afin d'examiner les sources d'information utilisées pour obtenir les connaissances sur ces IAM. (Annexe : partie 1).

La deuxième partie était conçue pour mesurer le degré de connaissance et de conscience des PSS sur les interactions entre les aliments et les médicaments, et aussi tester leurs connaissances sur le moment où certains médicaments doivent être pris par rapport aux repas. (Annexe : partie2).

II.5 Analyse statistique

Après avoir collecté les questionnaires de notre échantillon à l'aide de Google Forms, nous avons traité les résultats à partir de Microsoft Excel et du logiciel Statistical package for social sciences SPSS (version: 29.0.0).

III. RESULTATS

III.1 Nombre de questionnaires remplis

Le nombre total participant à l'enquête était de 92, dont 54,3% (n =50) de pharmaciens, 28,3% (n =26) de médecins, 17,4% (n =16) d'infirmiers.

Le taux de réponse global était de 100 %.

Tableau 7: Répartition des réponses en fonction de la profession de chaque participant.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Infirmier	16	17,4	17,4	17,4
Médecin	26	28,3	28,3	45,7
Pharmacien	50	54,3	54,3	100,0
Total	92	100,0	100,0	

III.2 Résultats descriptifs

III.2.1 Répartition de la population en fonction du sexe

Le tableau 9 montre les résultats de la répartition de la population étudiée par sexe. Sur les 92 participants, les hommes représentent 41,3% (38 personnes) et les femmes 58,7% (54 personnes). Le sex-ratio H/F est estimé à 0.70.

Tableau 8: Étude de la population en fonction de sexe.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Femme	54	58,7	58,7	58,7
Homme	38	41,3	41,3	100,0
Total	92	100,0	100,0	

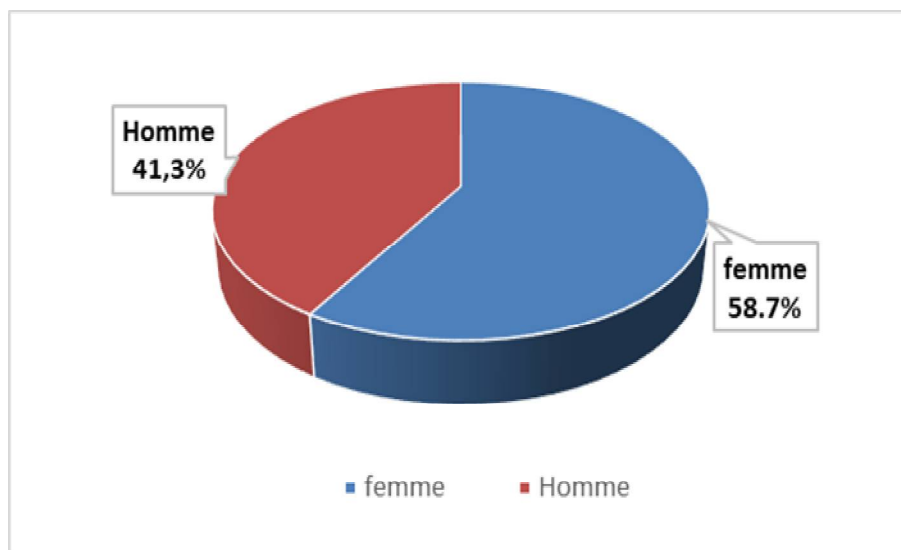


Figure 23: Pourcentage des sujets inclus dans l'étude selon le sexe

III.2.2 Répartition de la population examinée en fonction de l'âge

L'âge moyen des professionnels de la santé était de 27,08, et la catégorie d'âge [23-28] ans était la plus fréquente (n = 66), 71,7%.

Nous constatons que 82,6 % de notre population est âgée de 23 à 34 ans.

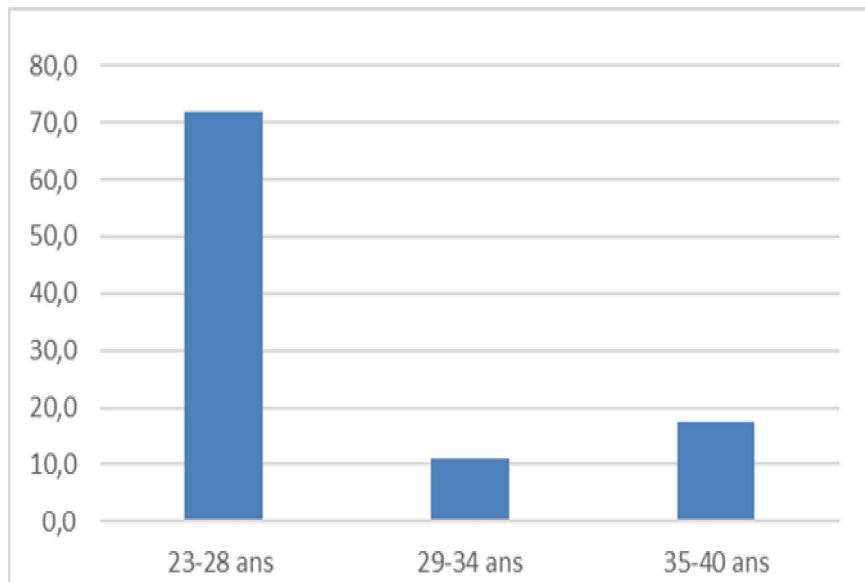


Figure 24: Répartition de la population en fonction de d'âge.

III.2.3 Répartition des réponses selon le statut des participants

Nous avons obtenu 92 réponses, réparties par catégorie de participants comme le montre la figure et le tableau ci-dessous :

Tableau 9: Étude de la population selon le statut professionnel.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Infirmier	16	17,4	17,4	17,4
Médecin	26	28,3	28,3	45,7
Pharmacien	50	54,3	54,3	100,0
Total	92	100,0	100,0	

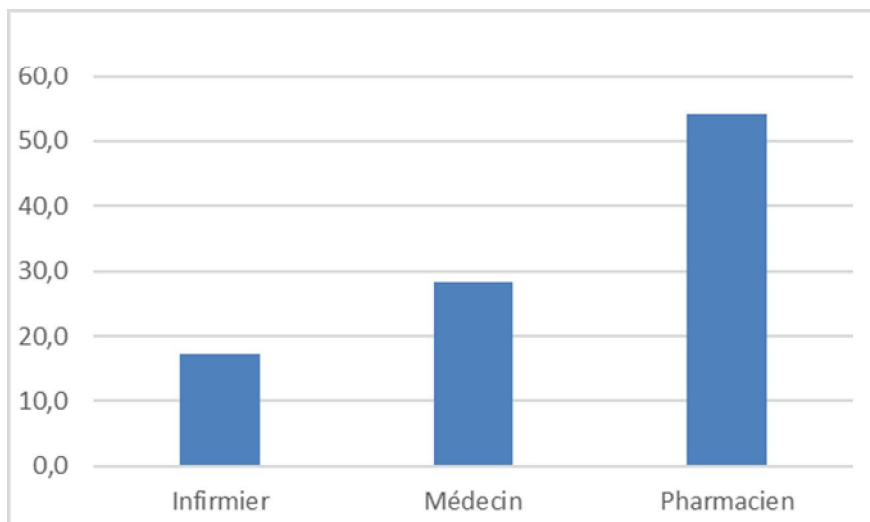


Figure 25: Répartition selon le statut des participants.

L'échantillon étudié dans notre enquête est composé de : 50 pharmaciens (54,3%), 26 médecins (28,3%) et 16 infirmiers (17,4%).

III.2.4 Répartition des réponses selon les années d'expérience

Plus de la moitié des professionnels de santé (n =56), soit 60,9% avaient moins de 3 ans d'expérience professionnelle, et 19,6% (n =18) avaient entre 3 et 5 ans d'expérience professionnelle, 19,6% (n =18) avaient plus de 5 ans d'expérience.

Tableau 10: Répartition de la population selon les années d'expérience.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Moins de 3 ans	56	60,9	60,9	60,9
Entre 3 et 5 ans	18	19,6	19,6	80,4
5 ans et plus	18	19,6	19,6	100,0
Total	92	100,0	100,0	

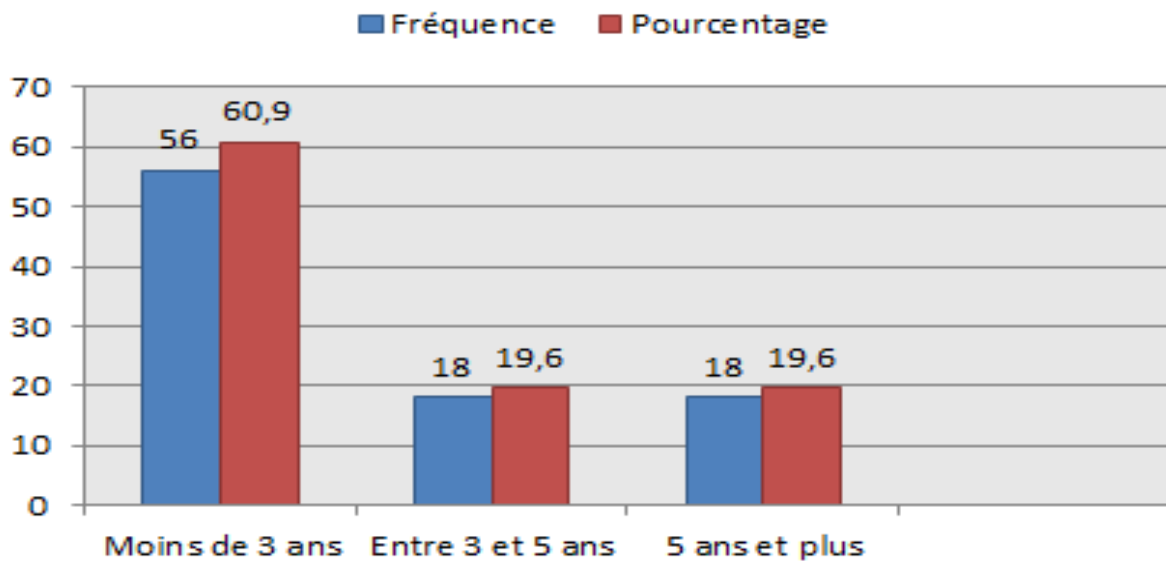


Figure 26: Répartition selon les années d'expérience.

III.2.5 Répartition de la population examinée selon la participation à une formation sur les interactions aliments médicaments

Moins de la moitié des professionnels de la santé, 43,5 % (n = 40), n'avaient pas suivi de formation sur les interactions entre les médicaments et les aliments.

Tableau 11: Répartition de la population selon la participation à une formation sur les interactions aliments- médicaments.

	Fréquence	Pourcentage
Oui	52	56,5
Non	40	43,5
Total	92	100,0

III.2.6 Répartition de la population selon la source de connaissances sur les interactions aliments- médicaments

Les principales sources de connaissances sont les études universitaires (52.2 %, n = 48), suivies des articles scientifiques et médias (28,3 %, n = 26), de l'expérience pratique (15,2 %, n = 14), tandis que les autres sources d'information ne représentent que (4,3 %, n = 4).

Tableau 12: Répartition de la population selon la source de connaissances sur les interactions aliment- médicaments.

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cours universitaires	48	52,2	52,2	52,2
Internet et articles scientifiques	26	28,3	28,3	80,4
Stages	14	15,2	15,2	95,7
Autres	4	4,3	4,3	100,0
Total	92	100,0	100,0	

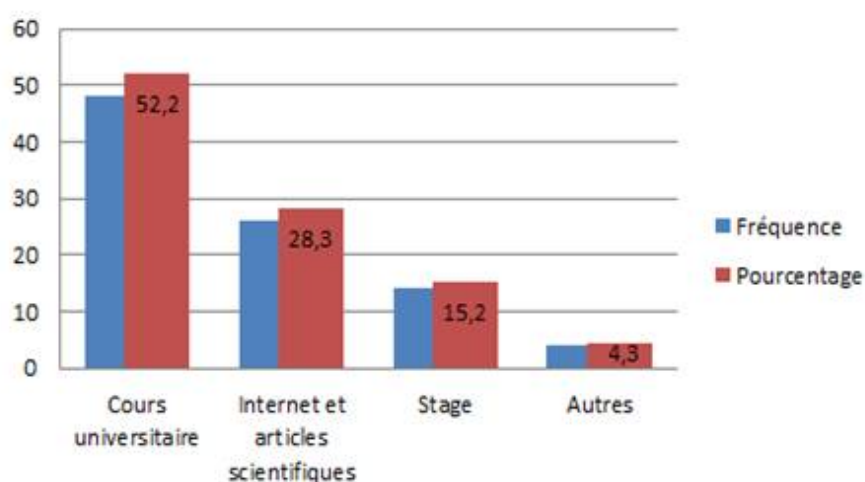


Figure 27: Pourcentage des participants en fonction de la source d'information.

III.3 Etude analytique des Connaissance des professionnels de santé sur les interactions entre les aliments et les médicaments

III.3.1 Etude de l'influence des aliments et boissons sur l'efficacité des médicaments

En ce qui concerne les questions relatives aux connaissances générales sur les interactions entre les aliments et les médicaments, plus de 90 % des professionnels de santé savaient que certains aliments et boissons sont susceptibles de modifier l'efficacité des médicaments dans l'organisme avec un pourcentage de 87,5% chez les infirmières et 100% chez les médecins et les pharmaciens.

Tableau 13: Le nombre de réponses correctes concernant l'influence des aliments et boissons sur l'efficacité des médicaments.

		Pourcentage de réponses justes	TOTAL
Infirmier	Effectif	14	16
	%	87.5%	100.0%
Médecin	Effectif	26	26
	%	100.0%	100.0%
Pharmacien	Effectif	50	50
	%	100.0%	100.0%
Total	Effectif	90	92
	%	97.8%	100.0%

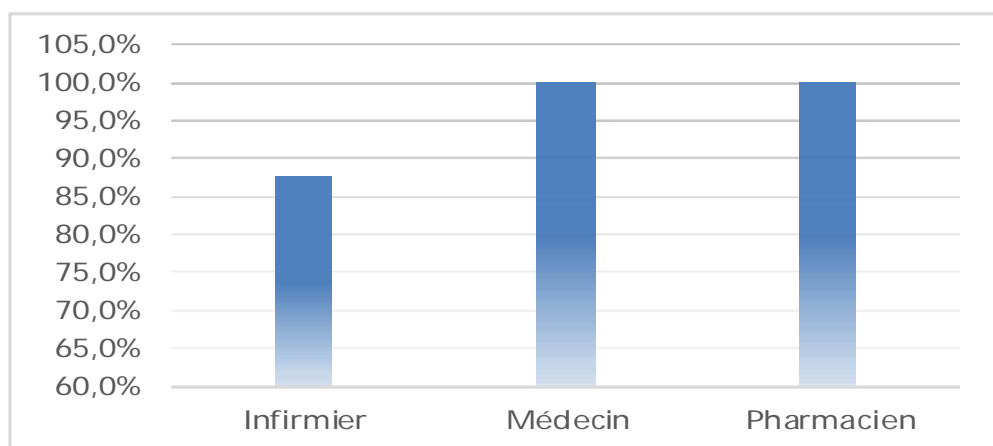


Figure 28: Le pourcentage de réponses correctes à propos de l'influence des aliments et des boissons sur l'efficacité des médicaments

La majorité des participants ont également reconnu que certains aliments augmentent ou diminuent l'action d'un médicament, soit 84,0% (n= 42) des pharmaciens et 100% (n=26) pour les médecins, avec 50% (n=8) pour les infirmiers.

Tableau 14: Le nombre de participants qui ont reconnu que certains aliments augmentent ou diminuent l'action d'un médicament.

		Pourcentage de réponses justes	Total
Infirmier	Effectif	8	16
	%	50.0%	100.0%
Médecin	Effectif	26	26
	%	100.0%	100.0%
Pharmacien	Effectif	42	50
	%	84.0%	100.0%
Total	Effectif	76	92
	%	82.6%	100.0%

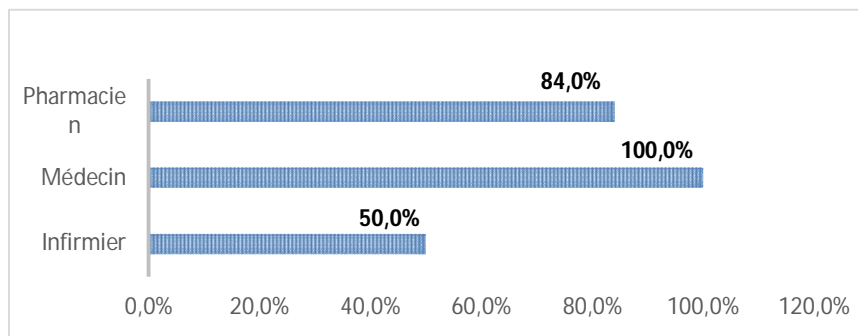


Figure 29: Le pourcentage de participants qui ont identifié que certains aliments augmentent ou diminuent l'action d'un médicament.

Seulement 39,1 % (n = 36) ont reconnu les quatre niveaux (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) dans lesquels les aliments et les boissons interagissent avec les médicaments.

Tableau 15: Le nombre de participants qui ont reconnu les quatre niveaux d'interaction entre les aliments et les médicaments.

		Pourcentage de réponses justes	Totale
Infirmier	Effectif	0	16
	%	0.0%	100.0%
Médecin	Effectif	18	26
	%	69.2%	100.0%
Pharmacien	Effectif	18	50
	%	36.0%	100.0%
Total	Effectif	36	92
	%	39.1%	100.0%

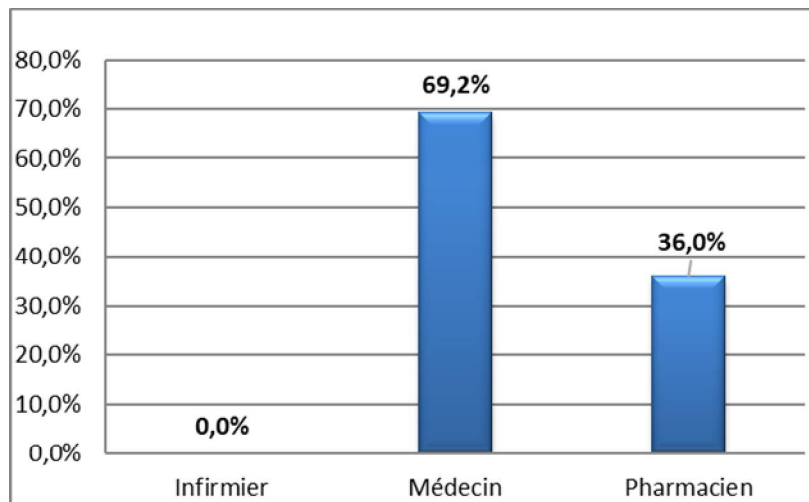


Figure 30: Le pourcentage des participants qui ont identifié les quatre niveaux d'interaction entre les aliments et les médicaments.

En ce qui concerne les deux principaux types d'interactions médicamenteuses, plus que la moitié ont identifié les deux mécanismes (la pharmacocinétique, la pharmacodynamique), avec un pourcentage de 78,30% (n=72).

Tableau 16: Le nombre des participants qui ont identifié les deux mécanismes d'interactions.

		Pourcentage de réponses justes	Total
Infirmier	Effectif	8	16
	% :	50.00%	100.00%
Médecin	Effectif	24	26
	% :	92.30%	100.00%
Pharmacien	Effectif	40	50
	% :	80.00%	100.00%
Total	Effectif	72	92
	% :	78.30%	100.00%

- Soit 80,0% (n= 40) des pharmaciens, 92,3% (n=24) des médecins, et 50% (n=8) pour des infirmiers.

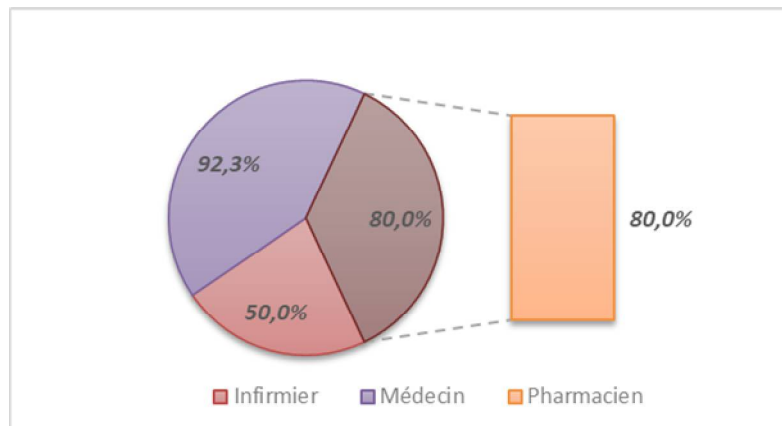


Figure 31: Le pourcentage des participants qui ont identifié les deux mécanismes d'interactions aliments- médicaments

III.3.2 Répartition selon les interactions entre les aliments et les médicaments

Dans cette enquête, les pharmaciens ont obtenu un score élevé de connaissances pour certaines questions individuelles concernant les interactions entre les boissons et les médicaments. Par exemple, le score de connaissance de l'interaction entre la tétracycline avec le lait et les produits laitiers, l'atorvastatine et Simvastatine avec le jus de pamplemousse, Teophylline et suppléments en sels de Fer avec la caféine (Café) et le Thé vert, étaient respectivement de (60,86 %), (56,52 %) et (39,13% ; 28,26 %), (34,78; 58,69%).

- Cas d'interaction entre La Tetracycline avec le lait et les produits laitiers :
 - 58,1% (n= 36) des pharmaciens, 36,8% (n=14) des médecins, et 37,5% (n=6) des infirmiers.

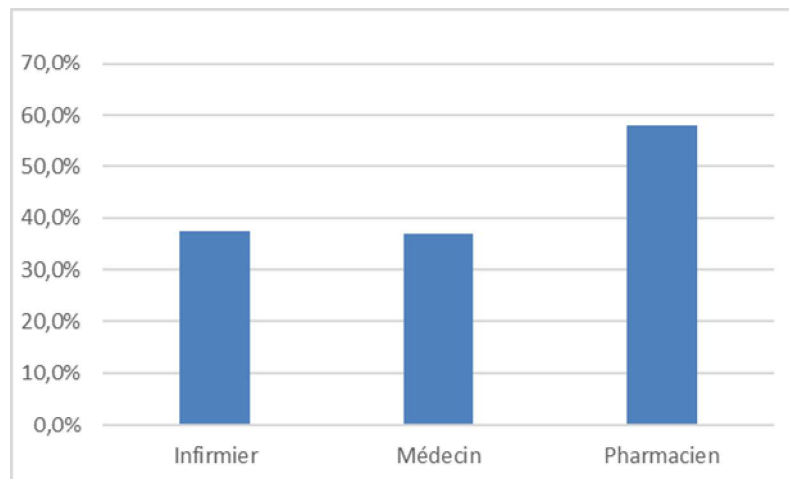


Figure 32: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la tétracycline et le lait

- Cas d'interaction entre Atrovastatine et Simvastatine avec le jus de pamplemousse :
 - 54,3% (n= 38) des pharmaciens, 28,6% (n=8) des médecins, et 30% (n=6) pour des infirmiers.

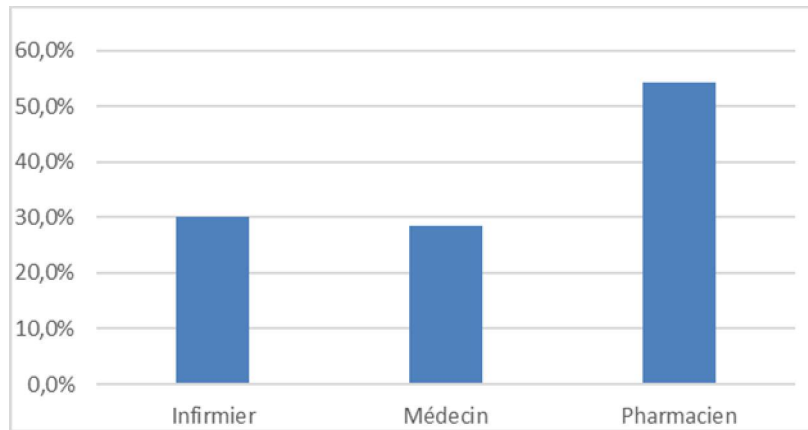


Figure 33: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre les statines avec le jus de pamplemousse.

- Cas d'interaction entre Teophylline et suppléments en sels de fer avec la caféine (Café) :
 - La Teophylline : 42,9% (n= 24) des pharmaciens, 40% (n=24) des médecins, et 0% (n=0) pour les infirmiers.
 - Suppléments en sels de fer : 37,7%(n=20) des pharmaciens, 20% (n=6) des médecins, et 0% pour les infirmiers.

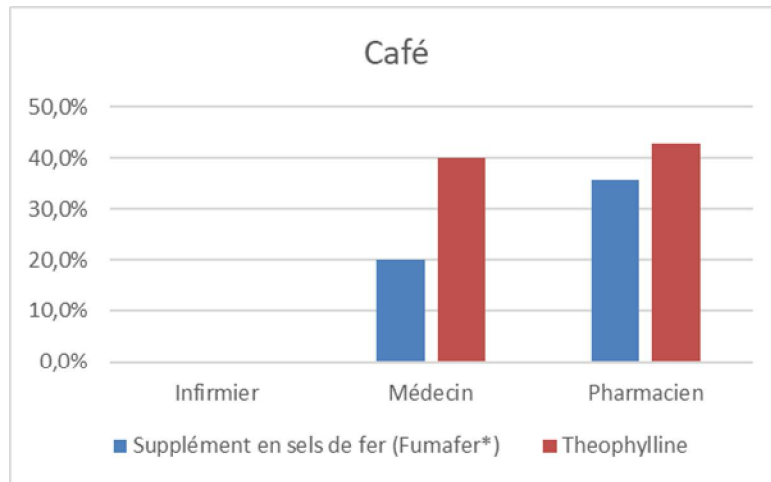


Figure 34: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la Theophylline et supplément en sels de fer avec La Caféine (Café).

- Cas d'interaction entre Theophylline et suppléments de sels de fer avec le thé vert :
 - La Theophylline : 21,4% (n= 12) des pharmaciens, 42,1% (n=16) des médecins, et 25% (n=4) des infirmiers.
 - Suppléments en sels de fer : 67,9% (n= 38) des pharmaciens, 36,8% (n=14) des médecins, et 12,5% (n=2) pour les infirmiers.

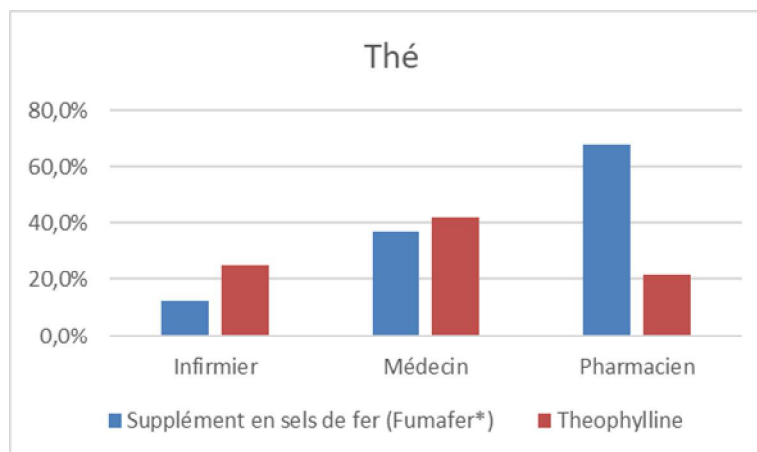


Figure 35: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la Théophylline et supplément en sels de fer avec le thé vert.

En revanche, moins de la moitié des pharmaciens savaient qu'il existe des interactions entre le diazépam et la caféine, avec un score de connaissance de 44,7 %.

- Soit 44,0% (n= 22) des pharmaciens, 84,6% (n=18) des médecins, et 62,5% (n=10) des infirmiers.

Tableau 17: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre le caféine et Diazépam.

		Pourcentage de réponses justes	Total
Infirmiers	Effectif	10	16
	%	62.5%	100.0%
Médecins	Effectif	18	26
	%	84.6%	100.0%
Pharmaciens	Effectif	22	50
	%	44.0%	100.0%
Total	Effectif	54	92
	%	78.3%	100.0%

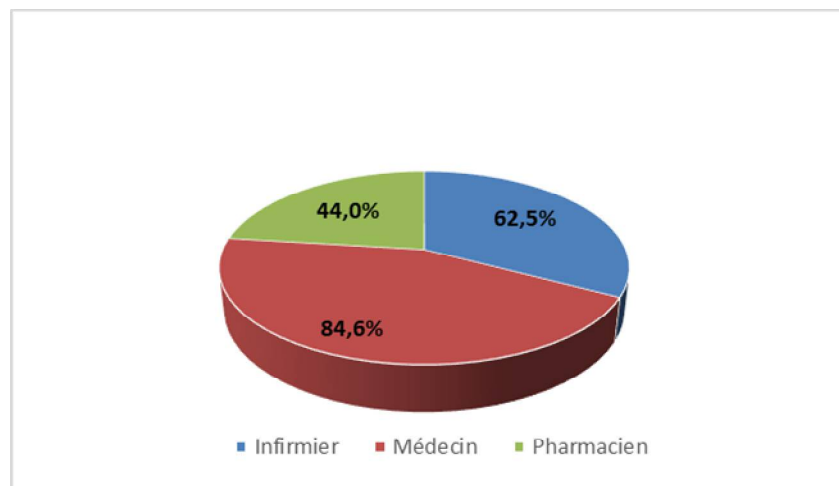


Figure 36: Le pourcentage des participants ayant reconnu l'interaction entre la caféine et Diazépam.

En ce qui concerne les interactions alcool-médicaments, les antihistaminiques ont reçu les pourcentages les plus élevés de (87,0%), suivis par le Diazépam (78,3%), métronidazole (56,5%), le paracétamol (39,1%), la metformine obtenu le pourcentage le plus faible (21,7%).

Tableau 18: Le nombre des participants qui ont identifié les interactions alcool- médicaments.

		Les antihistaminiques	Diazepam	Metronidazole	Metformine	Paracétamol	Total
Infirmiers	Eff	12	10	4	8	2	16
	%	75.0%	62.5%	25.0%	50.0%	12.5%	100.0%
Médecins	Eff	22	18	16	18	8	26
	%	84.6%	69.2%	61.5%	69.2%	30.8%	100.0%
Pharmaciens	Eff	46	44	32	22	26	50
	%	92.0%	88.0%	64.0%	44.0%	52.0%	100.0%

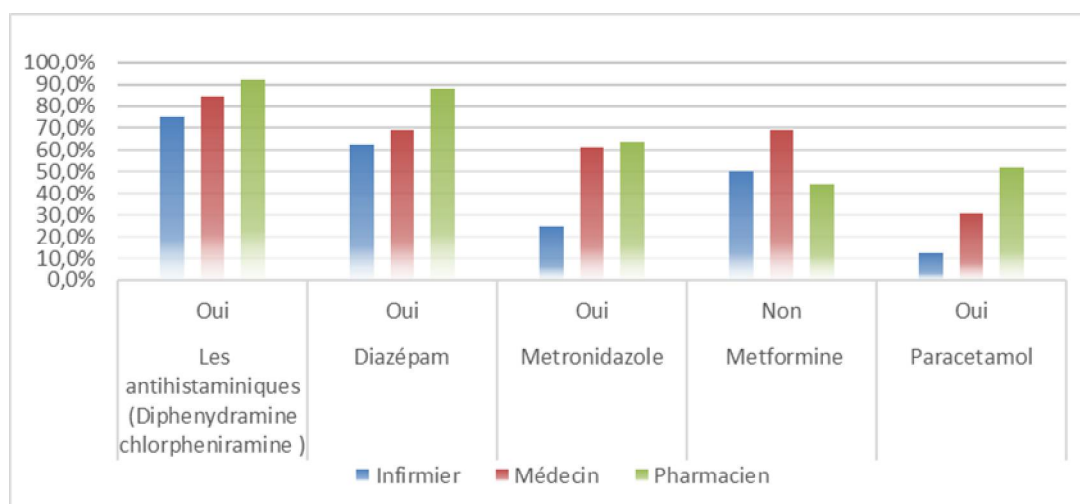


Figure 37: Le pourcentage des participants ayant reconnu les interactions alcool- médicaments.

De même, plus de 78,3 % des PSS ont pu identifier l'interaction de la Spironolactone avec des aliments riches en potassium (n = 72), ainsi que l'interaction de la Coumadine (Warfarine) avec des aliments riches en vitamine K 67,4% (n=62), et l'interaction entre les IMAO et les aliments riche en tyramine étant la plus faible 58,7% (n=54).

- Cas d'interaction de la Spironolactone avec des aliments riches en potassium :

Soit 76,3% (n= 32) des pharmaciens, 92,3% (n=24) des médecins, et 62,5% (n=10) des infirmiers.

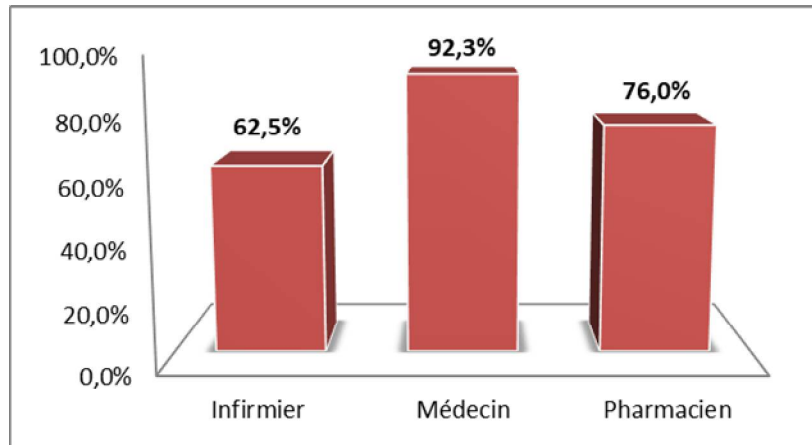


Figure 38: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction Spironolactone avec les aliments riches en potassium.

- Cas d'interaction de la Coumadin (Warfarin) avec les aliments riches en Vitamine K :

Soit 92,0% (n= 46) des pharmaciens, 38,5% (n=10) des médecins, et 37,5% (n=6) pour les infirmiers.

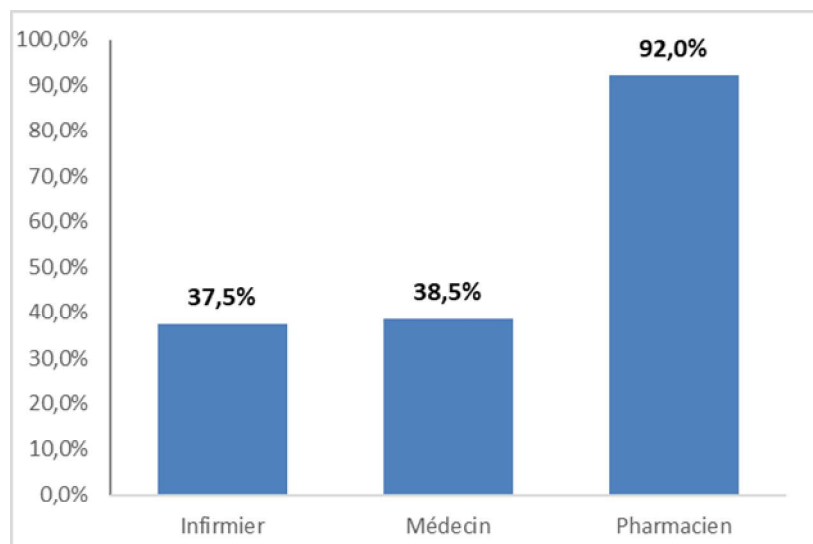


Figure 39: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction Coumadin (Warfarin) et les aliments riches en vitamine K.

•Cas d'interaction entre Les inhibiteurs de la Monoamine oxydase et les aliments riches en tyramine :

Soit 68,0% (n= 32) des pharmaciens, 53,8% (n=34) des médecins, et 37,5% (n=6) des infirmiers.

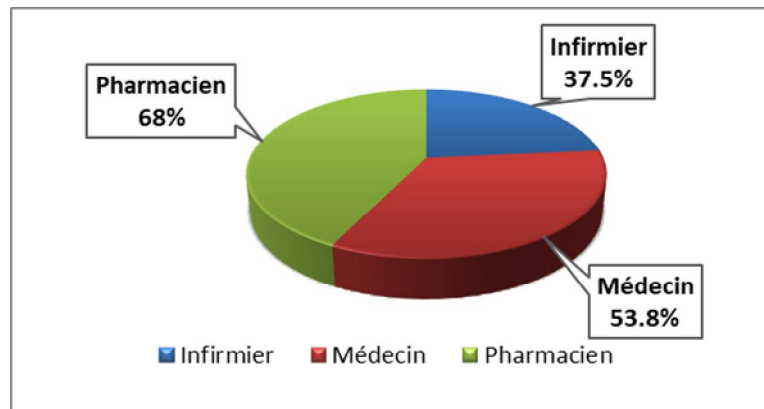


Figure 40: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre Les inhibiteurs de la monoamine oxydase avec les aliments riches en tyramine.

En ce qui concerne les antibiotiques, la majorité des professionnels de la santé ont reconnu que les patients devraient éviter de consommer les boissons alcoolisées et acides (jus de pamplemousse) avec les antibiotiques, soit 78,3% des PSS.

Tableau 19: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre les antibiotiques et les boissons alcoolisées et acides.

		Pourcentage de réponses justes	Total
Infirmiers	Effectif	16	16
	%	100.0%	100.0%
Médecins	Effectif	22	26
	%	84.6%	100.0%
Pharmaciens	Effectif	34	50
	%	68.0%	100.0%
Total	Effectif	72	92
	%	78.3%	100.0%

- Soit 68.0% (n= 34) des pharmaciens, 84.6% (n=22) des médecins, et 100% (n=16) des infirmiers.

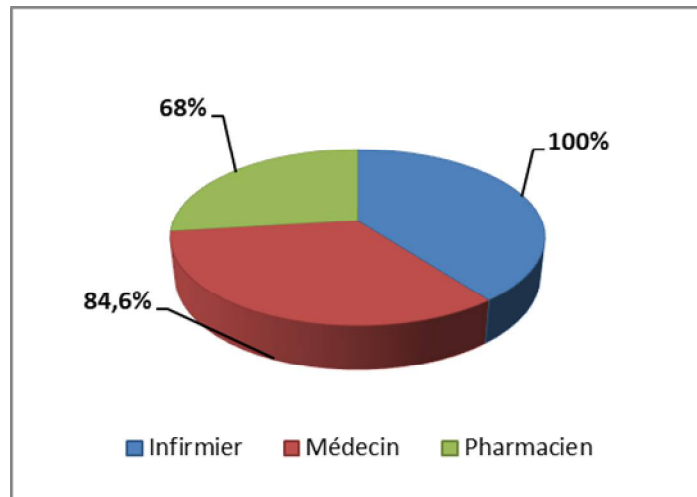


Figure 41: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre les antibiotiques et les boissons alcoolisées et acides.

De même, plus de 70% des PSS sont d'accord pour éviter de consommer les aliments riches en calcium et produits laitiers avec certains antibiotiques comme la Tétracycline et la ciprofloxacine.

Tableau 20: Le nombre des participants qui ont identifié l'interaction entre la Tétracycline et la ciprofloxacine avec les aliments riches en calcium.

		Pourcentage de réponses justes	Total
Infirmiers	Effectif	10	16
	%	62.5%	100.0%
Médecins	Effectif	12	26
	%	46.2%	100.0%
Pharmaciens	Effectif	44	50
	%	88.0%	100.0%
Total	Effectif	66	92
	%	71.7%	100.0%

- Soit 88.0% (n= 44) des pharmaciens, 46.2.% (n=12) des médecins, et 62.5% (n=10) des infirmiers.

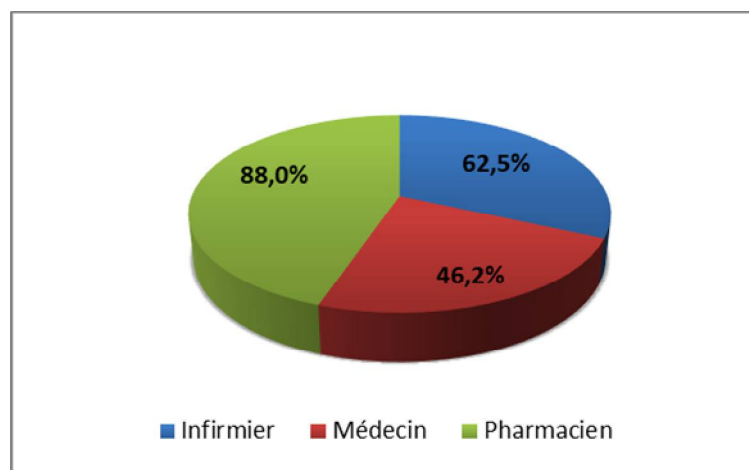


Figure 42: Le pourcentage des participants ayant identifié l'interaction entre la Tétracycline et la Ciprofloxacine avec les aliments riches en calcium.

Seulement 43.5% (n=40), des PSS sont d'accord que les aliments riches en vitamine K ne sont pas déconseillés en cas de traitement par les antibiotiques.

➤ Soit 44% (n= 22) des pharmaciens, 53,8% (n=14) des médecins, et 25% (n=4) des infirmiers.

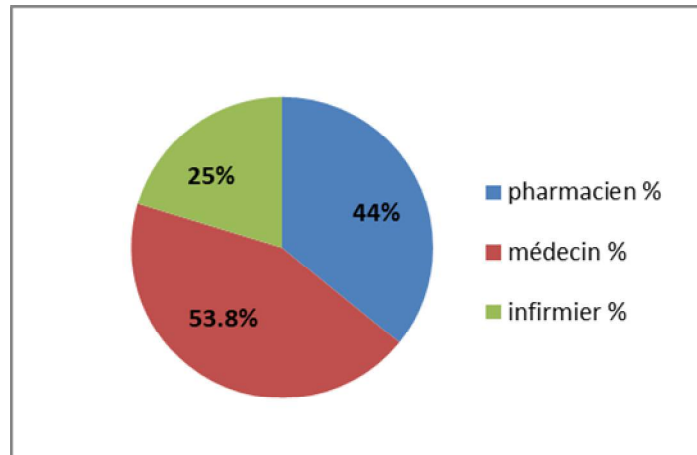


Figure 43: Le pourcentage des participants qui sont d'accord que les aliments riches en vitamine K ne sont pas déconseillés avec les antibiotiques.

En ce qui concerne le moment de la prise des médicaments par rapport aux aliments, la majorité des PSS (91,3%) a correctement identifié l'administration de l'oméprazole et la Levothyroxine avec un score de (82,60%). Les connaissances étaient faibles pour Griseofulvine, la Metformine et l'azithromycine avec un score de connaissances correctes de 46 (50 %), 40 (43,5 %) et 36 (39,1 %), respectivement.

Tableau 21: Pourcentage des Connaissances des participants sur le moment de la prise des médicaments par rapport aux repas.

		Omeprazole (Oedes*)	Ibuprofène (Nurodol*)	Metformine (Glucophage*)	Griseofulvine (Griseo*)	Azithromycine (Azix*)	Levothyroxine (Levothyrox*)	
		Avant	Pendant	Pendant	Pendant	Avant	Avant	Après
Infirmiers	Eff	14	4	10	6	12	6	2
	%	87.5%	25.0%	62.5%	37.5%	75.0%	37.5%	12.5%
Médecins	Eff	22	18	18	18	16	22	4
	%	84.6%	69.2%	69.2%	69.2%	61.5%	84.6%	15.4%
Pharmaciens	Eff	48	20	12	22	8	32	10
	%	96.0%	40.0%	24.0%	44.0%	16.0%	64.0%	20.0%
Total	Eff	84	42	40	46	36	60	16
	%	91.3%	45.7%	43.5%	50.0%	39.1%	65.2%	17.4%

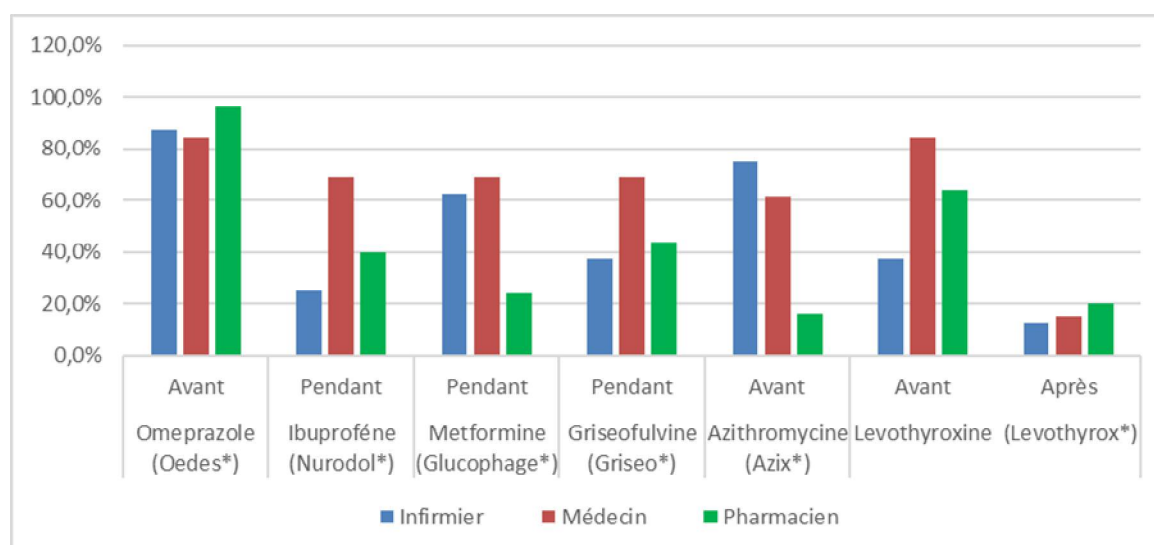


Figure 44: Le pourcentage des participants ayant identifié le moment de prise des médicaments par rapport aux repas.

IV. DISCUSSION

Cette étude a évalué les connaissances des interactions entre les médicaments et les aliments parmi trois groupes de professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, infirmiers) et a déterminé les facteurs influençant leurs connaissances. À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant les connaissances des interactions entre les médicaments et les aliments chez les professionnels de santé (PSS) de la région de Rabat au Maroc. Afin de tester les connaissances de ces professionnels de santé, un questionnaire auto-administré a été distribué à ces participants, et les scores ont été calculés à partir des questions auxquelles ils ont répondu correctement. Dans l'ensemble, les professionnels de la santé avaient une faible connaissance des interactions entre les aliments et les médicaments. Il est possible qu'ils n'aient pas reçu une formation adéquate sur les interactions entre les médicaments et les aliments, ce qui explique les faibles connaissances enregistrées. Les résultats de notre étude sont similaires à ceux d'études antérieures dans lesquelles les pharmaciens, les médecins et les infirmières avaient des connaissances inadéquates sur les interactions entre les aliments et les médicaments. [183], [190], [191], [192], [193], [194]. Dans notre étude, le score de connaissance des professionnels de la santé était légèrement inférieur à celui rapporté, peut-être en raison du type de questions qui demandaient aux professionnels de santé d'identifier les aliments spécifiques qui interagissent avec les médicaments.

Les professionnels de santé de notre étude ont obtenu des scores élevés dans deux catégories de questions (connaissances générales et connaissance de l'interaction des aliments et alcool avec les médicaments), tandis qu'ils ont obtenu des scores moyens dans les autres catégories (connaissance de l'interaction d'aliments spécifiques avec les médicaments et connaissance du moment de la prise des aliments par rapport aux médicaments). Pour les questions de connaissances générales, la majorité d'entre eux savaient que les aliments et les boissons pouvaient interagir avec les médicaments.

En ce qui concerne les interactions alcool-médicaments, une proportion importante des professionnels de santé connaissait l'interaction de l'alcool avec les antihistaminiques et le diazepam, et une faible connaissance de l'interaction avec la metformine, le metronidazole, le

paracétamol. La prise de ces médicaments en concomitance avec l'alcool pourrait entraîner des résultats indésirables. À cet égard, la consommation d'alcool avec le paracétamol augmente l'effet hépatotoxique de ces médicaments. De même, la consommation d'alcool avec des antihistaminiques potentialise leurs effets sédatifs et la dépression du SNC [195]. Cet effet, à son tour, augmente le risque de chute et d'accident chez les patients.

Les connaissances sur les interactions pamplemousse-médicaments ont été évaluées avec les statines (Simvastatine, Atorvastatine). On sait ou on prévoit que plus de quatre-vingt-cinq médicaments interagissent avec le pamplemousse, dont certains peuvent affecter considérablement l'efficacité et la sécurité. Ce score de connaissance chez les PSS n'est pas suffisant, surtout lorsque le risque d'interaction prédit d'effets secondaires graves, avec le risque de rhabdomyolyse pour l'atorvastatine [196]. En ce qui concerne l'interaction entre le pamplemousse et les antibiotiques, l'utilisation concomitante d'érythromycine et de jus de pamplemousse est considérée comme un risque d'interaction prédit élevé de torsade de pointes, une arythmie potentiellement mortelle [197].

Les professionnels de la santé ont fait preuve d'une faible connaissance de l'identification des aliments spécifiques qui peuvent interagir avec les médicaments. Seuls quelques-uns d'entre eux ont pu déterminer que la caféine alimentaire peut interagir avec des médicaments tels que la théophylline et suppléments de sels de fer. La consommation de caféine pendant la prise de théophylline peut entraîner des effets indésirables tels que des maux de tête et des nausées, et une augmentation de l'anxiété et de la nervosité [198]. De même, environ (78,3 %) était conscients de l'interaction entre la spironolactone et les sources riches en potassium. La spironolactone est connue comme un diurétique épargnant le potassium. La consommation d'un régime riche en potassium avec la spironolactone peut élever les taux plasmatiques de potassium, conduisant dans les cas graves à une hyperkaliémie potentiellement mortelle [199]. Par conséquent, une connaissance insuffisante des IAM courants de la part des pharmaciens entraîne une mauvaise éducation des patients, ce qui peut avoir des conséquences néfastes. D'autres parts, peu de professionnels de santé savent que le lait et les aliments riches en calcium et le fer interagissent avec les antibiotiques tels que la tétracycline et la ciprofloxacine. Des études ont montré que le calcium et la caséine présents

dans le lait et les produits laitiers peuvent interagir avec les fluoroquinolones, entraînant une diminution de l'absorption et de la biodisponibilité des médicaments [200]. Pour la warfarine, une consommation élevée de sources riches en vitamine K telles que le brocoli, les choux et la laitue augmentera la production de facteurs de coagulation, diminuant l'effet thérapeutique de la warfarine et prédisposant les patients à la formation de caillots [201]. La consommation d'aliments contenant de la tyramine, principalement du fromage, par des patients sous IMAO a été associée à une crise hypertensive sévère, caractérisée par des céphalées pulsatiles, des palpitations, une raideur de la nuque et des nausées [202]. Cette interaction a conduit au développement de restrictions diététiques strictes avec les IMAO [203]. Dans notre étude, les professionnels de santé n'ont pas pu identifier correctement les types d'aliments à éviter lors de la prise d'IMAO. Une raison possible pour le manque de leurs connaissances sur l'interaction avec les IMAO pourrait être le fait que ces médicaments ne sont plus couramment utilisés car de nouveaux antidépresseurs les ont remplacés.

Un autre résultat significatif de cette étude est la faible connaissance des interrogés sur le moment correct d'administration des médicaments par rapport à la nourriture. Des résultats comparables ont été rapportés dans une étude en Palestine, où les pharmaciens manquaient de connaissances sur le moment correct d'administration de médicaments tels que la lévothyroxine, les AINS, la griséofulvine et le glipizide [190]. Dans notre étude, seuls environ 46,37 % des PSS ont indiqué que la Metformine, l'ibuprofène et la Griseofulvine devaient être pris avec les repas et 65,20 % ont indiqué que la lévothyroxine devait être pris avant les repas. La prise de médicaments avec de la nourriture ou à jeun peut avoir un impact sur leur efficacité. La connaissance du moment correct d'administration des médicaments est essentielle, en particulier pour les infirmiers qui administrent des médicaments à leurs patients. Par conséquent, une mauvaise connaissance du moment d'administration peut conduire à une erreur de médication et compromettre la sécurité du patient et l'efficacité du traitement.

La connaissance des interactions entre les médicaments et les aliments était significativement associée à la profession dans l'analyse de régression logistique. Les pharmaciens, les médecins étaient plus susceptibles d'avoir des connaissances plus élevées que les infirmiers. Dans l'ensemble, les pharmaciens et les médecins ont obtenu le score de connaissance le plus élevé dans toutes les sections par rapport aux infirmiers. Des résultats similaires ont été rapportés par Couris et al (2000). dans lesquels les pharmaciens ont obtenu le score le plus élevé de connaissances générales, suivis par les médecins, puis les infirmières [204]. Il est à noter que la très petite taille de l'échantillon des infirmiers et les médecins peut avoir eu une incidence sur les résultats, qui doivent donc être interprétés avec prudence. Les meilleures connaissances des pharmaciens soulignent le rôle que ces derniers peuvent jouer dans l'éducation des autres professionnels de santé sur les interactions entre les médicaments et les aliments. Le taux d'interactions entre les médicaments et les aliments a été réduit dans un hôpital iranien où un pharmacien clinicien a formé les infirmiers aux interactions entre les médicaments et les aliments [205].

Une bonne connaissance des PSS est une condition préalable à une bonne pratique [194]. Ainsi, les pharmaciens doivent connaître les IAM les plus courantes pour conseiller les patients de manière appropriée. Malheureusement, au Maroc, il n'existe pas de cours sur les IAM dans les programmes d'études de premier ou de deuxième cycle pour fournir une connaissance adéquate des interactions aliments-médicaments potentiels. De plus, il n'existe pas de programmes de formation ou d'éducation pour les pharmaciens et les autres professionnels de santé sur les interactions aliments-médicaments cliniquement pertinentes. En outre, la présence de telles activités et exigences au Maroc peut contribuer à améliorer les connaissances et la pratique des PSS sur les interactions aliments-médicaments. Par exemple, une étude récente a montré que la majorité des infirmiers travaillant dans des cliniques pédiatriques externes ont amélioré leurs connaissances et leurs pratiques de manière significative suite à un programme éducatif sur les IAM [206]. De plus, la fréquence des IAM a diminué de manière significative après un cours de formation donné aux infirmiers par un pharmacien clinicien [205]. Par conséquent, il est fortement souhaitable d'introduire un cours sur les IAM pour les étudiants en pharmacie et mettre en place des programmes de formation continue sur les IAM cliniquement significatives pour les professionnels de santé.

V. LIMITES DE L'ÉTUDE

L'étude s'est limitée à la province de Rabat, et nos résultats peuvent donc ne pas être généralisables à l'ensemble du Maroc. Les résultats des médecins et des infirmiers doivent être interprétés avec prudence, compte tenu du très petit échantillon, comparé à celui des pharmaciens. Par conséquent, il est recommandé de mener d'autres recherches avec un échantillon plus important, couvrant plus de villes, utilisant une méthode d'échantillonnage aléatoire et incluant d'autres professionnels de santé avec une intervention éducative.

VI. RECOMMANDATION POUR LA PREVENTION DES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MEDICAMENTS

Les résultats de cette étude démontrent la nécessité de former les professionnels de santé afin d'améliorer leurs connaissances sur les interactions entre les médicaments et les aliments. Les professionnels de santé en formation devraient également recevoir un enseignement afin de les former aux connaissances nécessaires à la pratique clinique.

Les professionnels de santé, quel que soit leur cadre d'exercice, doivent être vigilants et surveiller les interactions médicamenteuses et alimentaires potentielles et conseiller les patients sur les aliments ou les boissons à éviter lorsqu'ils prennent certains médicaments. Il est impératif pour les pharmaciens de se tenir au courant des interactions potentielles entre les médicaments et les aliments, en particulier les nouveaux médicaments, afin de pouvoir les conseiller correctement. Lorsqu'ils fournissent des informations sur les médicaments aux patients, les pharmaciens discutent souvent des effets secondaires potentiels et de la manière dont le médicament doit être pris. Il est important de fournir aux patients des informations sur le moment où ils doivent prendre leurs médicaments en fonction de leur alimentation.

Les informations suivantes peuvent être données aux patients lors de la délivrance du médicament :

- Lire la notice de l'ordonnance sur l'emballage. Si vous ne comprenez pas quelque chose ou si vous pensez avoir besoin de plus d'informations, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Prenez le médicament avec un grand verre d'eau.
- Ne prenez pas de compléments de vitamine en même temps que vous prenez des médicaments. Les vitamines et les minéraux peuvent interagir avec certains médicaments.
- Ne mélangez pas les médicaments à des boissons chaudes, car la chaleur de la boisson peut détruire l'efficacité du médicament.

- Ne prenez jamais de médicaments avec des boissons alcoolisées.
- Veillez à informer votre médecin et votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, que ce soit sur ordonnance ou en vente libre.
- Vérifiez avec votre pharmacien comment les aliments peuvent affecter les médicaments spécifiques pris avec ces aliments.
- Discuter avec votre médecin ou votre pharmacien la manière et le moment appropriés pour prendre vos médicaments.



Conclusion



En conclusion, cette étude a montré que les PSS avaient une connaissance insuffisante sur les interactions entre les médicaments et les aliments. Par conséquent, il convient d'accorder plus d'attention et de déployer plus d'efforts pour améliorer la sensibilisation aux interactions potentielles aliments-médicaments. Il est clair que les interactions aliments-médicaments sont très complexes et que les recherches dans ce domaine doivent être développées, documentées et toutes les informations doivent être recueillies concernant les différents types d'aliments et les composants alimentaires sur tous les aspects de la cinétique des médicaments, c'est-à-dire sur la biodisponibilité, la distribution systémique et l'élimination des médicaments. Étant donné que les connaissances des professionnels de santé ont une grande importance pour une prise en charge sûre et efficace des patients, ils doivent connaître les interactions médicamenteuses et alimentaires courantes afin de conseiller les patients de manière appropriée et d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques pour éviter les interactions entre les aliments et les médicaments, il convient de conseiller au patient de lire attentivement la notice d'emballage, le prospectus ainsi que toutes les étiquettes annexes, et de demander au médecin ou au pharmacien tout ce qui n'est pas clair avant de commencer le traitement. Il faut également conseiller les patients de ne pas mélanger leur médicament avec du thé, du café ou toute autre boisson, sauf avis contraire du médecin, ni de prendre des vitamines, des minéraux, des antiacides, des préparations à base de fer en même temps que le médicament, car les risques d'interactions existent toujours. Cette étude souligne donc la nécessité d'interventions éducatives pour améliorer les connaissances des PSS sur les IAM, en particulier chez les infirmiers.



Résumés



RESUME

Titre : Influence de l'alimentation sur l'efficacité des médicaments.

Auteur : ERROUDI Hamza.

Rapporteur : Pr. TELLAL Saida.

Mots clés : Interactions aliments-médicaments - Interactions médicaments-boissons - Optimisation thérapeutique.

Les aliments et les suppléments alimentaires peuvent interagir avec les médicaments et ainsi affecter la sécurité et l'efficacité thérapeutiques de ces derniers.

Une connaissance suffisante des interactions entre les aliments les médicaments chez les professionnels de santé peut permettre de lutter contre ces interactions chez les patients.

Dans ce travail, nous détaillons quelques notions générales sur les caractéristiques des différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, notamment la biodisponibilité et la cinétique tributaires, les mécanismes sous-jacents des interactions médicaments/aliments qui peuvent affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments, nous étudions ainsi les effets bénéfiques ou toxiques de l'association des aliments et des médicaments.

Nous rapportons également dans ce travail les résultats d'une étude pratique que nous avons menée et qui a pour objectif d'évaluer le degré de connaissance des professionnels de santé sur les interactions aliments-médicaments les plus courantes.

Globalement, les professionnels de santé ayant participé à cette étude avaient une faible connaissance des interactions entre les aliments et les médicaments.

Ces résultats montrent qu'il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé et d'actualiser leurs connaissances grâce à des formations supplémentaires ; ils seront ainsi en mesure de fournir des conseils adéquats aux patients afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique et la sécurité des patients.

ABSTRACT

Title : Influence of food on the effectiveness of drugs.

Author : ERROUDI Hamza.

Reporter : Pr. TELLAL Saida.

Keywords : Food-drug interactions - Drug-Drink Interaction - Therapeutic optimization.

Food and dietary supplements can interact with drugs and thus affect their therapeutic safety and effectiveness.

Adequate knowledge of food-drug interactions among health care professionals can help combat these interactions in patients.

In this work, we detail some general notions on the characteristics of the different stages of the drug's fate in the body, including bioavailability and kinetics dependent, the underlying mechanisms of drug/food interactions that may affect the absorption, distribution, metabolism and elimination of drugs, we study the beneficial or toxic effects of combining food and drugs.

In this work, we also report on the results of a practical study that we conducted to assess the level of knowledge of health professionals on the most common food-drug interactions.

Globally, health professionals in this study had little knowledge of food-drug interactions.

These results show that it is necessary to raise health professionals' awareness and update their knowledge through additional training; they will be able to provide adequate advice to patients to improve therapeutic effectiveness and patient safety.

ملخص

العنوان : تأثير النظام الغذائي على فعالية الدواء.

المؤلف : الروضي حمزة.

المشرف : أ. طلال سعيدة.

الكلمات الأساسية : تفاعلات الغذاء والدواء - تفاعلات الأدوية والمشروبات - التحسين العلاجي.

يمكن أن تتفاعل المكملات الغذائية والغذائية مع الأدوية وبالتالي تؤثر على سلامتها وفعاليتها العلاجية. يمكن استخدام المعرفة الكافية بالتفاعلات بين الغذاء والدواء بين المهنيين الصحيين لمكافحة هذه التفاعلات لدى المرضى.

في هذا العمل، نورد بالتفصيل بعض المفاهيم العامة حول خصائص المراحل المختلفة لمصير الدواء في الجسم، بما في ذلك التوافر البيولوجي والاعتماد على الحركات، والآليات الأساسية للتفاعلات الدوائية/الغذائية التي قد تؤثر على الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي والقضاء على الأدوية، ندرس الآثار المفيدة أو السامة للجمع بين الغذاء والأدوية. في هذا العمل، نقدم أيضاً تقريراً عن نتائج دراسة عملية أجريناها لتقييم مستوى معرفة المهنيين الصحيين حول التفاعلات الغذائية والأدوية الأكثر شيوعاً.

بشكل عام، كان لدى المهنيين الصحيين في هذه الدراسة القليل من المعرفة بالتفاعلات بين الغذاء والأدوية. وتبين هذه النتائج أن من الضروري زيادة وعي المهنيين الصحيين وتحديث معارفهم من خلال التدريب الإضافي؛ سيكونون قادرين على تقديم الاستشارة الكافية للمرضى لتحسين الفعالية العلاجية وسلامة المرضى.



Annexe



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

Questionnaire :

- **L'alimentation et les médicaments : Évaluation des connaissances et de la sensibilisation des professionnels de la santé sur les interactions aliments-médicaments.**

Lors de la dispensation d'un médicament, le pharmacien d'officine est très souvent amené à conseiller les patients sur la manière et le moment de prise de ce médicament par rapport aux repas.

Dans le cadre du projet de fin d'études pour l'obtention d'un doctorat en pharmacie, nous vous prions de bien vouloir prendre quelques minutes pour remplir notre questionnaire dans le but d'évaluer les connaissances et le rôle des professionnels de santé dans la gestion d'une interaction aliment- médicament.

La participation à ce questionnaire est anonyme en vous garantissant la confidentialité De vos informations.

• **PARTIE1 : LES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES**

(1-6) QUESTIONS.

1) Genre :

- Homme
- Femme

2) Age :

(....)

- 3) Statut :
- Médecin
 - Pharmacien
 - Infirmier
- 4) Nombre d'années d'expérience :
- Moins de 3ans
 - Entre 3 et 5 ans
 - 5 ans et plus
- 5) Avez-vous assisté à une formation sur les interactions aliments –médicaments :
- Oui
 - Non
- 6) Quelle est la principale source de vos connaissances sur les interactions entre l'alimentation et les médicaments :
- Cours universitaire
 - Internet et articles scientifiques
 - Stages
 - Autres

**•PARTIE 2 : LES INTERACTION ENTRE LES ALIMENTS ET LES
MÉDICAMENTS. (7-16) QUESTIONS**

- 7) Certains aliments et boissons peuvent influencer l'efficacité des médicaments ?
- Oui
 - Non

- 8) Les aliments peuvent modifier :
- La toxicité d'un médicament
 - L'activité d'un médicament
 - Les deux
 - Aucune proposition n'est juste
- 9) À quel niveau les aliments et les boissons interagissent avec les médicaments ?
- Au niveau de l'absorption
 - Au niveau de la distribution
 - Au niveau de la métabolisation
 - Au niveau de l'élimination
- 10) Les interactions aliments -médicaments peuvent être d'ordre :
- Pharmacocinétique
 - Pharmacodynamique
 - Les deux
 - Aucune proposition n'est juste

- 11) Veuillez choisir les interactions qui peuvent se produire lorsque les médicaments interagissent avec les boissons suivantes :

	Tetracycline	Theophylline	Atrovastatine et Simvastatine	Supplément en sels de fer (Fumafer*)	Pas d'interaction
Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jus de pamplemousse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les produits laitiers (le lait)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 12) Est-ce que la consommation de la caféine (café, chocolat) peut influencer l'activité du Diazepam ?
- Oui
 - Non
 - Je ne sais pas
- 13) Pour chaque médicament, veuillez choisir s'il y a une interaction alcool - médicaments ou non :

	Oui	Non	Je ne sais pas
Les antihistaminiques (Diphenhydramine chlorpheniramine)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diazépan	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metronidazole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metformine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paracetamol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14) Cochez les aliments qui peuvent influencer sur les médicaments suivants :

	Aliments riches en potassium (bananes)	Aliments riches en tyramine (fromage,yaourt)	Aliments riches en vit k (les légumes verts, brocoli)
Spirinolactone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coumadine (warfarin)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15) Concernant les antibiotiques :

- Il faut éviter de consommer des boissons alcoolisées ou acides (jus de citron, jus de pamplemousse, bière...) en cas de traitement par les antibiotiques
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas
- Les produits laitiers et les aliments riches en calcium peuvent diminuer l'absorption de certains antibiotiques comme la Tétracycline et la Ciprofloxacine :
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas
- Les aliments riches en fibre sont déconseillés en cas de traitement par les antibiotiques :
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

16) Veuillez choisir le meilleur moment de prise de ces médicaments par rapport aux repas

:

	Avant	Pendant	Après	Je ne sais pas
Omeprazole (Oedes*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ibuprofène (Nurodol*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metformine (Glucophage*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Griseofulvine (Griseo*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Azithromycine (Azix*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levothyroxine (Levothyrox*)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Références bibliographiques



- [1] M. Abdollahi, S. Eslami, Z. Taherzadeh, S. Salehi, et M. Ebrahimi, « Factors Associated with Potential Food-Drug Interaction in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Northeast Iran », *Evid. Based Care*, vol. 8, n° 1, p. 27-34, avr. 2018, doi: 10.22038/ebcj.2018.24726.1544.
- [2] L. Piquard, « Le devenir du médicament dans l'organisme : un voyage en plusieurs étapes », *Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession*, 9 juin 2017. <https://www.actusoins.com/288281/devenir-medicament-lorganisme-voyage-plusieurs-etapes.html> (consulté le 28 octobre 2022).
- [3] Pharmacodynamique, « PRINCIPES DE PHARMACOCINETIQUE ET DE PHARMACODYNAMIQUE - ppt télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/16205331/> (consulté le 25 janvier 2023).
- [4] « Université Pierre et Marie Curie. Pharmacologie. Niveau DCEM Service de pharmacologie Pr. Philippe Lechat - PDF Free Download ». <https://docplayer.fr/1885506-Universite-pierre-et-marie-curie-pharmacologie-niveau-dcem1-2006-2007-service-de-pharmacologie-pr-philippe-lechat.html> (consulté le 2 novembre 2022).
- [5] M. J. Ratain et J. William K. Plunkett, « Principles of Pharmacokinetics », *Holl.-Frei Cancer Med. 6th Ed.*, 2003, Consulté le: 3 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12815/>
- [6] G. M. Currie, « Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics », *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 46, n° 3, p. 221-230, sept. 2018, doi: 10.2967/jnmt.117.199638.
- [7] embed, « Tumblr », <https://embed.tumblr.com/widgets/share/button?canonicalUrl=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-generalite%2Fpharmacocinetique%2Ftraversee-membranes%2F&postcontent%5Bposttype%5D=link&postcontent%5Btitle%5D=Travers%20des%20membranes&postcontent%5Bcontent%5D=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-generalite%2Fpharmacocinetique%2Ftraversee-membranes%2F> (consulté le 6 novembre 2022).

- [8] K. Simons et J. L. Sampaio, « Membrane Organization and Lipid Rafts », *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 3, n° 10, p. a004697, oct. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a004697.
- [9] « Absorption des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 9 novembre 2022).
- [10] J. M. Custodio, C.-Y. Wu, et L. Z. Benet, « Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, n° 6, p. 717-733, mars 2008, doi: 10.1016/j.addr.2007.08.043.
- [11] C. A. S. Bergström, S. B. E. Andersson, J. H. Fagerberg, G. Ragnarsson, et A. Lindahl, « Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 57, p. 224-231, juin 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2013.09.010.
- [12] G. Houin, *Pharmacocinétique*. Paris: Ellipses, 1990.
- [13] A. Paul, « Drug Distribution », in *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*, G. M. Raj et R. Raveendran, Éd. Singapore: Springer, 2019, p. 89-98. doi: 10.1007/978-981-32-9779-1_6.
- [14] « Distribution ». <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution> (consulté le 16 novembre 2022).
- [15] S. Ito, « 1.18 - PK Interpretation of Drug Distribution: General Concepts and Application to Special Populations », in *Comprehensive Pharmacology*, T. Kenakin, Éd. Oxford: Elsevier, 2022, p. 438-469. doi: 10.1016/B978-0-12-820472-6.00125-0.
- [16] D. A. Smith, K. Beaumont, T. S. Maurer, et L. Di, « Volume of Distribution in Drug Design », *J. Med. Chem.*, vol. 58, n° 15, p. 5691-5698, août 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00201.
- [17] M. K. Fahima, « CHAPITRE III : LA Pharmacocinétique », p. 32.

- [18] « Aspects pharmacocinétiques - ppt télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/17984728/> (consulté le 24 novembre 2022).
- [19] A. M. McDonnell et C. H. Dang, « Basic Review of the Cytochrome P450 System », *J. Adv. Pract. Oncol.*, vol. 4, n° 4, p. 263, août 2013, doi: 10.6004/jadpro.2013.4.4.7.
- [20] Z. Desta, B. A. Ward, N. V. Soukhova, et D. A. Flockhart, « Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6 », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 310, n° 3, p. 1062-1075, sept. 2004, doi: 10.1124/jpet.104.065607.
- [21] U. Zanger et M. Schwab, « Cytochrome P450 Enzymes in Drug Metabolism: Regulation of Gene Expression, Enzyme Activities, and Impact of Genetic Variation. », *Pharmacol. Ther.*, vol. 138, janv. 2013, doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- [22] « Prodrogues : nature, intérêts et limites - ppt télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/3403521/> (consulté le 20 novembre 2022).
- [23] « Variabilités pharmacocinétiques ». <https://pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=45> (consulté le 22 novembre 2022).
- [24] O. A. Almazroo, M. K. Miah, et R. Venkataramanan, « Drug Metabolism in the Liver », *Clin. Liver Dis.*, vol. 21, n° 1, p. 1-20, févr. 2017, doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
- [25] P. M. M. Dellale, « LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS », p. 4.
- [26] J. S. says, « Drug Excretion / Elimination », *News-Medical.net*, 23 juin 2016. <https://www.news-medical.net/health/Drug-Excretion-Elimination.aspx> (consulté le 25 novembre 2022).
- [27] « Fonction rénale : définition ». <https://www.docteurclic.com/encyclopedie/fonction-renale.aspx> (consulté le 25 novembre 2022).
- [28] « Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action | Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 2e | AccessHemOnc | McGraw Hill Medical ». <https://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1810§ionid=124489721> (consulté le 28 novembre 2022).

- [29] « Figure 2 Pharmacokinetic and pharmacodynamic variables influencing the... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/Figure2-Pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-variables-influencing-the-efficacy-and-safety_fig1_279987767 (consulté le 28 novembre 2022).
- [30] « Drug–Receptor Interactions - Clinical Pharmacology », *MSD Manual Professional Edition*. <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacodynamics/drug%E2%80%93receptor-interactions> (consulté le 28 novembre 2022).
- [31] K. Daković-Svajcer, « Food and drugs », *Med. Pregl.*, vol. 55, n° 1-2, p. 5-12, 2002, doi: 10.2298/mpns0202005d.
- [32] « art-03-Ziani_Mindrican_Mititelu_785-797.pdf ». Consulté le: 11 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-03-Ziani_Mindrican_Mititelu_785-797.pdf
- [33] M. Koziolok *et al.*, « The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 134, p. 31-59, juin 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.
- [34] G. K. Dresser et D. G. Bailey, « The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 33 Suppl 2, p. 10-16, nov. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2362.33.s2.2.x.
- [35] A. McLachlan et I. Ramzan, « Meals and medicines », doi: 10.18773/austprescr.2006.026.
- [36] S. Cvijić, J. Parojčić, et P. Langguth, « Viscosity-mediated negative food effect on oral absorption of poorly-permeable drugs with an absorption window in the proximal intestine: In vitro experimental simulation and computational verification », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 61, p. 40-53, sept. 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2014.04.008.
- [37] P. G. Welling, « Effects of food on drug absorption », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 16, p. 383-415, 1996, doi: 10.1146/annurev.nu.16.070196.002123.
- [38] C. Schiller *et al.*, « Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 22, n° 10, p. 971-979, nov. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02683.x.

- [39] N. Chen, C. Kasserra, J. Reyes, L. Liu, et H. Lau, « Single-dose pharmacokinetics of lenalidomide in healthy volunteers: dose proportionality, food effect, and racial sensitivity », *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 70, n° 5, p. 717-725, nov. 2012, doi: 10.1007/s00280-012-1966-z.
- [40] A. Radwan, G. L. Amidon, et P. Langguth, « Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: the importance of viscosity », *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 33, n° 7, p. 403-416, oct. 2012, doi: 10.1002/bdd.1798.
- [41] D. Fleisher, C. Li, Y. Zhou, L. H. Pao, et A. Karim, « Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, n° 3, p. 233-254, mars 1999, doi: 10.2165/00003088-199936030-00004.
- [42] N. Takamatsu *et al.*, « Variability in cimetidine absorption and plasma double peaks following oral administration in the fasted state in humans: correlation with antral gastric motility », *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV*, vol. 53, n° 1, p. 37-47, janv. 2002, doi: 10.1016/s0939-6411(01)00207-7.
- [43] B. Reigner *et al.*, « Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 4, n° 4, p. 941-948, avr. 1998.
- [44] T. Smith et R. A. Nicholson, « Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 3, n° 6, p. 833-844, 2007.
- [45] G. Caillé, P. du Souich, J. G. Besner, P. Gervais, et M. Vézina, « Effects of food and sucralfate on the pharmacokinetics of naproxen and ketoprofen in humans », *Am. J. Med.*, vol. 86, n° 6A, p. 38-44, juin 1989, doi: 10.1016/0002-9343(89)90155-1.
- [46] F. N. Eshelman et D. A. Spyker, « Pharmacokinetics of Amoxicillin and Ampicillin: Crossover Study of the Effect of Food », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 14, n° 4, p. 539-543, oct. 1978.

- [47] P. G. Welling, H. Huang, P. F. Hewitt, et L. L. Lyons, « Bioavailability of erythromycin stearate: influence of food and fluid volume », *J. Pharm. Sci.*, vol. 67, n° 6, p. 764-766, juin 1978, doi: 10.1002/jps.2600670608.
- [48] L. D. Bornemann, T. Crews, S. S. Chen, S. Twardak, et I. H. Patel, « Influence of food on midazolam absorption », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 26, n° 1, p. 55-59, janv. 1986, doi: 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02903.x.
- [49] P. G. Welling et R. H. Barbhैया, « Influence of food and fluid volume on chlorothiazide bioavailability: comparison of plasma and urinary excretion methods », *J. Pharm. Sci.*, vol. 71, n° 1, p. 32-35, janv. 1982, doi: 10.1002/jps.2600710108.
- [50] G. S. Hughes *et al.*, « The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 46, n° 6, p. 674-685, déc. 1989, doi: 10.1038/clpt.1989.204.
- [51] J. Deng *et al.*, « A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption », *Drugs*, vol. 77, n° 17, p. 1833-1855, nov. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0832-z.
- [52] V. H. Sunesen, R. Vedelsdal, H. G. Kristensen, L. Chrstrup, et A. Müllertz, « Effect of liquid volume and food intake on the absolute bioavailability of danazol, a poorly soluble drug », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 24, n° 4, p. 297-303, mars 2005, doi: 10.1016/j.ejps.2004.11.005.
- [53] W. C. Shyu, C. A. Knupp, K. A. Pittman, L. Dunkle, et R. H. Barbhैया, « Food-induced reduction in bioavailability of didanosine », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, n° 5 Pt 1, p. 503-507, nov. 1991, doi: 10.1038/clpt.1991.175.
- [54] J. B. Dressman *et al.*, « Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women », *Pharm. Res.*, vol. 7, n° 7, p. 756-761, juill. 1990, doi: 10.1023/a:1015827908309.
- [55] « Increased Gastric pH and the Bioavailability of Fluconazole and Ketoconazole | Annals of Internal Medicine ». <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-114-9-755> (consulté le 19 décembre 2022).
- [56] S. Jaruratanasirikul et S. Sriwiriyan, « Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, n° 2, p. 159-161, avr. 1998, doi: 10.1007/s002280050438.

- [57] « Dipyridamole Bioavailability in Subjects With Reduced Gastric Acidity - Derendorf - 2005 - The Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library ». <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270005276738> (consulté le 19 décembre 2022).
- [58] P. L. Carver, D. Fleisher, S. Y. Zhou, D. Kaul, P. Kazanjian, et C. Li, « Meal composition effects on the oral bioavailability of indinavir in HIV-infected patients », *Pharm. Res.*, vol. 16, n° 5, p. 718-724, mai 1999, doi: 10.1023/a:1018880726035.
- [59] M. E. Lebsack *et al.*, « Effect of gastric acidity on enoxacin absorption », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 52, n° 3, p. 252-256, 1992, doi: 10.1038/clpt.1992.138.
- [60] J. Pang, G. Dalziel, B. Dean, J. A. Ware, et L. Salphati, « Pharmacokinetics and Absorption of the Anticancer Agents Dasatinib and GDC-0941 under Various Gastric Conditions in Dogs – Reversing the Effect of Elevated Gastric pH with Betaine HCl », *Mol. Pharm.*, vol. 10, n° 11, p. 4024-4031, nov. 2013, doi: 10.1021/mp400356m.
- [61] M. Lohitnavy, O. Lohitnavy, O. Thangkeattiyanon, et W. Srichai, « Reduced oral itraconazole bioavailability by antacid suspension », *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 30, n° 3, p. 201-206, juin 2005, doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00632.x.
- [62] J. A. Carlson, H. J. Mann, et D. M. Canafax, « Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets », *Am. J. Hosp. Pharm.*, vol. 40, n° 8, p. 1334-1336, août 1983.
- [63] P. Sc, G. Tf, W. Jh, D. Dt, G. H, et S. Jj, « Effects of ranitidine and sucralfate on ketoconazole bioavailability », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 35, n° 9, sept. 1991, doi: 10.1128/AAC.35.9.1765.
- [64] P. Lelawongs *et al.*, « Effect of food and gastric acidity on absorption of orally administered ketoconazole », *Clin. Pharm.*, vol. 7, n° 3, p. 228-235, mars 1988.
- [65] N. Rangaraj *et al.*, « Fast-Fed Variability: Insights into Drug Delivery, Molecular Manifestations, and Regulatory Aspects », *Pharmaceutics*, vol. 14, n° 9, Art. n° 9, sept. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14091807.

- [66] K. Sugano *et al.*, « Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 9, n° 8, p. 597-614, août 2010, doi: 10.1038/nrd3187.
- [67] N. Aoyagi, H. Ogata, N. Kaniwa, et A. Ejima, « Effect of food on the bioavailability of griseofulvin from microsize and PEG ultramicrosize (GRIS-PEG) plain tablets », *J. Pharmacobiodyn.*, vol. 5, n° 2, p. 120-124, févr. 1982, doi: 10.1248/bpb1978.5.120.
- [68] A. Tulpule et K. Krishnaswamy, « Effect of food on bioavailability of chloroquine », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 23, n° 3, p. 271-273, 1982, doi: 10.1007/BF00547567.
- [69] B. Damle *et al.*, « Effect of food on the oral bioavailability of UFT and leucovorin in cancer patients », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 7, n° 3, p. 517-523, mars 2001.
- [70] M. A. Osman, R. B. Patel, A. Schuna, W. R. Sundstrom, et P. G. Welling, « Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid, and ferrous sulfate », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, n° 4, p. 465-470, avr. 1983, doi: 10.1038/clpt.1983.63.
- [71] M. A. Kassem, A. G. Mattha, A. E. M. El-Nimr, et S. M. Omar, « Study of the influence of sodium taurocholate (STC) and sodium glycocholate (SGC) on the mass transfer of certain drugs. Digoxin », *Int. J. Pharm.*, vol. 12, n° 1, p. 1-9, sept. 1982, doi: 10.1016/0378-5173(82)90128-4.
- [72] J. H. de Smidt, J. C. Offringa, et D. J. Crommelin, « Dissolution kinetics of griseofulvin in sodium dodecylsulphate solutions », *J. Pharm. Sci.*, vol. 76, n° 9, p. 711-714, sept. 1987, doi: 10.1002/jps.2600760909.
- [73] K. Sugano, « Computational oral absorption simulation for low-solubility compounds », *Chem. Biodivers.*, vol. 6, n° 11, p. 2014-2029, nov. 2009, doi: 10.1002/cbdv.200900101.
- [74] V. P. Marasanapalle, J. R. Crison, J. Ma, X. Li, et B. R. Jasti, « Investigation of some factors contributing to negative food effects », *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 30, n° 2, p. 71-80, mars 2009, doi: 10.1002/bdd.647.
- [75] A. Dahan et G. L. Amidon, « Segmental Dependent Transport of Low Permeability Compounds along the Small Intestine Due to P-Glycoprotein: The Role of Efflux Transport in the Oral Absorption of BCS Class III Drugs », *Mol. Pharm.*, vol. 6, n° 1, p. 19-28, févr. 2009, doi: 10.1021/mp800088f.

- [76] Y. Kawai *et al.*, « Profiling and trend analysis of food effects on oral drug absorption considering micelle interaction and solubilization by bile micelles », *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 26, n° 2, p. 180-191, 2011, doi: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-098.
- [77] T. Yasuji, H. Kondo, et K. Sako, « The effect of food on the oral bioavailability of drugs: a review of current developments and pharmaceutical technologies for pharmacokinetic control », *Ther. Deliv.*, vol. 3, n° 1, p. 81-90, janv. 2012, doi: 10.4155/tde.11.142.
- [78] S. Jd, « The tetracyclines », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 74, n° 7, juill. 1999, doi: 10.4065/74.7.727.
- [79] P. J. Neuvonen, K. T. Kivistö, et P. Lehto, « Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, n° 5 Pt 1, p. 498-502, nov. 1991, doi: 10.1038/clpt.1991.174.
- [80] K. T. Kivistö, P. Ojala-Karlsson, et P. J. Neuvonen, « Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, n° 2, p. 489-491, févr. 1992, doi: 10.1128/AAC.36.2.489.
- [81] G. Po, D. T, A. Sb, B. C, et J. Sa, « Impairment of estramustine phosphate absorption by concurrent intake of milk and food », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 38, n° 2, 1990, doi: 10.1007/BF00265983.
- [82] A. L. Neuhofel, J. H. Wilton, J. M. Victory, L. G. Hejmanowsk, et G. W. Amsden, « Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 42, n° 4, p. 461-466, avr. 2002.
- [83] S. G. Barnwell *et al.*, « Reduced bioavailability of atenolol in man: the role of bile acids », *Int. J. Pharm.*, vol. 89, n° 3, p. 245-250, févr. 1993, doi: 10.1016/0378-5173(93)90250-J.
- [84] A. Lindholm, S. Henricsson, et R. Dahlqvist, « The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporin », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 29, n° 5, p. 541-548, mai 1990, doi: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03677.x.

- [85] H. Lange, R. Eggers, et J. Bircher, « Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 34, n° 3, p. 315-317, 1988, doi: 10.1007/BF00540964.
- [86] R. Lourenço, « Enteral feeding: drug/nutrient interaction », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 20, n° 2, p. 187-193, avr. 2001, doi: 10.1054/clnu.2000.0155.
- [87] A. Dahan et H. Altman, « Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance », *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 58, n° 1, p. 1-9, janv. 2004, doi: 10.1038/sj.ejcn.1601736.
- [88] M. S. Arayne, N. Sultana, et Z. Bibi, « Grape fruit juice-drug interactions », *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 18, n° 4, p. 45-57, oct. 2005.
- [89] B. Hagenbuch et C. Gui, « Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family », *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.*, vol. 38, n° 7-8, p. 778-801, juill. 2008, doi: 10.1080/00498250801986951.
- [90] R. B. Kim, « Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition », *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 33 Suppl 2, p. 1-5, nov. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2362.33.s2.5.x.
- [91] K. Seden, L. Dickinson, S. Khoo, et D. Back, « Grapefruit-drug interactions », *Drugs*, vol. 70, n° 18, p. 2373-2407, déc. 2010, doi: 10.2165/11585250-000000000-00000.
- [92] A. Belayneh et F. Molla, « The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs : A Review », *BioMed Res. Int.*, vol. 2020, p. 7909703, juill. 2020, doi: 10.1155/2020/7909703.
- [93] A. Liguori, J. R. Hughes, et J. A. Grass, « Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules », *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 58, n° 3, p. 721-726, nov. 1997, doi: 10.1016/s0091-3057(97)00003-8.
- [94] R. M. Cysneiros, D. Farkas, J. S. Harmatz, L. L. von Moltke, et D. J. Greenblatt, « Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 82, n° 1, p. 54-62, juill. 2007, doi: 10.1038/sj.clpt.6100211.
- [95] L. K. Massey et S. J. Whiting, « Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone », *J. Nutr.*, vol. 123, n° 9, p. 1611-1614, sept. 1993, doi: 10.1093/jn/123.9.1611.

- [96] M. Garikiparithi, « Bel Marra Health », *Bel Marra Health - Breaking Health News and Health Information*, 6 septembre 2018. https://www.belmarrahealth.com/ph-levels-urine-foods-change-urine-ph-levels/get_site_url (consulté le 26 décembre 2022).
- [97] W. G. Berlinger, G. D. Park, et R. Spector, « The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxypurinol », *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, n° 13, p. 771-776, sept. 1985, doi: 10.1056/NEJM198509263131302.
- [98] T. S. Sathyanarayana Rao et V. K. Yeragani, « Hypertensive crisis and cheese », *Indian J. Psychiatry*, vol. 51, n° 1, p. 65-66, 2009, doi: 10.4103/0019-5545.44910.
- [99] M. B. H. Youdim et M. Weinstock, « Therapeutic Applications of Selective and Non-Selective Inhibitors of Monoamine Oxidase A and B that do not Cause Significant Tyramine Potentiation », *NeuroToxicology*, vol. 25, n° 1, p. 243-250, janv. 2004, doi: 10.1016/S0161-813X(03)00103-7.
- [100] « Pienaar_A_Chapter_2.pdf ». Consulté le: 24 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://repository.nwu.ac.za/bitstream/handle/10394/12256/Pienaar_A_Chapter_2.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- [101] B. Blackwell et L. A. Mabbitt, « TYRAMINE IN CHEESE RELATED TO HYPERTENSIVE CRISES AFTER MONOAMINE-OXIDASE INHIBITION », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 7392, p. 938-940, mai 1965, doi: 10.1016/s0140-6736(65)91257-2.
- [102] K. J. Aaron et P. W. Sanders, « Role of Dietary Salt and Potassium Intake in Cardiovascular Health and Disease: A Review of the Evidence », *Mayo Clin. Proc. Mayo Clin.*, vol. 88, n° 9, p. 10.1016/j.mayocp.2013.06.005, sept. 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.005.
- [103] Ö. K. Dilmen, İ. Hacı, A. Ekinçi, et M. Bahar, « Lithium Intoxication Accompanied by Hyponatremia », *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.*, vol. 44, n° 4, p. 219-221, août 2016, doi: 10.5152/TJAR.2016.74317.
- [104] K. Yoshioka, « Patient with Bartter syndrome in whom chronic potassium depletion was considered one of the causes of hyponatremia », *BMJ Case Rep.*, vol. 14, n° 3, p. e240898, mars 2021, doi: 10.1136/bcr-2020-240898.

- [105] O. H. Mills Jr., R. R. Marples, et A. M. Kligman, « Acne Vulgaris: Oral Therapy With Tetracycline and Topical Therapy With Vitamin A », *Arch. Dermatol.*, vol. 106, n° 2, p. 200-203, août 1972, doi: 10.1001/archderm.1972.01620110036009.
- [106] Y. Sato, C. Yasumiishi, T. Chiba, et K. Umegaki, « [A Systematic Review to Identify Unacceptable Intake Levels of Vitamin B6 among Patients Taking Levodopa] », *Shokuhin Eiseigaku Zasshi J. Food Hyg. Soc. Jpn.*, vol. 58, n° 6, p. 268-274, 2017, doi: 10.3358/shokueishi.58.268.
- [107] H. L. Klawans, S. P. Ringel, et D. M. Shenker, « Failure of vitamin B6 to reverse the l-dopa effect in patients on a dopa decarboxylase inhibitor », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 34, n° 6, p. 682-686, déc. 1971.
- [108] Z. Othmani, P. N. A. Coulibaly, B. Dolaama, F. Essangui Njangui, S. Boudjemaa, et Y. Ali, « Hypokaliémie sévère suite à la prise prolongée de tisane à la réglisse : à propos d'un cas », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 17, n° 5, p. 312, sept. 2021, doi: 10.1016/j.nephro.2021.07.170.
- [109] F. Violi, G. Y. Lip, P. Pignatelli, et D. Pastori, « Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 10, p. e2895, mars 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002895.
- [110] R. Couris *et al.*, « Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices », *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Int. Z. Vitam.-Ernährungsforschung J. Int. Vitaminol. Nutr.*, vol. 76, n° 2, p. 65-74, mars 2006, doi: 10.1024/0300-9831.76.2.65.
- [111] T. Loftsson et M. E. Brewster, « Physicochemical properties of water and its effect on drug delivery. A commentary », *Int. J. Pharm.*, vol. 354, n° 1-2, p. 248-254, avr. 2008, doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.049.
- [112] R. Galluzzo, A. Gianfrancesco, et R. Jost, « Milk Products », in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2022, p. 1-33. doi: 10.1002/14356007.w16_w01.

- [113] B. J. Boyd, M. Salim, A. J. Clulow, G. Ramirez, A. C. Pham, et A. Hawley, « The impact of digestion is essential to the understanding of milk as a drug delivery system for poorly water soluble drugs », *J. Controlled Release*, vol. 292, p. 13-17, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.10.027.
- [114] N. Mwebaza *et al.*, « Comparable lumefantrine oral bioavailability when co-administered with oil-fortified maize porridge or milk in healthy volunteers », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 113, n° 1, p. 66-72, juill. 2013, doi: 10.1111/bcpt.12065.
- [115] P. J. Neuvonen, « Interactions with the absorption of tetracyclines », *Drugs*, vol. 11, n° 1, p. 45-54, 1976, doi: 10.2165/00003495-197611010-00004.
- [116] K. Pápai, K. Ludányi, M. Budai, I. Antal, et I. Klebovich, « [In vitro studies on ciprofloxacin-milk interaction using LC-MS methode] », *Acta Pharm. Hung.*, vol. 77, n° 1, p. 59-64, 2007.
- [117] A. Bryła, « Interakcje leków z pożywieniem cz. 4 - Cyprofloksacyna », *aptekaszpitalna.pl*, 21 décembre 2018. <https://www.aptekaszpitalna.pl/farmaceuta-w-szpitalu/interakcje-lekow-z-pozywieniem-cz-4-cyprofloksacyna/> (consulté le 2 janvier 2023).
- [118] M. L. de Lemos, L. Hamata, S. Jennings, et T. Leduc, « Interaction between mercaptopurine and milk », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 13, n° 4, p. 237-240, déc. 2007, doi: 10.1177/1078155207080802.
- [119] T. V. Dunwiddie et S. A. Masino, « The role and regulation of adenosine in the central nervous system », *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 24, p. 31-55, 2001, doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.31.
- [120] « Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention | Wiley », *Wiley.com*. <https://www.wiley.com/en-us/Coffee%3A+Emerging+Health+Effects+and+Disease+Prevention-p-9780470958780> (consulté le 2 janvier 2023).

- [121] H. van der Vossen, B. Bertrand, et A. Charrier, « Next generation variety development for sustainable production of arabica coffee (*Coffea arabica* L.): a review », *Euphytica*, vol. 204, n° 2, p. 243-256, juill. 2015, doi: 10.1007/s10681-015-1398-z.
- [122] D. G. Bailey, G. K. Dresser, B. L. Urquhart, D. J. Freeman, et J. M. Arnold, « Coffee—Antihypertensive Drug Interaction: A Hemodynamic and Pharmacokinetic Study With Felodipine », *Am. J. Hypertens.*, vol. 29, n° 12, p. 1386-1393, déc. 2016, doi: 10.1093/ajh/hpw081.
- [123] E. Thom, « The Effect of Chlorogenic Acid Enriched Coffee on Glucose Absorption in Healthy Volunteers and Its Effect on Body Mass When Used Long-term in Overweight and Obese People », *J. Int. Med. Res.*, vol. 35, n° 6, p. 900-908, nov. 2007, doi: 10.1177/147323000703500620.
- [124] C. E. G. Reis, J. G. Dórea, et T. H. M. da Costa, « Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials », *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 9, n° 3, p. 184-191, mai 2018, doi: 10.1016/j.jtcme.2018.01.001.
- [125] C. A. Welsch, P. A. Lachance, et B. P. Wasserman, « Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles », *J. Nutr.*, vol. 119, n° 11, p. 1698-1704, nov. 1989, doi: 10.1093/jn/119.11.1698.
- [126] Z. Petric, I. Žuntar, P. Putnik, et D. Bursać Kovačević, « Food–Drug Interactions with Fruit Juices », *Foods*, vol. 10, n° 1, p. 33, déc. 2020, doi: 10.3390/foods10010033.
- [127] M. Pirmohamed, « Drug-grapefruit juice interactions », *BMJ*, vol. 346, p. f1, janv. 2013, doi: 10.1136/bmj.f1.
- [128] G. Ubeaud, J. Hagenbach, S. Vandenschrieck, L. Jung, et J. C. Koffel, « In vitro inhibition of simvastatin metabolism in rat and human liver by naringenin », *Life Sci.*, vol. 65, n° 13, p. 1403-1412, août 1999, doi: 10.1016/S0024-3205(99)00380-X.

- [129] E. E. Cohen *et al.*, « Phase 1 Studies of Sirolimus Alone or in Combination with Pharmacokinetic Modulators in Advanced Cancer Patients », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 18, n° 17, p. 4785-4793, sept. 2012, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0110.
- [130] J. W. Lee, J. K. Morris, et N. J. Wald, « Grapefruit Juice and Statins », *Am. J. Med.*, vol. 129, n° 1, p. 26-29, janv. 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.036.
- [131] M. J. Dolton, B. D. Roufogalis, et A. J. McLachlan, « Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 92, n° 5, p. 622-630, nov. 2012, doi: 10.1038/clpt.2012.159.
- [132] C. Banfield, S. Gupta, M. Marino, J. Lim, et M. Affrime, « Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 41, n° 4, p. 311-318, 2002, doi: 10.2165/00003088-200241040-00004.
- [133] M. Cvetkovic, B. Leake, M. F. Fromm, G. R. Wilkinson, et R. B. Kim, « OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine », *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, vol. 27, n° 8, p. 866-871, août 1999.
- [134] J. J. Lilja, L. Juntti-Patinen, et P. J. Neuvonen, « Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 75, n° 3, p. 184-190, mars 2004, doi: 10.1016/j.clpt.2003.11.002.
- [135] Y. Shirasaka, M. Shichiri, T. Mori, T. Nakanishi, et I. Tamai, « Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions », *J. Pharm. Sci.*, vol. 102, n° 9, p. 3418-3426, sept. 2013, doi: 10.1002/jps.23653.
- [136] M. Chen, S. Zhou, E. Fabriaga, P. Zhang, et Q. Zhou, « Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review », *J. Food Drug Anal.*, vol. 26, n° 2, Supplement, p. S61-S71, avr. 2018, doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.009.

- [137] H. Nomani, A. T. Moghadam, S. A. Emami, A. H. Mohammadpour, T. P. Johnston, et A. Sahebkar, « Drug interactions of cola-containing drinks », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 38, n° 6, p. 2545-2551, déc. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.029.
- [138] T. Bauters, T. Lammens, P. Belin, Y. Benoit, H. Robays, et B. de Moerloose, « Delayed elimination of methotrexate by cola beverages in a pediatric acute lymphoblastic leukemia population », *Leuk. Lymphoma*, vol. 54, n° 5, p. 1094-1096, mai 2013, doi: 10.3109/10428194.2012.737918.
- [139] R. Santucci, D. Levêque, et R. Herbrecht, « Cola beverage and delayed elimination of methotrexate », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 70, n° 5, p. 762-764, nov. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03744.x.
- [140] J. L. de Oliveira *et al.*, « Nefrotoxicidade por lítio », *Rev. Assoc. Médica Bras.*, vol. 56, p. 600-606, 2010, doi: 10.1590/S0104-42302010000500025.
- [141] K. Kralovec, R. Fartacek, M. Plöderl, C. Fartacek, et W. Aichhorn, « Low serum lithium associated with immoderate use of Coca-Cola Zero », *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 31, n° 4, p. 543-544, août 2011, doi: 10.1097/JCP.0b013e318222bb44.
- [142] A. Sattar, J. E. Willman, et R. Kolluri, « Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 70, n° 9, p. 782-786, mai 2013, doi: 10.2146/ajhp110704.
- [143] P. J. Neuvonen, « The effect of magnesium hydroxide on the oral absorption of ibuprofen, ketoprofen and diclofenac », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 31, n° 3, p. 263-266, mars 1991, doi: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb05527.x.
- [144] A. Kondal et S. K. Garg, « Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy rabbits », *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, vol. 25, n° 10, p. 823-825, déc. 2003, doi: 10.1358/mf.2003.25.10.793332.
- [145] B. A. Johnson et C. Seneviratne, « Alcohol-medical drug interactions », *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 125, p. 543-559, 2014, doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00031-8.

- [146] « Jean-Louis Saulnier - Médicaments, heure, tabac et alimentation », *Ici Librairie - Paris Grands Boulevards*.
<https://www.icigrandsboulevards.fr/product/511832/saulnier-jean-louis-medicaments-heure-tabac-et-alimentation> (consulté le 7 janvier 2023).
- [147] G. Kaur, Y.-L. Gan, C. L. Phillips, K. Wong, et B. Saini, « Chronotherapy in practice: the perspective of the community pharmacist », *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 38, n° 1, p. 171-182, févr. 2016, doi: 10.1007/s11096-015-0228-7.
- [148] B. Lemmer et G. Labrecque, « Chronopharmacology and chronotherapeutics: definitions and concepts », *Chronobiol. Int.*, vol. 4, n° 3, p. 319-329, 1987, doi: 10.3109/07420528709083522.
- [149] S. Müssig, L. Witzel, R. Lühmann, et A. Schneider, « Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 9, n° 6, p. 599-602, juin 1997, doi: 10.1097/00042737-199706000-00009.
- [150] J. Hendel, L. Hendel, et S. Aggestrup, « Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 9, n° 6, p. 693-697, déc. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00440.x.
- [151] A. G. Fraser, A. M. Sawyerr, M. Hudson, M. S. Smith, et R. E. Pounder, « Morning versus evening dosing of lansoprazole 30 mg daily on twenty-four-hour intragastric acidity in healthy subjects », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 10, n° 4, p. 523-527, août 1996, doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.33175000.x.
- [152] M. Lazzaroni, O. Sangaletti, S. Bargiggia, G. Bensi, A. Canali, et G. Bianchi Porro, « Twenty-four-hour intragastric acidity following early evening or bedtime administration of roxatidine in duodenal ulcer patients », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 10, n° 2, p. 187-191, avr. 1996, doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.716896000.x.
- [153] R. C. Hermida, D. E. Ayala, et C. Calvo, « Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan », *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 3, n° 1, p. 119-131, mars 2007.

- [154] R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón, et J. R. Fernández, « Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study », *Chronobiol. Int.*, vol. 27, n° 8, p. 1629-1651, sept. 2010, doi: 10.3109/07420528.2010.510230.
- [155] R. C. Hermida *et al.*, « Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention », *Eur. Heart J.*, vol. 39, n° 47, p. 4159-4171, déc. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy475.
- [156] J. Wang *et al.*, « Management of morning hypertension: a consensus statement of an Asian expert panel », *J. Clin. Hypertens.*, vol. 20, n° 1, p. 39-44, janv. 2018, doi: 10.1111/jch.13140.
- [157] K. Hebert, L. Arcement, et A. R. Horswell, « Hurricanes and heart failure: a review of the who, what, when, and where of beta-blocker therapy », *Curr. Heart Fail. Rep.*, vol. 3, n° 2, p. 89-95, juin 2006, doi: 10.1007/s11897-006-0007-9.
- [158] G. Nold, G. Strobel, et B. Lemmer, « Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients », *Blood Press. Monit.*, vol. 3, n° 1, p. 17-25, févr. 1998.
- [159] Y.-G. Qiu, J.-Z. Chen, J.-H. Zhu, et X.-Y. Yao, « Differential effects of morning or evening dosing of amlodipine on circadian blood pressure and heart rate », *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 17, n° 4, p. 335-341, juill. 2003, doi: 10.1023/a:1027347723347.
- [160] S. A. Claas et S. P. Glasser, « Long-acting diltiazem HCl for the chronotherapeutic treatment of hypertension and chronic stable angina pectoris », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 6, n° 5, p. 765-776, mai 2005, doi: 10.1517/14656566.6.5.765.
- [161] S. Sista, J. C.-K. Lai, O. Eradiri, et K. S. Albert, « Pharmacokinetics of a novel diltiazem HCl extended-release tablet formulation for evening administration », *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 43, n° 10, p. 1149-1157, oct. 2003, doi: 10.1177/0091270003257214.

- [162] B. Bharadwaj, R. Endumathi, S. Parial, et P. S. Chandra, « Management of Psychiatric Disorders during the Perinatal Period », *Indian J. Psychiatry*, vol. 64, n° Suppl 2, p. S414-S428, mars 2022, doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_12_22.
- [163] A. Reinberg et F. Lévi, « Clinical chronopharmacology with special reference to NSAIDs », *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, vol. 65, p. 118-122, 1987, doi: 10.3109/03009748709102189.
- [164] F. Levi, C. Le Louarn, et A. Reinberg, « Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 37, n° 1, p. 77-84, janv. 1985, doi: 10.1038/clpt.1985.15.
- [165] O. Vinje, H. E. Fagertun, E. Laerum, H. Lund, et S. Larsen, « Ketoprofen controlled release (CR) in the treatment of osteoarthritis; a double blind, randomized multicentre study of single morning versus evening dose. Norwegian Study Group of General Practitioners », *Scand. J. Prim. Health Care*, vol. 11, n° 2, p. 91-97, juin 1993, doi: 10.3109/02813439308994909.
- [166] B. Perpoint *et al.*, « Dosing time optimizes sustained-release ketoprofen treatment of osteoarthritis », *Chronobiol. Int.*, vol. 11, n° 2, p. 119-125, avr. 1994, doi: 10.3109/07420529409055898.
- [167] B. Bruguerolle et G. Labrecque, « Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, n° 9-10, p. 883-895, août 2007, doi: 10.1016/j.addr.2006.06.001.
- [168] K. Stengaard-Pedersen, R. Ekesbo, A.-L. Karvonen, et M. Lyster, « Celecoxib 200 mg q.d. is efficacious in the management of osteoarthritis of the knee or hip regardless of the time of dosing », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 43, n° 5, p. 592-595, mai 2004, doi: 10.1093/rheumatology/keh121.
- [169] B. Krasieńska *et al.*, « The impact of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on circadian rhythms of blood pressure in the high-risk group of cardiovascular patients—a randomized, controlled trial », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 77, n° 1, p. 35-43, 2021, doi: 10.1007/s00228-020-02997-8.

- [170] B. Krasíńska *et al.*, « The effect of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on the anti-aggregation effect in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: A randomized, controlled trial », *Cardiol. J.*, vol. 26, n° 6, p. 727-735, janv. 2020, doi: 10.5603/CJ.a2018.0142.
- [171] G. E. D'Alonzo, M. H. Smolensky, S. Feldman, Y. Gnosselius, et K. Karlsson, « Bambuterol in the treatment of asthma. A placebo-controlled comparison of once-daily morning vs evening administration », *Chest*, vol. 107, n° 2, p. 406-412, févr. 1995, doi: 10.1378/chest.107.2.406.
- [172] N. Bolk, T. J. Visser, A. Kalsbeek, R. T. van Domburg, et A. Berghout, « Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 66, n° 1, p. 43-48, janv. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02681.x.
- [173] L. Grannell, « When should I take my medicines? », *Aust. Prescr.*, vol. 42, n° 3, p. 86-89, juin 2019, doi: 10.18773/austprescr.2019.025.
- [174] S. J. Gardiner *et al.*, « In healthy volunteers, taking flucloxacillin with food does not compromise effective plasma concentrations in most circumstances », *PLoS ONE*, vol. 13, n° 7, p. e0199370, juill. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0199370.
- [175] R. A. Moore, S. Derry, P. J. Wiffen, et S. Straube, « Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 80, n° 3, p. 381-388, sept. 2015, doi: 10.1111/bcp.12628.
- [176] K. D. Rainsford et I. Bjarnason, « NSAIDs: take with food or after fasting? », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 64, n° 4, p. 465-469, avr. 2012, doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x.
- [177] M. Drini, « Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs », *Aust. Prescr.*, vol. 40, n° 3, p. 91-93, juin 2017, doi: 10.18773/austprescr.2017.037.
- [178] C. Keung et G. Hebbard, « The management of gastro-oesophageal reflux disease », *Aust. Prescr.*, vol. 39, n° 1, p. 6-10, févr. 2016, doi: 10.18773/austprescr.2016.003.

- [179] C. Wilder-Smith, K. Röhss, S. Bokelund Singh, M. Sagar, et P. Nagy, « The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 32, n° 10, p. 1249-1256, nov. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04469.x.
- [180] dp_admin, « Galenic formulation: How medicines are formulated », *EUPATI Toolbox*, 16 juin 2015. <https://toolbox.eupati.eu/resources/galenic-formulation-how-medicines-are-formulated/> (consulté le 11 janvier 2023).
- [181] N. Mathieu, « Interactions médicamenteuses: de la théorie à la réalité ».
- [182] L.-N. Chan, « Drug-nutrient interactions », *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, vol. 37, n° 4, p. 450-459, juill. 2013, doi: 10.1177/0148607113488799.
- [183] E. C. Osuala, B. Tlou, et E. B. Ojewole, « Assessment of knowledge of drug-food interactions among healthcare professionals in public sector hospitals in eThekweni, KwaZulu-Natal », *PLOS ONE*, vol. 16, n° 11, p. e0259402, nov. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0259402.
- [184] *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Consulté le: 13 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-60327-362-6>
- [185] D. Genser, « Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status », *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 52 Suppl 1, p. 29-32, 2008, doi: 10.1159/000115345.
- [186] M. Gezmen-Karadağ, E. Çelik, F. Z. Kadayifçi, Ö. Yeşildemir, Y. E. Öztürk, et D. Ağagündüz, « Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases », *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)*, vol. 78, n° 3, p. 187-197, 2018.
- [187] M. T. San Miguel, J. A. Martínez, et E. Vargas, « Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 61, n° 2, p. 77-83, avr. 2005, doi: 10.1007/s00228-004-0846-9.
- [188] K. E. Anderson et D. J. Greenblatt, « Assessing and managing drug-nutrient interactions », *J. Am. Pharm. Assoc. Wash. DC 1996*, vol. 42, n° 5 Suppl 1, p. S28-29, 2002.

- [189] A. B. Lasswell, B. R. DeForge, J. Sobal, H. L. Muncie, et R. Michocki, « Family medicine residents' knowledge and attitudes about drug-nutrient interactions », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 14, n° 2, p. 137-143, avr. 1995, doi: 10.1080/07315724.1995.10718485.
- [190] A. Radwan, A. Sweileh, W. Shraim, A. Hroub, J. Elaraj, et N. Shraim, « Evaluation of community pharmacists' knowledge and awareness of food-drug interactions in Palestine », *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 40, n° 3, p. 668-675, juin 2018, doi: 10.1007/s11096-018-0640-x.
- [191] N. Degefu, M. Getachew, et F. Amare, « Knowledge of Drug–Food Interactions Among Healthcare Professionals Working in Public Hospitals in Ethiopia », *J. Multidiscip. Healthc.*, vol. 15, p. 2635-2645, nov. 2022, doi: 10.2147/JMDH.S389068.
- [192] M. Imam *et al.*, « Assessment of Knowledge, Attitude, and Practice of Pharmacists towards Drug Interactions in Saudi Arabia », *J. Pharm. Res. Int.*, p. 538-545, oct. 2021, doi: 10.9734/jpri/2021/v33i46B32973.
- [193] M. Zawiah *et al.*, « Food-drug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan », *PLoS ONE*, vol. 15, n° 6, p. e0234779, juin 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0234779.
- [194] M. Abdollahi, S. Eslami, Z. Taherzadeh, S. Salehi, et M. Ebrahimi, « Factors Associated with Potential Food-Drug Interaction in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Northeast Iran », *Evid. Based Care*, vol. 8, n° 1, p. 27-34, avr. 2018, doi: 10.22038/ebcj.2018.24726.1544.
- [195] T. L. Lenz, « Drug–Alcohol Interactions », *Am. J. Lifestyle Med.*, vol. 7, n° 4, p. 250-252, juill. 2013, doi: 10.1177/1559827613483956.
- [196] E. E. Mazokopakis, « Unusual causes of rhabdomyolysis », *Intern. Med. J.*, vol. 38, n° 5, p. 364-367, mai 2008, doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01550.x.
- [197] D. G. Bailey, G. Dresser, et J. M. O. Arnold, « Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicales Can.*, vol. 185, n° 4, p. 309-316, mars 2013, doi: 10.1503/cmaj.120951.
- [198] M. Y. M. Ismail, « DRUG-FOOD INTERACTIONS AND ROLE OF PHARMACIST », *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, n° 4, 2009.

- [199] A. Dixit, G. Majumdar, et P. Tewari, « Hyperkalemia in Ambulant Postcardiac Surgery Patients during Combined Therapy with Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor, Spironolactone, and Diet Rich in Potassium: A Report of Two Cases and Review of Literature », *Ann. Card. Anaesth.*, vol. 22, n° 2, p. 162-168, 2019, doi: 10.4103/aca.ACA_65_18.
- [200] L. E. Schmidt et K. Dalhoff, « Food-drug interactions », *Drugs*, vol. 62, n° 10, p. 1481-1502, 2002, doi: 10.2165/00003495-200262100-00005.
- [201] E. A. Nutescu, N. L. Shapiro, S. Ibrahim, et P. West, « Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 5, n° 3, p. 433-451, mai 2006, doi: 10.1517/14740338.5.3.433.
- [202] B. Blackwell, E. Marley, J. Price, et D. Taylor, « Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 113, n° 497, p. 349-365, avr. 1967, doi: 10.1192/bjp.113.497.349.
- [203] J. G. Fiedorowicz et K. L. Swartz, « The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice », *J. Psychiatr. Pract.*, vol. 10, n° 4, p. 239-248, juill. 2004, doi: 10.1097/00131746-200407000-00005.
- [204] R. R. Couris, G. R. Tataronis, G. E. Dallal, J. B. Blumberg, et J. T. Dwyer, « Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 19, n° 4, p. 439-445, août 2000, doi: 10.1080/07315724.2000.10718944.
- [205] M. Abbasi Nazari, J. Salamzadeh, G. Hajebi, et B. Gilbert, « The role of clinical pharmacists in educating nurses to reduce drug-food interactions (absorption phase) in hospitalized patients », *Iran. J. Pharm. Res. IJPR*, vol. 10, n° 1, p. 173-177, 2011.
- [206] S. Lafi, A. Kamali, et B. Sharif, « Nurses' Knowledge Regarding Food-Drug Interaction in the Intensive Care and Emergency Hospitals », *Kurd. J. Appl. Res.*, vol. 4, p. 51-58, oct. 2019, doi: 10.24017/science.2019.2.6.



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 أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقي دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر 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 أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 033

سنة : 2023

تأثير النظام الغذائي على فعالية الدواء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيد حمزة الروضي

المزاداد في 03 يونيو 1997 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : تفاعلات الغذاء والدواء؛ تفاعلات الأدوية والمشروبات؛
التحسين العلاجي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية
السيد أحمد كاوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية