

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1992

THESE N°

101/12

ALIMENTATION ET TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS



106 011388 5

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 7 janvier 1992

par

Véronique LIAGRE épouse DUTEIL

née le 25 décembre 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur MERLE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU
Madame DESMAISON - Maître de Conférences
Monsieur le Docteur ALDIGIER

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité
- Membre invité

THESE MEDECINE LIMOGES 1992 N° 101

Ex : 2

Slip: 352 233

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1992

THESE N° 101

ALIMENTATION ET TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 7 janvier 1992

par

Véronique LIAGRE épouse DUTEIL

née le 25 décembre 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT
Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur MERLE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU
Madame DESMAISON - Maître de Conférences
Monsieur le Docteur ALDIGIER

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
: Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique et Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire

GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse :

- à Jean-Michel, mon mari, en témoignage de mon amour,
- à Jean, Marie et Anne, mes enfants, avec toutes mes caresses,
- à mes parents, avec toute ma tendresse et ma reconnaissance pour l'aide, le soutien et la confiance qu'ils m'ont accordés tout au long de mes études jusqu'à la réalisation même de cet ouvrage,
- à mes frères, avec toute mon affection,
- à mes grands-parents et toute ma famille, pour leur soutien et leurs encouragements,
- à mes beaux-parents et leur famille, avec mes remerciements pour leur gentillesse et leur disponibilité,
- à Charline et Martin, bien tendrement,
- à Pierre, avec mon amitié et mes remerciements pour l'aide qu'il m'a apportée grâce à sa bonne connaissance de la langue de Shakespeare,
- à tous mes amis qui me sont chers.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Claude LEROUX-ROBERT,
Professeur des Universités de Néphrologie,
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service,

Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous
faites en présidant cette thèse.
Le stage effectué dans votre service restera
marqué par votre qualité d'enseignement et
votre gentillesse.
Soyez assuré de notre respectueux dévouement.

Aux membres de notre jury

Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD,
Professeur des Universités de Médecine interne,
Médecin des hôpitaux,

Vous avez gentiment accepté de juger ce
travail. Veuillez trouver ici l'expression de
notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Louis MERLE,
Professeur des Universités de pharmacologie
clinique,
Médecin des hôpitaux,

Sa présence dans ce jury de thèse est pour nous
un grand honneur. Qu'il trouve ici l'expression
de notre profond respect.

Monsieur le professeur Denis SAUTEREAU
Professeur des Universités d'Hépatogastro-
entérologie,
Médecin des Hôpitaux,

Qu'il soit remercié sincèrement d'avoir accepté
de juger cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse considération.

Madame DESMAISON,
Maître de conférences,

Vous avez accepté très aimablement de siéger à
notre jury. Nous vous exprimons notre vive
reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jean-Claude ALDIGIER,
Médecin des Hôpitaux,

Ses conseils, ses encouragements, sa
gentillesse et sa disponibilité ont facilité ce
travail et ont contribué à son aboutissement.
Qu'il trouve ici l'expression de nos
remerciements les plus amicaux et les plus
sincères.

PLAN



INTRODUCTION

RAPPELS SUR LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME

PREMIERE ETAPE : RESORPTION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE

I. LA RESORPTION

I. A. LE MEDICAMENT ET LE MILIEU GASTRO-INTESTINAL

- I. A.1. Médicament et appareil digestif
- I. A.2. Caractéristiques physicochimiques des médicaments

I. B. MECANISMES DE RESORPTION

- I. B.1. Diffusion passive
- I. B.2. Diffusion facilitée
- I. B.3. Transport actif

I. C. DIFFUSION DES MEDICAMENTS PAR EFFET PH

I. D. FACTEURS LIMITANTS DE LA RESORPTION

I. D.1. La dissolution

I. D.2. La vidange gastrique

I. D.3. Le débit sanguin intestinal

I. E. FACTEURS MODIFIANT LA RESORPTION

I. E.1. Substances endogènes

I. E.2. Substances exogènes

I. E.3. Etats pathologiques

**II. L'EFFET DE PREMIER
PASSAGE**

II. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

II. B. NATURE DE L'EFFET DE PREMIER PASSAGE

DEUXIEME ETAPE : LA DISTRIBUTION

I. BIODISPONIBILITE

I. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

I. B. FACTEURS INFLUENCANT LA BIODISPONIBILITE

II. FIXATION AU NIVEAU DES FRACTIONS SANGUINES

II. A. FIXATION PROTEIQUE

II. A.1. Caractéristiques de la fixation protéique

II. A.2. Classification des médicaments en fonction de leur liaison protéique

II. A.3. Facteurs influençant la fixation protéique

II. A.4. Implications de la fixation protéique et de ses variations

II. B. FIXATION AU NIVEAU DES ELEMENTS FIGURES

III. DISTRIBUTION TISSULAIRE

III. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

III. B. FACTEURS INFLUENCANT LA DISTRIBUTION

III. B.1. La fixation protéique

III. B.2. Caractères physicochimiques du composé

III. B.3. L'irrigation des organes

III. B.4. L'affinité particulière du médicament
pour les organes

III. C. FACTEURS MODIFIANT LE VOLUME DE DISTRIBUTION

TROISIEME ETAPE : L'ELIMINATION

I. LA CLAIRANCE RENALE

I. A. LA PHYSIOLOGIE RENALE

- I. A.1. Filtration glomérulaire
- I. A.2. Sécrétion tubulaire
- I. A.3. Réabsorption tubulaire

I. B. LA FIXATION PROTEIQUE PLASMATIQUE DU COMPOSE

I. C. LE PH URINAIRE

I. D. FACTEURS POUVANT MODIFIER LA CLAIRANCE RENALE

II. LA CLAIRANCE HEPATIQUE

II. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

- II. A.1. Clairance intrinsèque
- II. A.2. Clairance biliaire

II. B. FACTEURS INFLUENCANT LA CLAIRANCE HEPATIQUE

**II. C. FACTEURS POUVANT MODIFIER LA CLAIRANCE
HEPATIQUE**

II. C.1. Facteurs modifiant le débit sanguin
hépatique

II. C.2. Facteurs modifiant la sécrétion biliaire

II. C.3. Facteurs modifiant le métabolisme

INTERACTIONS ALIMENTS - MÉDICAMENTS : CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CHAPITRE I : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE

I. ALIMENTATION ET RESORPTION DU MÉDICAMENT

I. A. MODIFICATION DE LA DURÉE DU SÉJOUR DU PRINCIPE ACTIF DANS LE TRACTUS

I. A.1. Au niveau de l'estomac

I. A.1a. *Motricité gastrique : évolution au
cours du repas*

I. A.1b. *Facteurs influençant l'activité
gastrique et le mécanisme de vidange gastrique*

- le tonus gastrique
- le bol alimentaire et ses caractères
- les facteurs physiologiques
- les facteurs pathologiques
- les facteurs externes

I. A.1c. *Conséquences de la modification de la*

*vidange gastrique sur le médicament absorbé
oralement*

- conséquences défavorables
- conséquences favorables

I. A.2. Au niveau de l'intestin

I. A.2a. Mécanisme du transit intestinal

*I. A.2b. Facteurs influençant le transit
intestinal*

*I. A.2c. Conséquences sur la résorption des
médicaments*

I. B. MODIFICATION DE LA VITESSE D'ABSORPTION DU PRINCIPE ACTIF

I. B.1. Modification du pH gastrique

*I. B.1a. Sécrétion gastrique et influence de
l'alimentation sur cette sécrétion*

*I. B.1b. Conséquences des variations de pH et
de la sécrétion gastrique sur le médicament*

I. B.2. Influence du milieu intestinal et de la
sécrétion biliopancréatique sur la résorption
médicamenteuse

I. B.2a. Rappel sur les sécrétions digestives

*I. B.2b. Conséquences sur la résorption
médicamenteuse*

I. B.3. Modification des mouvements transmembra-
naires en raison d'une modification du flux sanguin
splanchnique

I. B.4. Compétition au niveau des sites d'absorption

I. B.5. Interactions spécifiques principes actifs-
aliments

II. ALIMENTATION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE

III. ALIMENTATION, DISTRIBUTION ET FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS

III. A. RAPPEL SUR LA RELATION PRINCIPE ACTIF-
PROTEINES ENDOGENES

III. B. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA
DISTRIBUTION ET LA FIXATION PROTEIQUE

IV. ALIMENTATION, METABOLISME ET ELIMINATION DES MEDICAMENTS

IV. A. MODIFICATIONS METABOLIQUES EN FONCTION DU TYPE
D'ALIMENTATION

IV. B. MODIFICATIONS DE L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS

IV. B.1. Modification du pH urinaire

IV. B.2. Modification de la clairance rénale

CHAPITRE II : INFLUENCE DE LA
BOISSON SUR LA PHARMACOCINETIQUE,
L'ACTIVITE OU LA TOXICITE
DES MEDICAMENTS

I. INFLUENCE DE L'EAU

II. INFLUENCE DU LAIT

III. INFLUENCE DU CAFE ET
DES BOISSONS CONTENANT DE
LA CAFEINE

IV. INFLUENCE DES JUS DE
FRUITS

V. INFLUENCE DES BOISSONS
GAZEUSES, DES SODAS ET DU
"PASTIS SANS ALCOOL"

VI. INFLUENCE DE L'ALCOOL

**VI. A. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR LA RESORPTION DES
MEDICAMENTS**

**VI. B. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR LA DISTRIBUTION DES
MEDICAMENTS**

**VI. C. INFLUENCE DE L'ALCOOL AU NIVEAU DU METABOLISME
DES MEDICAMENTS**

**VI. D. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR L'ELIMINATION DES
MEDICAMENTS**

**CHAPITRE III : INFLUENCE DE
L'ALIMENTATION SUR LES MEDICAMENTS
SELON LEUR FORME GALENIQUE**

**I. LES DIFFERENTES FORMES
GALENIQUES**

**II. FORMES GALENIQUES,
ALIMENTATION ET TRANSIT
INTESTINAL**

II. A. DANS L'OESOPHAGE

II. B. DANS L'ESTOMAC

II. B.1. Les solutions et les suspensions

II. B.2. Les capsules de gélatine

II. B.3. Les comprimés à délitement gastrique

II. B.4. Les comprimés gastro-résistants et les
comprimés à libération progressive

ALIMENTATION ET PRESSION ARTERIELLE

**I. INFLUENCE DE LA PERTE DE
POIDS SUR LA PRESSION
ARTERIELLE**

**II. INFLUENCE DU SODIUM SUR
LA PRESSION ARTERIELLE**

**III. INFLUENCE DU CALCIUM
SUR LA PRESSION ARTERIELLE**

**IV. INFLUENCE DU POTASSIUM
SUR LA PRESSION ARTERIELLE**

**V. INFLUENCE DU MAGNESIUM
SUR LA PRESSION ARTERIELLE**

**VI. LES EFFETS
ANTIHYPERTENSEURS DE
L'HUILE DE POISSON**

**VI. A. RAPPELS SUR LES ACIDES GRAS ESSENTIELS, LES
PROSTAGLANDINES ET LES EICOSANOIDES**

VI. B. ETUDE DE KNAPP

**VII. AUTRES INFLUENCES DU
REGIME ALIMENTAIRE SUR LA
PRESSION ARTERIELLE**

VII. A. INFLUENCE DU REGIME VEGETARIEN

VII. B. INFLUENCE DE LA CAFEINE

VIII CONCLUSION

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR QUELQUES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

I. LES BETA-BLOQUANTS

I. A. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

I. B. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR QUELQUES BETA-BLOQUANTS

- I .B.1. Le propranolol
- I .B.2. Le métoprolol
- I .B.3. L'oxprénolol
- I .B.4. Le pindolol
- I .B.5. L'aténolol
- I. B.6. L'acébutolol
- I. B.7. Le sotalol
- I. B.8. Le labétolol
- I. B.9. Le bisoprolol

II. LES DIURETIQUES

II. A. LE BUMETANIDE

- II. A.1. Rappels de pharmacocinétique

II. A.2. Alimentation et bumétanide

II. B. LE FUROSEMIDE

II. B.1. Rappels de pharmacocinétique

II. B.2. Alimentation et furosémide

II. C. L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

II. C.1 Rappels de pharmacocinétique

II. C.2. Alimentation et hydrochlorothiazide

II. D. LA SPIRONOLACTONE

II. D.1 Rappels de pharmacocinétique

II. D.2. Alimentation et spironolactone

**III. LES INHIBITEURS
CALCIQUES**

III. A. LA NIFEDIPINE

III. A.1. Rappels de pharmacocinétique

III. A.2. Alimentation et nifédipine

III. B. LA NICARDIPINE

III. B.1. Rappels de pharmacocinétique

III. B.2. Alimentation et nicardipine

III. C. LA NITRENDIPINE

- III. C.1. Rappels de pharmacocinétique
- III. C.2. Alimentation et nitrendipine

III. D. LE VERAPAMIL

- III. D.1. Rappels de pharmacocinétique
- III. D.2. Alimentation et vérapamil

IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

IV. A. LE CAPTOPRIL

- IV. A.1. Rappels de pharmacocinétique
- IV. A.2. Alimentation et captopril

IV. B. L'ENALAPRIL

- IV. B.1. Rappels de pharmacocinétique
- IV. B.2. Alimentation et énalapril

IV. C. LE LISINOPRIL

- IV. C.1. Rappels de pharmacocinétique
- IV. C.2. Alimentation et lisinopril

IV. D. LE PERINDOPRIL

- IV. D.1. Rappels de pharmacocinétique
- IV. D.2. Alimentation et périndopril

IV. E. LE QUINAPRIL

IV. E.1. Rappels de pharmacocinétique

IV. E.2. Alimentation et quinapril

V. AUTRES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

V. A. LA DIHYDRALAZINE

V. A.1. Rappels de pharmacocinétique

V. A.2. Alimentation et dihydralazine

V. B. LA PRAZOSINE

V. B.1. Rappels de pharmacocinétique

V. B.2. Alimentation et prazosine

VI. CONCLUSION

VII. TABLEAUX RECAPITULATIFS

INTRODUCTION



L'activité thérapeutique d'un médicament est étroitement corrélée à sa biodisponibilité.

Celle-ci est sous la dépendance de plusieurs facteurs, dont la posologie, le rythme d'administration, la forme galénique du principe actif, mais aussi l'âge, les états pathologiques que peut présenter l'individu, sans oublier les interactions médicamenteuses.

Un autre facteur, auquel on s'intéresse depuis peu, a vraisemblablement une influence sur la biodisponibilité du médicament : l'alimentation.

La plupart des études sur la pharmacocinétique des différents médicaments ont considéré l'administration du traitement à jeun.

Or, les médecins conseillent le plus souvent à leurs patients de prendre leurs médicaments au moment des repas. En effet, ceux-ci n'oublieront pas de se nourrir donc de prendre leur traitement.

Le choix du moment de l'administration des médicaments a donc souvent comme critère essentiel, une commodité d'horaire ou une habitude de langage

médical mais très rarement une connaissance scientifique.

Or la prise d'aliments est susceptible de moduler la biodisponibilité et donc l'efficacité ou la toxicité des médicaments.

C'est pourquoi, nous allons essayer d'évaluer, après un rappel de pharmacocinétique, l'influence de l'alimentation sur les différentes étapes du cheminement du médicament dans l'organisme, depuis sa prise orale jusqu'à sa distribution tissulaire et son élimination.

Puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux traitements antihypertenseurs, qui sont largement prescrits en raison de la fréquence de l'hypertension artérielle. Nous traiterons, en premier lieu de l'influence sur la pression artérielle de certains régimes et composés alimentaires comme les sels minéraux, qui peuvent dans certaines conditions, constituer à eux seuls des traitements antihypertenseurs ou potentialiser les effets thérapeutiques de certains médicaments de l'hypertension artérielle ; en deuxième lieu nous étudierons l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments antihypertenseurs.

**RAPPELS SUR LE
DEVENIR DU
MÉDICAMENT DANS
L'ORGANISME**

Ces rappels vont porter essentiellement sur le devenir du médicament dans l'organisme, après son administration orale, qui est de loin la voie d'administration la plus utilisée.

Nous allons donc examiner "l'itinéraire" du médicament, depuis l'instant où il est ingéré par le malade jusqu'au moment où il est totalement éliminé de l'organisme. Cet itinéraire comporte trois grandes étapes : (45)

- première étape : la résorption et l'effet de premier passage,
- deuxième étape : la distribution,
- troisième étape : l'élimination.

PREMIERE ETAPE : RESORPTION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE

Après son administration orale, le médicament doit, pour atteindre son site d'action, franchir la barrière gastro-intestinale. Ceci correspond au processus de résorption. La fraction de médicament résorbée est variable et constitue le coefficient de résorption de la substance médicamenteuse.

Le produit résorbé passe dans la circulation porte, atteint une première fois, le foie où il va subir une série de transformations plus ou moins intenses selon la nature du médicament. Cette phase correspond à l'effet de premier passage hépatique.

Résorption et effet de premier passage hépatique déterminent la quantité de médicament atteignant la circulation générale ; c'est-à-dire, la biodisponibilité de la substance médicamenteuse.

Nous allons voir maintenant un peu plus en détail ces différents processus.

I . LA RESORPTION

I. A. LE MEDICAMENT ET LE MILIEU GASTRO-INTESTINAL

I. A.1. Médicament et appareil digestif

La résorption de la substance médicamenteuse va se faire essentiellement au niveau intestinal.

L'estomac de par sa structure, est peu adapté pour assurer la résorption. Il assure néanmoins le brassage des aliments et des médicaments et la transformation chimique des constituants alimentaires par les sécrétions de la muqueuse.

L'intestin, lui, comporte une surface de résorption étendue. Sa muqueuse est caractérisée par l'existence de villosités qui constituent l'unité anatomique et fonctionnelle assurant la résorption intestinale des nutriments et des médicaments.

Tout au long de ce tractus digestif, le médicament se trouve en contact avec la membrane gastro-intestinale ; obstacle qu'il doit franchir pour être résorbé.

Cette membrane gastro-intestinale est composée d'une couche bimoléculaire de lipides d'une part, et d'autre part de protéines extrinsèques et

intrinsèques, ces dernières jouant un rôle dans les échanges des substances hydrosolubles.

I. A.2. Caractéristiques physicochimiques des médicaments

Les possibilités de résorption du médicament vont être liées à deux caractéristiques :

- le pKa,
- le coefficient de partage.

** le pKa du médicament*

Les substances médicamenteuses sont le plus souvent des acides ou des bases faibles caractérisés par leur pKa, ou pH pour lequel les formes ionisées et non ionisées du médicament sont en proportions égales. Les médicaments sont donc ionisables en fonction du pH du milieu dans lequel ils se trouvent.

La fraction non ionisée du composé est seule résorbée ; elle peut être calculée par l'équation de Henderson-Asselbach, soit :

- pour les acides :

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

- pour les bases :

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

(log1 étant égal à 0, le pKa correspond donc au pH pour lequel les concentrations des formes ionisées et non ionisées sont égales)

Pour illustrer cela on peut prendre comme exemple l'acide salicylique dont le pKa est égal à 3 : à pH 3, 50% de la molécule se trouve sous forme ionisée ; à pH 4, le rapport passe de 1 à 10 pour la forme ionisée, 91% du produit se trouve sous forme ionisée, 9% sous forme non ionisée.

*** le coefficient de partage**

Il est le reflet de la liposolubilité de la forme non ionisée du médicament.

I. B. MECANISMES DE RESORPTION

Ils sont au nombre de trois :

- la diffusion passive,
- la diffusion facilitée,
- le transport actif.

I. B.1. La diffusion passive

Elle se fait dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane, et est directement proportionnelle à ce gradient.

Ce processus ne nécessite aucun apport d'énergie et ne présente aucun caractère spécifique vis à vis de quelque substance que ce soit. Il ne peut être saturé et ne peut développer de phénomènes d'inhibition compétitive.

Quel en est le mécanisme ?

Tout d'abord, une substance n'est résorbée qu'après dissolution et la résorption ne concerne que la forme liposoluble et non ionisée. Mais pour être résorbée, toute substance doit présenter une certaine hydrosolubilité nécessaire à la dissolution du produit.

Par contre, la seule hydrosolubilité ne permet pas le transfert du médicament à travers la membrane. Les substances strictement hydrosolubles ne peuvent passer cette barrière qu'à la faveur des pores membranaires.

La liposolubilité apparaît donc primordiale. La vitesse de transfert est alors

fonction du coefficient de partage de la substance et du gradient de concentration de la forme liposoluble.

Par ailleurs, la liposolubilité d'une substance ne concerne que sa fraction non ionisée, fraction dont l'importance est conditionnée par le pH du milieu et le pKa de la molécule.

I. B.2. Diffusion facilitée

Les mouvements se font dans le sens du gradient de concentration mais à une vitesse supérieure. Cette vitesse n'est pas proportionnelle au gradient. Un transporteur, qui peut être saturé, facilite la traversée. Des phénomènes d'inhibition compétitive sont possibles.

I. B.3. Transport actif

La substance est transportée à travers la membrane contre un gradient de concentration.

Ce mécanisme nécessite donc un transporteur, qui peut être saturé, et un apport d'énergie. Il peut se développer un phénomène d'inhibition compétitive.

Parmi tous ces processus évoqués, celui de la diffusion passive explique la résorption de la majorité des médicaments.

Aussi, à partir des facteurs qui régissent la vitesse de résorption et la quantité résorbée,

l'hypothèse de diffusion des médicaments par effet pH a été proposée.

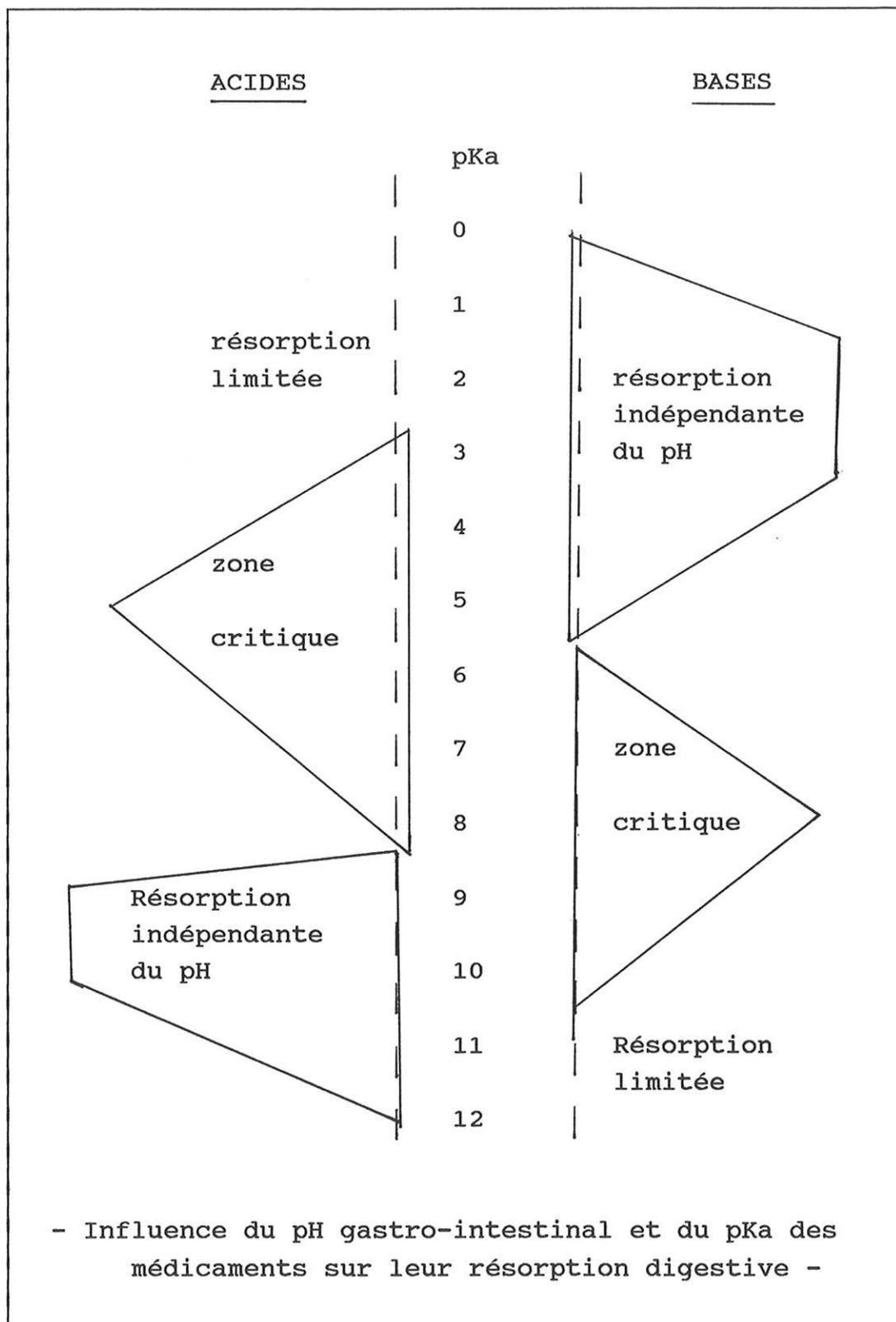
I. C. DIFFUSION DES MEDICAMENTS PAR EFFET PH

L'intervalle de pH au niveau du tractus gastro-intestinal se situe entre 1 et 8.

Par ailleurs, il est possible de prévoir la répartition d'un médicament entre deux milieux de pH différent d'après la valeur de son pKa.

Tout ceci doit permettre de connaître le niveau de résorption stomacal ou intestinal.

Le tableau, page suivante, résume les différentes situations que l'on peut rencontrer selon le pKa des substances.



Les acides très faibles ($pK_a > 7,5$) et les bases très faibles ($pK_a < 5$) se trouvent essentiellement sous forme non ionisée quelque soit la valeur du pH, leur résorption est donc indépendante du pH.

Par contre les acides faibles et les bases faibles dont le pK_a se situe dans les zones critiques respectives auront une résorption qui évoluera en fonction du pH car dans ce cas-là, la proportion de la forme non ionisée varie considérablement avec le pH. (exp : 61% de l'acide salicylique de $pK_a=3$ sont résorbés à pH1, seulement 13% sont résorbés à pH8).

Les acides forts et les bases fortes, bien que la résorption dépende du pH, ont une fraction non ionisée tellement faible que leur résorption est toujours limitée.

Mais cette théorie a des limites. En effet des substances sous forme ionisée peuvent être résorbées ; des molécules de pK_a identique présentent des pourcentages de résorption différents ; enfin des médicaments, qui par leur nature, devraient avoir une forte résorption stomacale se trouvent essentiellement résorbés au niveau duodénal.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces divergences :

- l'effet pH peut être contrebalancé par le séjour relativement bref du médicament dans

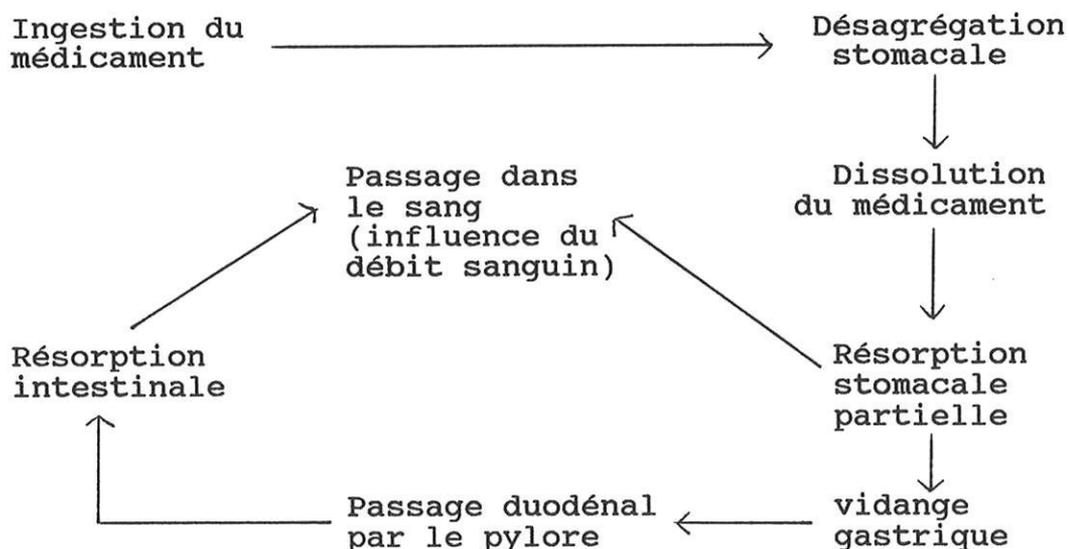
l'estomac et la surface limitée de la membrane gastrique par rapport à la membrane intestinale,

- il ne faut pas oublier l'influence du coefficient de partage, reflet de la liposolubilité,

- pour ce qui concerne les substances ionisées, le mécanisme de passage à travers la barrière gastro-intestinale s'explique par la formation de paires d'ions (entités neutres formées par attraction électrostatique présentant une liposolubilité suffisante pour se dissoudre dans les milieux non aqueux).

I. D. FACTEURS LIMITANTS DE LA RESORPTION

Le phénomène de résorption digestive des médicaments est un processus dynamique qui se décompose en plusieurs phases résumées dans le tableau suivant :



De ces différentes étapes, nous retiendrons trois facteurs limitants de la résorption digestive :

I. D.1. La dissolution

Une substance ne peut être résorbée que sous forme dissoute.

I. D.2. La vidange gastrique

Les médicaments semblent être mieux résorbés au niveau intestinal qu'au niveau gastrique. Aussi, la vitesse d'arrivée du médicament au niveau du duodénum, lieu de résorption, constitue un facteur limitant de cette dernière.

La vidange gastrique est sous la dépendance des hormones, du système nerveux central, du volume, de la composition, de la viscosité, du pH et de la température du contenu stomacal. Mais elle est aussi influencée par :

- la prise d'aliments qui la ralentit en particulier lors de l'ingestion d'un repas riche en graisses,

- l'exercice physique, la douleur ou l'émotion qui la freinent,

- la position corporelle : la position couchée sur le côté droit l'augmente,

- les médicaments : certains la diminuent d'autres l'accroissent.

Mais il ne faut pas oublier que certaines substances se trouvent dégradées ou métabolisées dans l'estomac. Ainsi, si la vidange gastrique est réduite, le temps de séjour dans l'estomac est plus long et la quantité de médicament disponible pour l'organisme se trouve diminuée. Nous devons considérer également l'influence de la motilité intestinale. En effet un péristaltisme accru peut diminuer la résorption des substances faiblement solubles ou de composés transférés par transport actif ; par contre, il peut augmenter la résorption d'autres substances en favorisant la désagrégation des médicaments.

I. D.3. Le débit sanguin intestinal

Les conséquences d'une modification de ce débit peuvent être les suivantes :

- si le débit décroît, on observe une diminution de l'évacuation du médicament résorbé,
- s'il augmente, une accélération des substances très perméables est possible.

I. E. FACTEURS MODIFIANT LA RESORPTION

Les substances endogènes, les substances exogènes et les états pathologiques peuvent modifier cette résorption.

I. E.1. Substances endogènes

Ce sont les constituants physiologiques de la digestion. Les sécrétions digestives induisent parfois des modifications physicochimiques de la

substance médicamenteuse telles que dégradation chimique, transformation en métabolites ou complexation avec des métaux lourds par exemple.

I. E.2. Substances exogènes

** l'alimentation*

En effet, la consommation d'aliments simultanément à l'ingestion du médicament peut influencer le processus de résorption. Ceci sera développé dans un prochain chapitre.

** les interactions médicamenteuses*

Certaines substances médicamenteuses sont susceptibles de modifier la résorption d'autres médicaments, en intervenant sur le pH de l'estomac ou de l'intestin, en modifiant la vidange gastrique, en créant des phénomènes de complexation ou d'adsorption.

I. E.3. Etats pathologiques

Les maladies de l'appareil digestif apparaissent logiquement les plus concernées. Citons comme exemple, le ralentissement de la vidange gastrique chez des malades souffrant d'ulcère gastrique.

II. L'EFFET DE PREMIER PASSAGE

II. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

Après prise orale et arrivée dans le tractus digestif, le médicament doit traverser plusieurs sites physiologiques avant d'atteindre la circulation générale. Il s'agit de la lumière intestinale, de la muqueuse intestinale, du foie, des poumons.

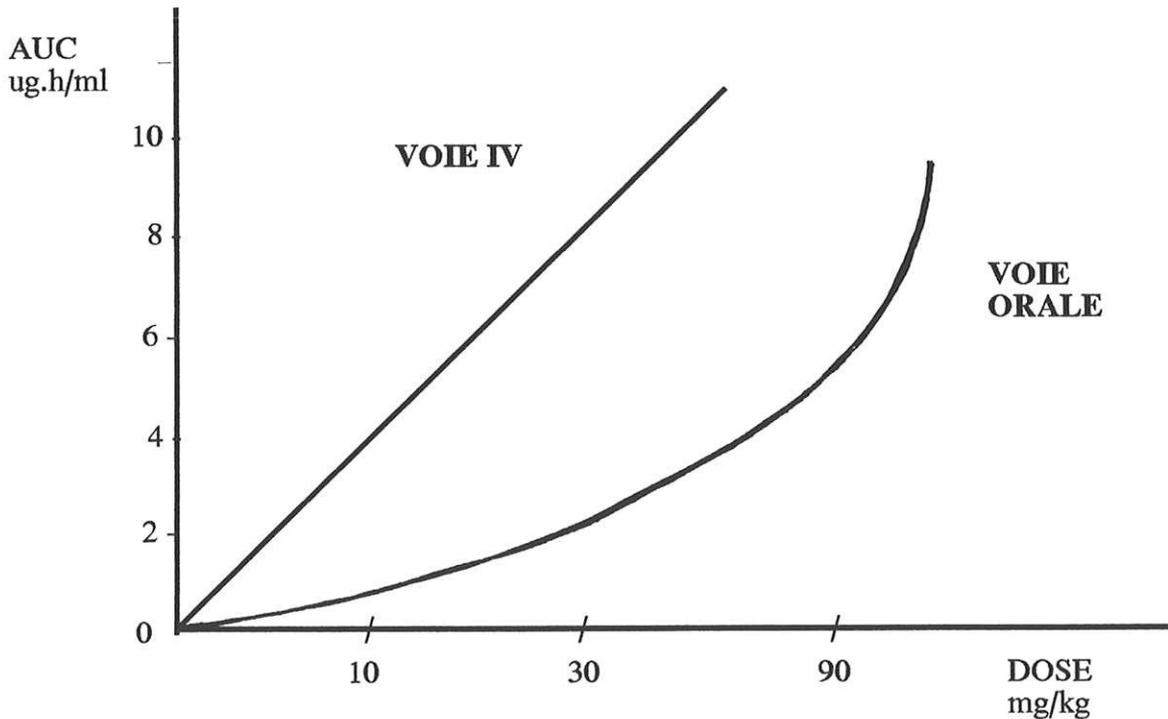
Au niveau de chacun de ces sites, il y a possibilité de perte de médicament par métabolisme : c'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage.

Donc un médicament peut subir un ou des effets de premier passage. Cet effet de premier passage entraîne une perte de médicament et par conséquent, une perte de l'effet thérapeutique. Mais il faut signaler que ce n'est pas toujours le cas. En effet, la modification du médicament administré peut conduire à l'apparition de métabolites actifs faisant ainsi de l'effet de premier passage un élément favorable pour l'activité thérapeutique.

Par contre, l'importance de cet effet de premier passage est difficile à prévoir y compris pour des produits appartenant à une même série chimique.

D'autre part, mettant en jeu des réactions de nature enzymatique, cet effet est par définition un phénomène saturable. Cette saturation est fonction de la dose administrée et s'accompagne d'une augmentation des taux plasmatiques circulants de la molécule initiale. Cela a pour conséquence une modification des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule selon la dose administrée.

Cette situation peut être illustrée par la figure suivante (45) :



- Representation de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques (AUC) en fonction de la dose administrée. Cas d'une relation linéaire (voie IV). Cas d'un phénomène de saturation (voie orale). -

Cette figure utilise comme paramètre l'aire sous la courbe (AUC), définie comme l'intégrale de la concentration sanguine ou plasmatique du médicament du temps 0 à l'infini.

Deux phénomènes apparaissent :

- la stricte proportionnalité des deux variables après injection IV, témoignage du comportement identique du médicament quelque soit la dose administrée.

- l'absence de proportionnalité entre les 2 variables après administration orale, dans un certain intervalle de doses : le phénomène s'explique par la saturation progressive de l'effet de 1er passage en fonction de la dose, s'accompagnant donc d'une augmentation des taux plasmatiques circulants.

Ces phénomènes sont importants à connaître pour établir la posologie d'un médicament.

II. B. NATURE DE L'EFFET DE PREMIER PASSAGE

Comme nous l'avons dit précédemment, cet effet peut se produire à plusieurs niveaux :

- au niveau pulmonaire : les poumons possèdent un équipement enzymatique important d'où la possibilité de formation de métabolites à ce niveau,

dès le premier contact avec la substance médicamenteuse.

- au niveau gastro-intestinal : la flore intestinale possède une certaine capacité enzymatique. D'autre part, l'équipement enzymatique de la muqueuse intestinale est très proche de celui du foie mais les réactions à ce niveau sont d'intensité moindre que celles observées au niveau du foie.

- au niveau hépatique : le foie constitue un obstacle important pour le médicament sur le chemin de son site d'action.

Les enzymes transforment en général les médicaments en composés dans la bile ou l'urine.

Certains systèmes enzymatiques sont assez bien connus, en particulier, pour les réactions d'oxydation : les cytochromes P450.

C'est incontestablement au niveau hépatique, que l'effet de premier passage peut être le plus intense. De nombreux facteurs peuvent l'influencer en particulier les modifications du débit sanguin hépatique, différents états pathologiques notamment les maladies hépatiques, l'alimentation.

DEUXIEME ETAPE : LA DISTRIBUTION

Dans ce chapitre, nous allons aborder :

- la biodisponibilité du médicament,
- sa fixation au niveau des fractions sanguines,
- sa distribution tissulaire.

I. BIODISPONIBILITE

I. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

C'est la fraction ou le pourcentage d'un médicament en solution qui après administration, atteint la circulation générale.

Cette biodisponibilité détermine la valeur des concentrations plasmatiques et en particulier celle du taux maximum mais aussi le temps nécessaire à son obtention après administration.

On peut ainsi définir un seuil thérapeutique, en deçà duquel aucune activité n'est

obtenue, et une limite supérieure au delà de laquelle apparaissent les effets indésirables.

La quantité de médicament résorbée et la quantité éliminée par effet de premier passage conditionnent cette biodisponibilité.

Les facteurs susceptibles de modifier ces deux paramètres influencent donc la biodisponibilité.

I. B. FACTEURS INFLUENCANT LA BIODISPONIBILITE

Ce sont :

- l'alimentation dont l'influence va être développée dans un prochain chapitre,

- les états physiologiques comme l'âge,

- les états pathologiques avec en particulier les maladies concernant la sphère gastro-intestinale et hépatique,

- la prise concomitante d'autres substances médicamenteuses.

A ces différents facteurs, il faut ajouter le rôle important que peuvent jouer mode de

préparation et forme galénique du médicament sur la biodisponibilité.

II. FIXATION AU NIVEAU DES FRACTIONS SANGUINES

Après résorption, le médicament se trouve donc dans la circulation générale. Le sang va jouer alors un rôle de véhicule. En effet la substance médicamenteuse est susceptible de se fixer non seulement au niveau des hématies mais aussi au niveau des protéines circulantes.

Par ailleurs, le sang va amener le médicament dans tous les organes où il va diffuser à vitesse variable et se fixer en plus ou moins grande quantité.

Nous allons maintenant traiter plus en détail, la fixation protéique du médicament et la fixation au niveau des éléments figurés.

II. A. FIXATION PROTEIQUE (83,84)

Il en résulte la formation d'un complexe [protéine - médicament] et l'existence de la substance médicamenteuse sous forme libre ou liée.

Les principales protéines concernées sont :

- l'albumine,
- l'orosomucoïde ou α 1-glycoprotéine acide,
- les globulines,
- les lipoprotéines.

II. A.1. Caractéristiques de la fixation protéique

La fixation protéique d'une substance médicamenteuse se définit par :

- le pourcentage de médicament fixé,
- le nombre de sites de fixation de la protéine,
- la constante d'affinité du médicament pour la protéine.

II. A.2. Classification des médicaments en fonction de leur liaison protéique

Le pourcentage de fixation permet d'établir une première classification en trois catégories :

- médicaments fortement fixés,
- médicaments moyennement fixés,
- médicaments peu fixés.

Mais il faut distinguer aussi, la fixation des médicaments "acide faible" ionisés ; celle des médicaments "base faible" ionisés.

En ce qui concerne la fixation des médicaments acide faible, l'albumine constitue presque

exclusivement la protéine porteuse ; la fixation est réversible ; l'affinité est légèrement élevée ; le nombre de sites est par contre faible ; un phénomène de saturation est possible ; des interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu.

En ce qui concerne la fixation des médicaments base faible, les protéines porteuses sont les lipoprotéines, l' α_1 glycoprotéine acide, les τ globulines mais également l'albumine.

Vis à vis de l'albumine, la fixation est réversible, l'affinité est généralement faible ; le nombre de sites est par contre élevé ; un phénomène de saturation est peu probable ; les interactions sont rares.

II. A.3. Facteurs influençant la fixation protéique

Avant d'aborder les principaux facteurs susceptibles de modifier la fixation protéique d'un médicament, il faut rappeler que la protéine porteuse est essentiellement :

- l'albumine pour les substances acide faible,

- les lipoprotéines, les τ -globulines et l' α_1 -glycoprotéine acide pour les substances base faible et que, par ailleurs, la formation et la nature du complexe [protéine - médicament] sont fonction, pour les substances fortement liées, du

nombre de sites disponibles et de la constante d'affinité.

En conséquence, une variation de la fixation protéique peut être envisagée dans les cas suivants :

- diminution ou augmentation des concentrations en protéines plasmatiques (hypo ou hyperalbuminémie par exemple) entraînant une modification du nombre de sites disponibles,

- variation de la conformation d'une molécule d'albumine (âge),

- déplacement d'un produit de ses sites par un autre (par la bilirubine, les acides gras libres, les médicaments...).

II. A.4. Implications de la fixation protéique et de ses variations

Cette fixation protéique a des implications pharmacologiques et pharmacocinétiques ;

- au plan pharmacologique : le médicament se trouve sous deux formes libre et liée par suite de sa liaison aux protéines. La forme libre est considérée comme seule active, elle seule diffuse vers les tissus. La fraction liée peut être assimilée à une forme de stockage ou de transport du médicament. Mais il faut noter que cette fraction n'est pas définitivement inactivée ; les deux formes libre et liée sont en équilibre réversible ; au fur et à mesure de la disparition de la forme libre dans les tissus,

il y a passage d'une certaine proportion de forme liée sous forme libre.

- au plan pharmacocinétique : on peut noter une modification du volume de distribution qui augmente lors d'une diminution de la liaison protéique. La clairance du médicament peut varier également, ce point sera abordé dans le chapitre consacré à l'élimination du médicament.

Enfin la demi-vie de la substance médicamenteuse dépendant de ces deux paramètres est donc fonction de leur variation respective.

II. B. FIXATION AU NIVEAU DES ELEMENTS FIGURES

Comme nous l'avons vu précédemment c'est surtout au niveau des hématies que le médicament va se fixer.

Il va se produire des interactions au niveau de la membrane cellulaire, de l'hémoglobine, de l'anhydrase carbonique.

Ceci a pour conséquence l'importance du rapport érythroplasmatique c'est-à-dire la concentration du médicament au niveau des hématies par rapport à la concentration plasmatique. Tous les médicaments sont concernés par ce rapport.

III. DISTRIBUTION TISSULAIRE

III. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES

Cette distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes.

Pour apprécier ce processus, on parle de volume de distribution. Mais ce paramètre indique seulement de façon "grossière" l'étendue de la répartition. La seule certitude que l'on puisse avoir est que plus sa valeur est grande, plus la distribution du médicament dans l'organisme est élevée.

Il faut noter que cette fixation du médicament au niveau des tissus et organes est généralement réversible. Toutefois on observe parfois une liaison de nature covalente donc irréversible pouvant être à l'origine de phénomènes toxiques.

Plusieurs facteurs vont influencer cette distribution.

III. B. FACTEURS INFLUENCANT LA DISTRIBUTION

On observe de grandes variations dans la répartition des médicaments au niveau des tissus et des organes.

Quatre facteurs expliquent ces variations :

- la fixation protéique,
- les caractéristiques physicochimiques du composé,
- l'irrigation des organes,
- l'affinité particulière du médicament pour les tissus.

II. B.1. La fixation protéique

En plus de la liaison aux protéines plasmatiques, il faut considérer la liaison de la substance médicamenteuse aux protéines tissulaires. Ceci implique la possibilité d'un phénomène de compétition entre ces deux fixations.

La capacité de fixation est parfois plus importante pour les tissus que pour le plasma. Ceci peut s'expliquer par la haute affinité du médicament pour les protéines tissulaires, ou bien par une affinité pour les acides nucléiques ou encore par une affinité pour les graisses dans le cadre de composés très liposolubles.

En conséquence, une substance fortement liée aux protéines plasmatiques peut avoir un volume de distribution élevé. Cette situation se rencontre

essentiellement avec les médicaments à forte fixation sur l' α 1-glycoprotéine acide.

III. B.2. Caractères physicochimiques du composé

La distribution du médicament est influencée par son pKa, son coefficient de partage mais également par l'importance de la liposolubilité et de l'état d'ionisation.

Ainsi, la diffusion à travers une membrane lipidique constitue un premier facteur limitant de la distribution tissulaire du médicament.

III. B.3. L'irrigation des organes

Il existe une corrélation entre la vitesse de perfusion tissulaire et la vitesse de distribution vers le même tissu. Les organes bien perfusés tels le foie, les reins, le cœur, les poumons, le cerveau captent une substance médicamenteuse beaucoup plus facilement que ceux faiblement perfusés tels la peau, les muscles squelettiques, les graisses. L'irrigation des tissus constitue le second facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments.

III. B.4. L'affinité particulière du médicament pour les organes

Pour un même médicament, la quantité fixée peut être différente d'un tissu à l'autre. Ceci s'explique par :

- un tropisme vers le site d'action,
- l'activité métabolique et excrétrice de certains organes ; la plupart des médicaments se concentrent fortement au niveau hépatique et rénal,
- des réactions chimiques entre médicaments et constituants de l'organisme.

Il est aisé de penser que toute condition pouvant altérer la fixation protéique, l'irrigation des tissus et l'affinité particulière des organes peut modifier parallèlement le volume de distribution.

Ce qui nous amène à aborder les facteurs pouvant modifier ce volume de distribution.

III. C. FACTEURS MODIFIANT LE VOLUME DE DISTRIBUTION

Ce sont tout d'abord les états physiologiques :

- âge,
- grossesse,
- corpulence (poids, taille, rapport graisse/masse maigre).

Certains états pathologiques peuvent modifier ce volume tels ceux entraînant des variations de la liaison protéique (insuffisance hépatique ou rénale, maladies inflammatoires...) ; ceux entraînant des variations du débit (toute diminution conduit à une augmentation des taux sanguins et à une éventuelle toxicité).

TROISIEME ETAPE : L'ELIMINATION

Après avoir été distribué, le médicament est appelé à quitter l'organisme qui met alors en oeuvre certains mécanismes d'élimination :

- une élimination directe du médicament au niveau rénal et au niveau biliaire,

- une transformation du médicament en d'autres substances appelées métabolites plus hydrosolubles et ainsi par la suite plus facilement éliminées.

Ces processus d'épuration peuvent se faire à différents niveaux : rénal, hépatique, intestinal, pulmonaire...

La clairance totale correspond à la somme de ces différents processus et reflète donc la capacité de l'organisme à épurer le composé.

Nous allons parler seulement plus en détail de la clairance rénale et de la clairance hépatique car foie et reins sont les organes où le processus d'épuration est le plus important.

I. CLAIRANCE RENALE

C'est une composante de la clairance sanguine totale. Elle est le reflet de l'importance de l'élimination urinaire d'un médicament. Elle dépend essentiellement de trois facteurs :

- la physiologie rénale,
- la fixation protéique plasmatique du composé,
- le pH urinaire.

I. A. LA PHYSIOLOGIE RENALE

Elle regroupe filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire.

I. A.1. Filtration glomérulaire

C'est un processus d'ultrafiltration du plasma à travers la paroi du capillaire glomérulaire. Il induit la formation de l'urine primitive. Seuls les médicaments à faible masse molaire sont filtrés.

Par ailleurs, seule la fraction libre du médicament peut être filtrée.

I. A.2. Sécrétion tubulaire

Pour les médicaments comme pour les substances endogènes, elle met en oeuvre un processus de transport actif qui nécessite donc un apport d'énergie et peut être saturé.

Par ailleurs, il existe deux mécanismes de transport actif : le premier est spécifique du transport des acides faibles et le second des bases faibles.

D'autre part, cette sécrétion tubulaire ne concerne que les fractions ionisées hydrosolubles des médicaments.

I. A.3. Réabsorption tubulaire

Présents dans l'urine primitive, certains médicaments sont absents de l'urine définitive ou s'y retrouvent en moins grande quantité. Ceci s'explique par l'existence d'un processus de réabsorption tubulaire. Ce mécanisme concerne les formes non ionisées liposolubles des médicaments. Il peut être passif ou actif.

On peut donc dire que toute substance dont la clairance rénale est inférieure au débit de filtration de sa forme libre subit une réabsorption tubulaire.

I. B. LA FIXATION PROTEIQUE PLASMATIQUE DU COMPOSE

Comme il a été dit précédemment, seule la fraction libre d'un médicament peut être filtrée au niveau du glomérule et se retrouver dans l'urine primitive. La fixation protéique apparaît donc comme facteur limitant de l'élimination urinaire des substances médicamenteuses.

I. C. LE PH URINAIRE

Nous avons déjà dit que seule la forme non ionisée d'un médicament peut être réabsorbée. Or cette réabsorption est sous la dépendance du pH de l'urine et des propriétés physicochimiques du médicament (pKa et coefficient de partage).

Le pH urinaire prend des valeurs très diverses ; les variations interviennent surtout à la fin du tube distal et dans le tube collecteur. D'autre part, le pH varie en fonction du moment de la journée, de la nourriture, de certains états pathologiques ou sous l'effet de médicaments.

D'après les différentes études, il semble que le processus de réabsorption a tendance à décroître au fur et à mesure que le pH urinaire augmente.

I. D. FACTEURS POUVANT MODIFIER LA CLAIRANCE RENALE

Tous les éléments qui contribuent à modifier physiologie rénale, pH urinaire, fixation du produit aux protéines plasmatiques conduisent à une variation de l'élimination urinaire du composé.

Ces éléments sont l'âge, certains états pathologiques en particulier l'insuffisance rénale mais également l'insuffisance cardiaque ou l'atteinte hépatique.

II. LA CLAIRANCE HEPATIQUE

II. A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

La clairance hépatique correspond au volume de sang hépatique totalement débarrassé d'un médicament par unité de temps.

Deux phénomènes interviennent :

- le premier reflète l'activité métabolique du foie, c'est la clairance intrinsèque,
- le deuxième correspond à la sécrétion biliaire, c'est la clairance biliaire.

II. A.1. Clairance intrinsèque

Elle mesure la capacité des hépatocytes à éliminer irréversiblement une substance véhiculée par le sang, en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique. Elle dépend essentiellement du coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang, de la taille du foie et de la somme des activités enzymatiques des hépatocytes.

L'hépatocyte effectue la "détoxication" des molécules étrangères par trois mécanismes souvent intriqués (34) :

- il transforme les substances liposolubles en composés plus hydrophiles qui, s'ils repassent dans la circulation sanguine, seront moins aptes à traverser les membranes cellulaires et seront donc moins toxiques ; ils pourront être éliminés par voie rénale,

- il élimine un grand nombre de médicaments par voie biliaire,

- il est le lieu de nombreuses biotransformations médicamenteuses.

Les réactions enzymatiques les plus couramment observées sont des réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, d'acétylation et de conjugaison.

Deux particularités caractérisent cette activité enzymatique (21,34) :

- elle est peu spécifique et s'adapte donc au très grand nombre de médicaments introduits dans la circulation,

- elle est stimuable ou peut au contraire être inhibée.

En ce qui concerne l'élimination du médicament, deux voies sont offertes (34) :

- le médicament peut être éliminé par voie sanguine. Il s'agit le plus souvent d'un métabolite hydrophile de petit poids moléculaire,

- il peut être éliminé par voie biliaire.

II. A.2. Clairance biliaire

Elle correspond au débit biliaire et s'avère donc faible lorsque la concentration biliaire du médicament est égale à la concentration plasmatique.

Par contre, une substance présente une clairance biliaire importante lorsque sa concentration dans la bile surpasse très largement sa concentration plasmatique.

Ceci implique un mécanisme actif de sécrétion biliaire qui nécessite , de ce fait, un

apport d'énergie. Ce mécanisme peut être également saturé et sujet à des phénomènes de compétition.

D'autre part, la sécrétion biliaire des médicaments dépend de leurs caractéristiques physicochimiques, dont trois éléments paraissent déterminant (34,45) :

- la structure chimique,
- la polarité,
- la masse molaire.

En effet, l'élimination biliaire est d'autant plus importante qu'une substance est plus polaire et contient des groupements ionisables.

L'élimination biliaire s'avèrerait impossible au dessus d'une certaine masse molaire difficile à établir en raison de variations interspécifiques importantes.

II. B. FACTEURS INFLUENCANT LA CLAIRANCE HEPATIQUE

Ces facteurs sont :

- la fixation protéique plasmatique puisque seule la fraction libre atteint l'hépatocyte,
- le débit sanguin hépatique,
- l'activité enzymatique des hépatocytes,

- les caractéristiques physicochimiques du composé déterminant la probabilité d'excrétion biliaire.

Il faut signaler qu'il existe une corrélation entre clairance hépatique et coefficient d'extraction hépatique. On considère ainsi plusieurs catégories de substances à haut, moyen et faible coefficient d'extraction. Ceci a une conséquence au plan pharmacocinétique : la clairance hépatique d'un médicament à coefficient d'extraction élevé, dépend du débit sanguin hépatique, par contre la clairance hépatique d'un médicament à coefficient d'extraction faible, ne dépend pas du débit sanguin hépatique mais de la fixation au niveau des protéines plasmatiques, donc de la fraction libre de la substance médicamenteuse.

II. C. FACTEURS POUVANT MODIFIER LA CLAIRANCE HEPATIQUE

Ce sont les facteurs susceptibles de modifier le débit sanguin hépatique, la sécrétion biliaire ; l'activité enzymatique des hépatocytes.

II. C.1. Facteurs modifiant le débit sanguin hépatique

Ils ont une importance non négligeable pour les produits à fort coefficient d'extraction hépatique.

Ils sont d'ordre :

- physiologique : position du corps, alimentation, digestion, activité physique, modification brutale de température,

- pathologique : insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique,

- pharmacologique : médicaments qui augmentent ou diminuent le débit sanguin.

II. C.2. Facteurs modifiant la sécrétion biliaire

La plupart des maladies hépatiques diminuent l'élimination biliaire des médicaments.

En cas d'insuffisance rénale, l'affaiblissement de l'élimination rénale est quelquefois compensé par un accroissement de l'excrétion biliaire.

En dehors de ces états pathologiques, il faut noter l'influence de l'âge et des interactions médicamenteuses.

II. C.3. Facteurs modifiant le métabolisme

Ce sont l'âge, les maladies hépatiques (en particulier les hépatites virales), les interactions

médicamenteuses avec phénomènes d'induction, de compétition ou d'inhibition enzymatique.

Après ces considérations générales sur le devenir du médicament dans l'organisme nous allons aborder dans le chapitre suivant l'influence de l'alimentation sur la pharmacocinétique, l'activité et la toxicité des médicaments.

INTERACTIONS

ALIMENTS -

MEDICAMENTS :

CONSIDERATIONS

GENERALES

CHAPITRE I : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA PHARMACOCINETIQUE

I. ALIMENTATION ET RESORPTION DU MEDICAMENT

La résorption d'un principe actif est susceptible d'être influencée par la prise concomitante de nourriture dans un sens positif ou négatif, en raison d'interactions physicochimiques ou physiologiques (12).

La prise de nourriture peut :

- modifier la durée du séjour du principe actif dans le tractus (2, 3, 12, 16, 26, 75, 87, 88),

- modifier la vitesse d'absorption du principe actif (2, 3, 12, 16, 59, 87, 92).

I. A. MODIFICATION DE LA DUREE DU SEJOUR DU PRINCIPE ACTIF DANS LE TRACTUS

I. A.1. Au niveau de l'estomac

C'est à ce niveau que le principe actif va subir un premier arrêt.

En effet le médicament ne fait qu'un bref séjour au niveau de la bouche (sauf si le temps de séjour est maintenu volontairement élevé comme dans l'administration perlinguale) et au niveau de l'oesophage, séjour d'autant plus court que le médicament est pris avec de l'eau (2, 10).

Nous allons donc plus particulièrement étudier l'influence de l'alimentation sur la motricité et la vidange gastrique, et les conséquences qui en découlent sur le sort du médicament absorbé oralement.

I. A. 1a. Motricité gastrique : évolution au cours du repas (10)

Le rôle principal de l'estomac est de préparer les aliments à la digestion intestinale en solubilisant et homogénéisant la majeure partie de leurs constituants. L'estomac assure donc à la fois une fonction de réservoir et le broyage mécanique des aliments, facilitant l'action de la sécrétion gastrique.

L'estomac, même au repos, est soumis à l'action d'un certain tonus dû à l'état de contraction permanente des fibres musculaires circulaires de la

paroi gastrique. Ces contractions qui se font sur place et ne sont pas péristaltiques sont de deux types : les unes lentes se produisant par cycles de 3 minutes, les autres rapides par cycles de 10 à 12 secondes.

Ce tonus est inhibé par la déglutition permettant ainsi l'adaptation du volume de l'estomac au repas ingéré. C'est ce qu'on appelle la relaxation adaptative. Les aliments se déposent en couches superposées au fur et à mesure de l'ingestion et se mélangent avec les sécrétions gastriques (2).

L'évacuation gastrique ne débute que lorsqu'une quantité suffisante de bol alimentaire est devenue assez liquide pour franchir le pylore.

Cette vidange est obtenue grâce à des mouvements péristaltiques qui apparaissent 5 à 10 minutes après l'ingestion du repas.

Ces mouvements naissent à la partie moyenne de l'estomac sous forme d'un anneau de contraction intéressant toute la circonférence (10).

Au début, le pylore s'ouvre de façon incomplète et intermittente au fur et à mesure que les contractions péristaltiques avancent vers lui, ne laissant passer que les liquides et refoulant vers le fundus les constituants solides. Ce processus continue jusqu'à ce que le bol alimentaire ait atteint une consistance fluide convenable pour l'intestin grêle (3).

Après élimination pratiquement totale du contenu gastrique, l'estomac reprend les contractions observées en phase de repos.

La vidange gastrique, et donc le temps de séjour du repas dans l'estomac, sont influencés par plusieurs facteurs que nous allons citer maintenant.

I. A.1b. Facteurs influençant l'activité gastrique et le mécanisme de vidange gastrique

Ces facteurs semblent être très nombreux d'après la littérature et il existe des variations intra et inter-individuelles considérables.

* **le tonus gastrique (3)** : l'estomac peut être hypertonique ce qui s'accompagne d'une hyperacidité réduisant la stase gastrique et accélérant le transit. Il peut être orthotonique mais aussi hypotonique à vitesse de vidange moyenne ou lente.

***le bol alimentaire et ses caractères :**

- le volume : la distension des tissus gastriques par un repas est le seul stimulus naturel connu de la vidange gastrique,

- l'état physique : l'eau, les solutions ou les suspensions de petites particules passent plus rapidement que les gros morceaux. C'est pourquoi, il est généralement conseillé d'absorber les médicaments avec un grand volume d'eau ce qui permet de réduire le temps de transit oesophagien, d'améliorer la dissolution du principe actif et de réduire les concentrations locales quelquefois irritantes ; enfin,

d'atteindre plus rapidement le lieu de résorption intestinal,

- la température : les aliments chauds entraînent un retard de vidange gastrique alors que les aliments froids l'accélèrent (2, 3, 26),

- la viscosité : la viscosité des éléments composant le bol alimentaire peut aussi réduire la vitesse de l'évacuation gastrique (3),

- la composition du bol alimentaire :

-> les matières grasses : elles semblent être les plus puissants "ralentisseurs" de la vidange gastrique par action sur les osmorécepteurs ou par stimulation de l'entérogastrine qui freine la vidange (87). La réduction de la vidange gastrique est en relation directe avec la concentration et la longueur de la chaîne des acides gras (3).

-> les glucides : le sucre est également un ralentisseur efficace, d'une part par son effet osmotique, d'autre part par l'intermédiaire du GIP (gastric inhibiting peptide) qui ralentit la motricité gastrique (12). Les amidons passent plus rapidement (3).

-> les protides : ils contrôlent également la vidange gastrique. COOKE (17) a montré que l'augmentation de la concentration molaire en acides aminés du repas entraîne une augmentation du délai de vidange gastrique. Ceci semble être comme pour les lipides, le fait d'une action sur les osmorécepteurs ou d'une stimulation de la sécrétion d'entérogastrine (87).

-> les sels et non électrolytes : leur concentration peut modifier la pression osmotique du bol alimentaire. A faible concentration, ils augmentent la

vitesse de la vidange gastrique et à forte concentration la diminuent (3, 26).

-> les substances acides et alcalines : les substances acides diminuent la vitesse de vidange gastrique (2, 87). Le ralentissement se poursuit jusqu'à neutralisation de l'acidité par la sécrétion alcaline du pancréas (2). Par contre, les substances alcalines augmentent la vitesse de vidange gastrique à faibles concentrations (3).

- les facteurs physiologiques avec entre autres :

* *la position du corps* (le décubitus latéral gauche ralentit la vidange gastrique, le décubitus latéral droit l'accélère) (87),

* *l'état psychique* (les émotions entraînent la fermeture du pylore),

* *l'exercice physique* accélère la vidange gastrique (87).

- les facteurs pathologiques : la douleur provoquée par certaines pathologies, l'achlorhydrie sont capables également de ralentir le transit gastrique.

- les facteurs externes : la vidange gastrique peut être accélérée ou ralentie par la prise simultanée de certains médicaments comme par exemple les anticholinergiques, les analgésiques, les narcotiques qui la réduisent ou le métoclopramide qui l'augmente.

I. A.1c. Conséquences de la modification de la vidange gastrique sur le médicament absorbé oralement

Nous allons considérer essentiellement les conséquences d'un ralentissement de la vidange gastrique observé lors de la prise d'un repas.

Ces conséquences sur la résorption des médicaments peuvent être de deux ordres :

- soit défavorables :

-> si le médicament ingéré ne peut libérer son principe actif qu'au niveau intestinal ; c'est le cas des formes galéniques à délitement ou à dissolution entérique,

-> si le médicament ingéré contient un principe actif qui se dissout seulement en milieu intestinal ; c'est le cas des substances acides dont la dissolution ne se fait qu'en pH alcalin,

-> si le médicament ingéré contient un principe actif instable en milieu gastrique ou métabolisé à ce niveau (cas de la Lévodopa et de certains antibiotiques comme les Pénicillines) (3, 87),

-> si le médicament ingéré contient un principe actif qui est absorbé uniquement dans les parties distales de l'intestin grêle.

- soit favorables :

-> si le médicament ingéré a une dissolution améliorée par un séjour prolongé dans l'estomac. Ceci concerne :

* les substances basiques qui présentent une solubilisation accélérée par maintien à un pH relativement acide,

* les substances dont la taille des particules conditionne l'intensité de résorption (nitrofurantoïne, spironolactone, phénytoïne...). En effet, le repas améliore leur dissolution du fait du brassage vigoureux que subit le bol alimentaire, et grâce à la présence des sucs gastriques qui permettent un mouillage adéquat des grains (87).

* les substances dont l'intensité de résorption est particulièrement majorée si le repas est riche en graisses et/ou stimule la sécrétion biliaire (2, 75, 87) (hydralazine, ammoniums quaternaires...)

-> si le médicament ingéré est résorbé dans une zone étroite de l'intestin (2, 75, 87) (Riboflavine, hydrochlorothiazide...). La fragmentation du principe actif dans le bol alimentaire entraîne un passage ralenti au niveau des sites de résorption. Le risque de saturation de ceux-ci est réduit et la résorption est améliorée.

-> enfin si les substances ingérées sont irritantes pour la muqueuse du tractus.

Compte tenu de ce qui précède, il serait donc logique, en règle générale, de recommander aux malades de prendre un médicament l'estomac vide avec un volume d'eau suffisant afin de se trouver dans les conditions optimales de dissolution et d'absorption du principe actif. Mais il ne faut pas oublier les

exceptions pour lesquelles un ralentissement de la vidange gastrique est favorable (2).

I. A.2. Au niveau de l'intestin

Une fois franchi le pylore, le principe actif pénètre dans l'intestin et se trouve donc dans un environnement totalement différent de celui de l'estomac. L'intestin est de loin le site le plus important de l'absorption et en particulier l'intestin grêle. Plus le principe actif restera à ce niveau, plus son absorbabilité sera grande (3).

I. A.2a. Mécanisme du transit intestinal

L'intestin grêle est le lieu de deux types de mouvements (10) :

- des mouvements de brassage ou segmentaires produits par une contraction locale des fibres circulaires. Ces mouvements ont pour rôle de mélanger les aliments avec le chyme, d'amener le contenu intestinal au contact étroit des villosités facilitant ainsi l'absorption intestinale, et enfin d'accroître la vascularisation périintestinale.

- des mouvements péristaltiques qui se déplacent longitudinalement, entraînant le contenu intestinal. Ils déterminent donc la vitesse de transit et ainsi la durée du séjour des aliments dans l'intestin.

I. A.2b. Facteurs influençant le transit intestinal

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier la motilité intestinale et parmi eux se trouve, ce qui nous intéresse plus particulièrement ici, le bol alimentaire.

Selon AIACHE (3), chez le sujet à jeun le transit peut durer de 25 à 118 minutes avec une moyenne de 72 minutes.

Par contre, il faut 3 à 10 heures pour amener le bol, du pylore à la valvule ileocecale.

BERNIER (10) explique cela, ainsi : il existe une bonne corrélation entre la vitesse de transit et la longueur de propagation des ondes propulsives. La vitesse de transit intestinal est d'autant plus rapide que les contractions péristaltiques se prolongent sur une plus grande longueur. Or ces ondes péristaltiques sont beaucoup plus longues à jeun qu'après la prise de repas énergétiques ; il en résulte que la vitesse de transit intestinal des aliments est plus lente que celle du contenu intestinal à jeun.

Par contre, les aliments augmentent les mouvements segmentaires actifs qui vont donc contribuer à augmenter l'absorption des différents nutriments.

La nature de l'aliment influence le péristaltisme. Ainsi tout le monde sait qu'il peut

être réduit par des aliments comme les carottes, le riz, le chocolat...(87).

Les fibres alimentaires régularisent un transit intestinal perturbé en l'accéléralant en cas de transit ralenti et vice-versa. Par contre, tout le monde sait également que la présence d'huiles minérales peut accélérer le transit et avoir ainsi une action sur la résorption de certains médicaments comme les anticoagulants et les vitamines liposolubles.

En dehors de l'influence de l'alimentation, toute pathologie de la sphère digestive pouvant avoir un retentissement sur le transit intestinal, soit en le ralentissant soit en l'accéléralant, peut entraîner une modification de l'absorption des divers nutriments et par conséquent des médicaments.

I. A.2c. Conséquences sur la résorption des médicaments

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activité péristaltique détermine la vitesse du transit et donc la durée du séjour du principe actif dans l'intestin. Cette dernière valeur détermine le temps disponible pour :

- la libération du principe actif à partir de sa forme galénique,
- la dissolution du principe actif libéré,
- l'absorption d'un principe actif dissous.

Une modification du péristaltisme peut donc entraîner une modification de ces trois formes.

D'autre part, les mouvements segmentaires vont améliorer l'absorption.

- par augmentation de la vitesse de dissolution puisqu'elle dépend de l'agitation du milieu,

- par augmentation de la surface absorbante amenée au contact du contenu intestinal.

Malgré ces observations, il est cependant prudent de recommander la prise des médicaments à jeun, non seulement pour éviter les problèmes de vidange gastrique mais aussi pour réduire les interactions potentielles entre principes actifs et composants du bol, l'action des enzymes digestifs...

Ces derniers points seront développés dans le chapitre suivant.

I. B. MODIFICATION DE LA VITESSE D'ABSORPTION DU PRINCIPE ACTIF

Cette modification est essentiellement due à l'intervention de cinq facteurs directement sous la domination du bol alimentaire :

1 - Influence de la modification du pH gastrique par l'alimentation,

2 - Influence de la sécrétion biliopancréatique déclenchée par le repas,

3 - Modification des mouvements transmembranaires en raison d'une modification du flux sanguin splanchnique,

4 - Compétition au niveau des sites d'absorption,

5 - Interactions spécifiques principes actifs aliments

I. B.1. Modification du pH gastrique

L'alimentation est un facteur de variation du pH au niveau stomacal. A jeun, l'estomac contient une faible quantité de liquide à pH très acide (1,7 à 1,9) Le bol alimentaire entraîne l'élévation du pH à des valeurs voisines de 3 ou plus suivant le type d'alimentation (87). Ces variations de pH sont directement liées aux variations de la sécrétion gastrique mais aussi à l'action directe des aliments et boissons ingérés.

I B.1a. Sécrétion gastrique et influence de l'alimentation sur cette sécrétion

La sécrétion gastrique résulte du mélange de deux solutions isotoniques, l'une dite alcaline, l'autre dite acide (10).

- la sécrétion alcaline est produite par les cellules muqueuses et contient surtout CO_3HNA

et des mucines. Elle a donc un pouvoir de neutralisation mais joue également un rôle protecteur de la muqueuse gastrique contre les agressions. Cette sécrétion alcaline est relativement constante pour un individu donné.

- la sécrétion acide est une solution d'acide chlorhydrique produite par les cellules pariétales. Le volume de cette sécrétion est modulé par des stimulants de la sécrétion ; si bien que lorsque cette sécrétion vient se mélanger à la sécrétion alcaline, l'acidité s'abaisse plus ou moins selon les volumes respectifs des solutions acide et alcaline. Donc le suc gastrique est d'autant plus acide que le volume de la sécrétion acide est plus grand et le suc est d'autant moins acide que le volume de la sécrétion acide est plus petit.

En période digestive, la sécrétion acide est beaucoup plus abondante et se déroule en 3 phases (3) :

- la première phase ou phase céphalique : c'est la réponse de l'estomac aux stimuli comme la pensée d'un repas, son odeur, sa vue, sa flaveur,

- la deuxième phase ou phase gastrique : elle est sous la dépendance des stimuli gastriques mécaniques (comme la distension) et/ou chimiques.

Ces deux stimuli provoquent la sécrétion gastrique en libérant une hormone, la gastrine, qui agit sur les glandes du fundus.

Les boissons et les aliments ont un pouvoir sécrétagogue différent selon leur nature. Ainsi l'eau et les boissons très sucrées ne déclenchent pratiquement pas de sécrétion. La bière, le lait, les bouillons de viande sont au contraire de puissants sécrétagogues. Le café, décaféiné ou non, le thé, le coca-cola, le seven up provoquent une sécrétion modérée. Le vin a également un effet sécrétagogue mais il est possible que cela ne soit pas dû à l'alcool, la composition du vin étant très complexe. D'ailleurs les boissons alcoolisées à concentration alcoolique plus forte n'ont aucun effet sur la sécrétion acide (26, 36).

En ce qui concerne les aliments solides, le volume de la sécrétion gastrique est directement proportionnel à la teneur en protéines d'un repas (12, 26). C'est pourquoi la viande et le poisson ont un fort pouvoir sécrétagogue.

Ces protéines ont d'ailleurs un important pouvoir tampon. Cette simple constatation peut avoir des applications pratiques intéressantes. C'est le cas des intoxications par les barbituriques qui peuvent être retardées par un repas riche en protéines (36, 92)

- la troisième phase ou phase intestinale : elle se déroule pendant la période digestive et peut être augmentée ou diminuée par les sécrétagogues ou certains aliments comme les lipides en particulier (3).

I. B.1b. Conséquences des variations de pH et de la sécrétion gastrique sur le médicament

Elles sont essentiellement de deux ordres:

1 - Modification de l'état d'ionisation du principe actif,

2- Modification de la solubilisation du principe actif.

* Modification de l'état d'ionisation du principe actif

Nous savons que la résorption d'un principe actif à travers les muqueuses du tractus digestif se fait essentiellement par diffusion passive et seule la fraction non ionisée, liposoluble peut franchir la membrane gastro-intestinale (87). Les études de biodisponibilité ont depuis longtemps révélé que les médicaments acides faibles (pKa compris entre 2,5 et 5) sont mieux absorbés au niveau de l'estomac, étant donné leur faible degré d'ionisation à ce pH. Citons comme exemple la résorption de l'acide acétylsalicylique (pKa=3,5) qui se fait de façon prépondérante à pH₁ (milieu gastrique) car la molécule est essentiellement sous forme non ionisée. Or la prise d'un repas entraîne une élévation du pH, la résorption de l'acide acétylsalicylique s'en trouve diminuée ; ceci s'explique principalement par une augmentation de son état d'ionisation.

* Modification de la solubilisation du principe actif

La solubilisation d'un principe actif dépend du pH du milieu digestif. Ainsi les acides faibles sont moins solubles en milieu acide de même

que les bases faibles le sont moins en milieu alcalin (87). Toute modification, même modérée du pH digestif, peut avoir des conséquences non négligeables sur la solubilisation des médicaments. Cela nous amène à citer l'exemple classique de l'utilisation des médicaments mélangés avec des jus de fruits, de manière à masquer un goût parfois déplaisant (36). L'acidité importante de ces boissons va favoriser la solubilité des substances solubles à pH acide et par conséquent faciliter leur absorption (26, 36).

Il faut par contre rappeler que la plupart des antibiotiques, labiles en milieu acide, ne doivent pas être mélangés, ni rester trop longtemps en contact avec des boissons acides (36).

I. B.2. Influence du milieu intestinal et de la sécrétion biliopancréatique sur la résorption médicamenteuse

Le contact des aliments avec le duodénum met en jeu diverses sécrétions comportant les enzymes nécessaires à la digestion des aliments (10), et il n'est pas aberrant de penser que ces enzymes puissent être responsables du métabolisme ou de l'altération de certains principes actifs (3).

I. B.2a. Rappel sur les sécrétions digestives

* la mucine : elle donne une consistance visqueuse aux sucs intestinaux. Elle est sécrétée essentiellement dans la partie haute du duodénum et possède un rôle protecteur pour la muqueuse intestinale. Sa sécrétion est faible à jeun et est stimulée lors des repas (87). La teneur en mucine est

augmentée notamment par la présence de substances irritantes contenues dans l'alimentation (2, 87).

* la sécrétion pancréatique : elle est nulle a jeun et serait déclenchée par l'introduction des aliments dans la cavité buccale (87). Elle est composée d'une part, d'eau et d'électrolytes réalisant une solution alcaline qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac ; et d'autre part de protéines qui sont essentiellement les enzymes pancréatiques nécessaires à la digestion de la plupart des aliments (10). Deux hormones permettent sa libération : la sécrétine et la pancréozymine. D'autre part, la sécrétion pancréatique serait principalement dépendante de la teneur du repas en acides aminés essentiels et cette réponse serait proportionnelle à la quantité de protéines ingérées (10).

* la sécrétion biliaire : elle est continue, la bile étant stockée dans la vésicule biliaire. Au moment des repas, la décharge se fait dans l'intestin toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 heures (87). C'est un liquide isotonique au plasma qui contient de la bilirubine, de la lécithine, du cholestérol, des sels biliaires. La sécrétion biliaire est stimulée par les repas, d'autant plus s'ils sont riches en graisses ou en extraits de viande (16).

En effet le contact des graisses ou des extraits de viande sur la paroi duodénale provoque la sécrétion de cholécystokinine et ainsi la décharge des sécrétions biliaires.

I. B.2b. Conséquences sur la résorption médicamenteuse

La viscosité du contenu intestinal a une certaine influence sur la résorption du médicament. La mucine et en particulier les aliments riches en pectine sont responsables de cette viscosité. Elle va avoir plusieurs effets sur la résorption :

- elle va freiner la vitesse de libération du principe actif à partir de sa forme galénique,
- elle peut réduire la vitesse de dissolution des grosses particules,
- elle peut également ralentir la diffusion des molécules dissoutes vers les membranes absorbantes,
- enfin elle peut réduire la surface de contact entre principe actif et surface absorbante (2).

Une forte sécrétion biliaire prolonge le transit intestinal et permet de favoriser la dissolution de certaines molécules comme les ammoniums quaternaires hypotenseurs, la phénytoïne, la carbamazépine, le tocophérol...(16,87,92). Cependant, les sels biliaires en excès sont en mesure de complexer certaines drogues rendant leur absorption nulle, c'est le cas de la Néomycine et de la Kanamycine (87, 92).

Enfin, il ne faut pas oublier l'altération possible de certains principes actifs par les enzymes de la digestion.

I. B.3. Modification des mouvements transmembranaires en raison d'une modification du flux sanguin splanchnique

Nous savons que le mécanisme d'absorption utilisé par la majorité des principes actifs est le transport passif, transport direct du lumen de tractus gastro-intestinal à travers les cellules épithéliales vers le réseau de capillaires conduisant à la circulation portale (3).

Ces mouvements transmembranaires s'effectuent du fait de la différence de concentration qui existe de part et d'autre de la membrane (87). Et selon la loi de FICK, la vitesse de diffusion du principe actif à travers la paroi des capillaires est fonction du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane et, par là, de la vitesse du flux sanguin capillaire (3).

Or le repas modifie de façon notable le flux sanguin splanchnique (3,16,87). Cette augmentation du débit sanguin splanchnique varie selon la composition du repas. En effet elle est plus marquée après l'ingestion de protides que de glucides (3,16).

A noter que le repas modifie les mouvements transmembranaires des principes actifs non seulement en augmentant les débits sanguins locaux mais aussi en réduisant la concentration et l'intensité du contact avec la muqueuse. Toutefois, la durée de ce contact étant prolongée, on observe à la fois une diminution et un étalement du pic plasmatique, le plus souvent sans modification de biodisponibilité.

I. B.4. Compétition au niveau des sites d'absorption.

Nous savons que certaines molécules médicamenteuses ne peuvent être absorbées que par l'intermédiaire d'un mécanisme de diffusion facilitée ou d'un mécanisme de transport actif. Il peut exister donc un phénomène d'inhibition compétitive avec les substances nutritionnelles indispensables à l'organisme (3, 23). C'est le cas par exemple de la Lévodopa dont l'absorption peut être inhibée par des acides aminés provenant de la dégradation des protéines (3, 16). La Lévodopa est en effet absorbée par un système de transport actif utilisé aussi par certains acides aminés (12,16). Cette interaction arrive même à provoquer une diminution d'effet thérapeutique de la Lévodopa chez le sujet soumis à un régime hyperprotidique. Des phénomènes identiques ont été décrits à propos de substances antitumorales absorbées aussi par transport actif (3).

I. B.5. Interactions spécifiques principes actifs-aliments

Il existe de très nombreuses interactions spécifiques principes actifs-aliments. Nous allons ici en donner quelques exemples :

- il peut y avoir possibilité d'adsorption du principe actif sur des composants alimentaires (3). Cela s'observe après coadministration de substances très adsorbantes comme le charbon, des préparations antidiarrhéiques, le lait. Cette adsorption peut être réversible ou non. Dans ce dernier cas, cela peut servir au traitement des surdosages,

- la séquestration de médicaments solubles dans les lipides peut également être possible, notamment dans les huiles alimentaires, les graisses animales ou végétales (23),

- enfin, il peut exister des phénomènes de chélation.

Certains médicaments peuvent former des complexes insolubles avec des constituants de l'alimentation. L'exemple le plus connu est l'interaction de la Tétracycline avec le lait, ce médicament formant un complexe insoluble par liaison avec un ion calcium (3,16,75).

Nous venons de voir que l'alimentation interagit de multiples façons avec le principe actif avant et au moment de son absorption. Mais elle peut également influencer de façon notable les étapes suivantes de la pharmacocinétique.

II. ALIMENTATION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE

Après résorption au travers de la paroi intestinale, le médicament parvient dans la circulation portale et gagne le foie. A ce niveau, certains médicaments subissent, dès leur premier passage, une extraction importante appelée effet de premier passage hépatique (75).

Ainsi beaucoup de médicaments ont une biodisponibilité basse même si leur absorption gastro-intestinale est complète (12,65). Citons comme exemple le Propranolol qui subit lors de ce premier passage hépatique une destruction de près des deux tiers, de sorte que la fraction administrée qui parvient dans la circulation générale ne représente que 36% de la dose initiale (75).

En plus des effets sur l'absorption, la nourriture influence la biodisponibilité des médicaments ayant un effet de premier passage hépatique important (12,65) donc à fort coefficient d'extraction hépatique ; à condition que la concentration du médicament ait atteint une certaine valeur (104). Les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique sont essentiellement des bases lipophiles comme le propranolol, l'amitryptiline ; rarement des acides lipophiles comme l'acide salicylique, la pénicilline ; exception faite des esters de ces acides (acide acétylsalicylique) (65).

L'augmentation du débit sanguin splanchnique explique la diminution de l'effet de premier passage hépatique et par conséquent l'augmentation de la biodisponibilité du médicament (12,26,59,87,97).

Comme nous l'avons déjà vu, la modification du débit sanguin splanchnique dépend du type de repas et peut être évidemment influencée par les maladies hépatiques. D'autre part, il faut noter que l'augmentation de la biodisponibilité du principe actif, secondaire à une modification du débit sanguin splanchnique peut être contrebalancée par une

réduction de l'absorption en raison des multiples interactions aliments-médicaments (59).

D'après MELANDER (65), l'administration répétée de nutriments spécifiques (protéines) ou de contaminants (Benzopyrène) peut influencer l'effet de premier passage hépatique par une induction enzymatique.

Ainsi la nourriture peut exercer un double effet sur l'effet de premier passage hépatique.

MELANDER précise également que la réduction de cet effet de premier passage affecte essentiellement les bases lipophiles métabolisées par hydroxylation, glucuronidation et acétylation comme le propranolol, le labetolol ou l'hydralazine. Par contre, la biodisponibilité des bases lipophiles qui subissent une déalkylation comme l'amitryptiline ou la codéine n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture.

Devant tous ces phénomènes complexes, il est très difficile de prévoir l'importance de la variation de la biodisponibilité d'un médicament à effet de premier passage hépatique important lors de la prise simultanée de nourriture (59). Une complète évaluation de l'influence de la nourriture sur l'effet de premier passage hépatique nécessite des études de biodisponibilité faites avec des repas uniques ou répétés, comportant différentes sortes de nourriture préparées avec des méthodes culinaires différentes (65).

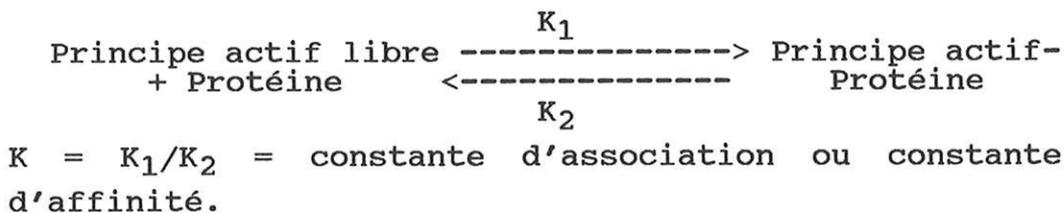
Il est important de noter que cette influence de la nourriture sur l'effet de premier passage hépatique doit surtout être considérée pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (59,63).

III. ALIMENTATION, DISTRIBUTION, ET FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS

III. A. RAPPEL SUR LA RELATION PRINCIPE ACTIF PROTEINES ENDOGENES (1)

Une des fonctions des protéines endogènes est de fixer les médicaments dès qu'ils sont à proximité.

A de rares exceptions près, cette liaison est réversible et suit la loi d'action de masse.



Plus cette constante sera élevée, plus la liaison sera stable.

D'autre part cette liaison ne peut se faire qu'au niveau de sites de fixation ; il peut donc se produire des phénomènes de compétition entre les différents principes actifs qui se fixeront en fonction de leur affinité respective et du nombre de sites disponibles sur la protéine.

Enfin, rappelons que les principes actifs se fixent sur les protéines en fonction de leur degré d'ionisation au pH plasmatique.

III. B. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA DISTRIBUTION ET LA FIXATION PROTÉIQUE

D'après SAULNIER (87), le repas n'entraîne à ce niveau que des modifications mineures. Un repas riche en graisses entraîne une élévation des taux d'acides gras libres à forte affinité pour l'albumine plasmatique. Une mole d'albumine peut fixer deux moles d'acide gras. La diminution possible de la fixation protéique de certains médicaments a été rapportée (amidopyrine). Inversement et sans que la cause en soit connue, la quinidine et le diazepam seraient plus fortement liés aux protéines plasmatiques après un repas riche en lipides.

GAYTE-SORBIER (27) dit qu'au niveau de la distribution dans l'organisme, c'est essentiellement le rapport fraction libre du médicament (seule active) sur fraction liée aux protéines plasmatiques qui peut être perturbé par l'apport alimentaire. Le pH plasmatique intervient sur ce rapport. Or l'ensemble du régime alimentaire détermine l'acidité ou l'alcalinité du milieu et joue de ce fait un rôle dans

la distribution du médicament. De faibles variations du pH plasmatique altèrent la fixation du principe actif sur la protéine plasmatique.

IV. ALIMENTATION, METABOLISME ET ELIMINATION DES MEDICAMENTS

IV. A. MODIFICATIONS METABOLIQUES EN FONCTION DU TYPE D'ALIMENTATION

Les aliments peuvent modifier directement le niveau d'activité des enzymes et des systèmes microsomaux oxydatifs intestinaux et hépatiques responsables de la dégradation et de la transformation des médicaments (16,27,92).

Ces modifications dépendent de la nature des aliments mais également du mode de cuisson. Voici quelques exemples pour illustrer ces constatations :

- un régime riche en protéines et pauvre en hydrates de carbone peut augmenter l'activité du cytochrome P450 et de la cytochrome P450 réductase, et ainsi favoriser la dégradation hépatique de certains médicaments comme la théophylline ou les barbituriques (24,87,92).

- une teneur en lipides trop forte ou trop basse peut diminuer l'efficacité du système microsomial hépatique. Une carence lipidique entraîne en particulier une diminution du taux de phosphatidylcholine et de l'activité du cytochrome

P450 (87). Ces constatations ne sont pas d'un intérêt clinique primordial mais doivent cependant inciter à la prudence chez les sujets soumis à un régime très déséquilibré (populations sous-alimentées, végétaliens...) (87). Un régime alimentaire normalement équilibré quantitativement et qualitativement paraît nécessaire pour un fonctionnement optimum. (24)

- certains végétaux comme les choux, navets épinards, brocolis...contiennent des dérivés indoliques susceptibles de stimuler l'activité des enzymes hépatiques responsables des phénomènes d'hydroxylation, oxydation et glucuroconjugaison (87,88,92). Ces phénomènes sont responsables de modifications pharmacologiques de médicaments comme les antivitamines K, le paracétamol, la phénacétine (87,92).

- plusieurs études ont été faites sur les viandes cuites au "feu de bois" (12,16,27,87,92), de tels aliments peuvent contenir de fortes quantités de benzopyrène et d'autres hydrocarbures polycycliques. Ces composés stimulent l'activité de nombreux enzymes situés dans le tractus gastro-intestinal et au niveau hépatique. Ceci rejoint les modifications liées au tabagisme.

- en ce qui concerne l'alcool, il a des effets variables ; en effet la prise massive et isolée d'alcool inhibe le cytochrome P450, alors que son usage excessif et prolongé augmente l'activité du système microsomial (92).

- à noter que le jeûne modifie le métabolisme de nombreux médicaments comme le phénobarbital par inhibition de son métabolisme ou le méprobamate et les sulfamides dont le métabolisme est augmenté (87).

IV. B. MODIFICATIONS DE L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS

Lors de l'excrétion biliaire ou rénale l'alimentation peut perturber l'élimination des métabolites soit par un phénomène compétitif, soit par accélération du processus physiologique, soit par altération directe au niveau du foie et du rein. L'action résultante pourra être favorable (maintien d'un taux plasmatique de principe actif efficace, élimination plus rapide de métabolites toxiques) ou défavorable (27).

Nous allons voir plus en détail les modifications observées au niveau de l'excrétion rénale des médicaments.

Les modifications de l'élimination rénale des médicaments sont essentiellement dues à 2 phénomènes :

- une modification du pH urinaire,
- une modification de la clairance rénale.

IV. B.1. Modification du pH urinaire (87,104)

Nous savons que le pH urinaire peut influencer la vitesse d'élimination et de réabsorption tubulaire de nombreux médicaments acides ou bases faibles par modification de leur degré d'ionisation. Il en résulte une activité prolongée pour un acide faible dans une urine acide, le même phénomène

s'observant pour un médicament basique dans une urine alcaline.

Le pH urinaire s'élève dans les heures qui suivent le repas. Certains aliments sont considérés comme "acidifiants" et d'autres comme "alcalinisants". Parmi les aliments alcalinisant l'urine, on peut citer les végétaux y compris les fruits frais en raison de la présence de bicarbonates, de citrates (la consommation de 200gr de fraises ou d'un jus de citron correspond à la prise de 2gr de bicarbonate de sodium) (87). Les laitages sont également alcalinisants.

Par contre aliments protéiques et lipidiques de même que trois fruits (myrtilles, prunes, pruneaux) sont acidifiants. Mais il faut reconnaître que ces aliments ne sont pas capables à eux seuls de modifier de façon sensible le pH urinaire. Ils peuvent toutefois potentialiser d'autres facteurs en particulier médicamenteux, susceptibles de modifier le pH urinaire.

IV. B.2. Modification de la clairance rénale

L'influence de la nutrition sur l'excrétion rénale des médicaments se situe au niveau glomérulaire mais également au niveau tubulaire (104). C'est surtout la teneur en protéines du régime alimentaire qui joue un rôle. En effet une réduction de la teneur en protéines entraîne une baisse du débit sanguin rénal et de la clairance de la créatinine (87).

L'excrétion de médicaments qui sont principalement éliminés par filtration glomérulaire

comme la Gentamycine peut être modifiée par le repas (104) (l'excrétion de la Gentamycine diminuerait de 50% après l'ingestion de 90gr de protéines).

L'élimination rénale de l'oxypurinol, le principal métabolite de l'allopurinol est déterminée par un processus tubulaire. Une alimentation riche en protéines influence également la clairance rénale et la demi-vie de l'oxypurinol. WALTER SACK (104) a montré que c'étaient en fait les purines contenues dans les protéines animales qui entraînaient ces modifications. En effet l'expérience refaite avec un apport protéique sans purines ne montrait pas de diminution de la demi-vie.

En dehors de l'oxypurinol, de nombreux médicaments sont excrétés par les systèmes de transport tubulaire qui sont au nombre de deux :

- l'un pour les acides organiques comme la pénicilline,

- l'autre pour les bases organiques comme la quinine, les ammoniums quaternaires.

Ces transporteurs ont une capacité limitée et ne sont pas spécifiques d'où possibilité de compétition à ce niveau.

CHAPITRE II : INFLUENCE DE LA BOISSON SUR LA PHARMACOCINETIQUE, L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS

I. INFLUENCE DE L'EAU

L'eau est la boisson accompagnant le plus souvent la prise de médicaments par voie orale. Elle est évidemment conseillée à condition que son volume soit approprié.

En effet la quantité d'eau ingérée, de même que la position du sujet, influencent significativement la vitesse de transit oesophagien des médicaments. Ainsi l'absorption de 60 ml d'eau en position debout permet le passage des médicaments dans l'estomac en 5 secondes. Ce temps est porté à 10 secondes si le volume liquidien ingéré n'est que de 15 ml. (87)

L'ingestion de médicaments avec une petite quantité (25 ml) ou une grande quantité (500 ml) d'eau peut être inappropriée pour l'obtention d'une absorption rapide; l'ingestion avec 100 à 250 ml d'eau semble préférable. (103)

Quoiqu'il en soit, l'absorption d'eau permet une accélération du transit des médicaments

vers le duodénum permettant une action plus rapide voire même une augmentation de biodisponibilité en raison d'une meilleure désagrégation de la forme galénique et d'une amélioration de la dissolution des principes actifs. (87,88)

Par contre, l'ingestion de médicaments contenant des principes actifs irritants, avec un faible volume d'eau et en position couchée, peut avoir des retentissements importants au niveau oesophagien: ulcérations voire perforations oesophagiennes. (87,88)

La forme galénique joue également un rôle dans l'apparition d'irritations oesophagiennes: ce sont les gélules qui posent le plus de problèmes car elles adhèrent à la paroi oesophagienne et sont parfois mal entraînées par la boisson en raison de leur légèreté et de leur tendance à flotter sur l'eau. Il faut également savoir que les petits comprimés sont mieux avalés que les gros, et les gros comprimés de forme ovale mieux que les gros comprimés de forme ronde.

D'autre part, l'eau est un complément indispensable à certaines thérapeutiques, par exemple en cas de goutte ou d'infection urinaire.

Certains médicaments nécessitent également la prise de boisson abondante pour en limiter les effets secondaires, en accélérant leur élimination; on peut citer le cyclophosphamide, les sulfamides à longue durée d'action, le lithium, l'acide tiénilique, le triamtérène. (87)

II. INFLUENCE DU LAIT

Le lait sert fréquemment de véhicule pour l'administration des médicaments, en particulier chez les enfants et les nourrissons (dans le biberon) mais aussi chez les adultes pour les médicaments pris au moment du petit déjeuner. Or cette prise concomitante de lait n'est pas sans effet sur bon nombre de principes actifs.

Nous savons que le lait peut améliorer la tolérance digestive de certains médicaments en raison de son pH élevé. (87,88)

Mais il peut également, de même que tous les produits laitiers, réduire la résorption de certains médicaments, et ceci par plusieurs mécanismes:

- par ralentissement de l'évacuation gastrique, (3)

- par complexation, insolubilisation, adsorption, (3,87,88)

L'exemple le plus connu concerne les tétracyclines dont la résorption est sensiblement diminuée par formation de chélates entre le principe actif et le calcium du lait. Des phénomènes comparables s'observent avec l'aténolol, les sels de fer ou le fluorure de sodium.

On peut également parler de la forte teneur en lipides du lait qui peut retarder la diffusion des molécules à haut coefficient de partage huile/eau. Signalons aussi qu'un régime lacté trop exclusif conduit au ralentissement de la cicatrisation d'un ulcère duodénal chez l'ulcéreux traité par cimétidine. Il s'agit soit d'une interaction lait-cimétidine, soit d'une stimulation par le lait de la sécrétion acide.

III. INFLUENCE DU CAFE ET DES BOISSONS CONTENANT DE LA CAFEINE

La caféine, présente dans le café, le thé, le cacao, le coca-cola et de nombreuses boissons sans alcool, est susceptible de modifier la pharmacocinétique ou l'activité de certains médicaments.

En voici quelques exemples:

- la caféine accroît la solubilité et la résorption de quelques principes actifs comme l'ergotamine,

- à l'inverse, le mélange de certains neuroleptiques directement au café et au thé, entraîne la formation de précipités insolubles,

- l'absorption de fer est diminuée par l'ingestion concomitante de café ou de thé. Ceci

est probablement du à la chélation du fer par le tanin, (103)

- la caféine potentialise l'activité de certains antalgiques (aspirine, paracétamol...), (89)

- l'ingestion de café stimule la sécrétion acide gastrique et nous savons que l'augmentation de l'acidité gastrique peut compromettre la stabilité des principes actifs sensibles au pH gastrique.

IV. INFLUENCE DES JUS DE FRUITS

Les médicaments sont souvent mélangés à des jus de fruits de manière à masquer un goût parfois déplaisant. (36)

Or l'acidité importante de ces boissons peut conduire à des modifications pharmacocinétiques ou pharmacologiques des médicaments.

Voici à titre indicatif le pH approximatif de certains jus de fruits:

CERISE	3,4-3,6
CIDRE	2,9-3,3
RAISIN	2,9-3,4
CITRON	2,2-2,6
POMME	3,4-3,7
PRUNE	3,7-4,3
TOMATE	3,9-4,4
ORANGE	2,4-2,7

Les boissons acides sont susceptibles:

- d'augmenter la solubilité de certains principes actifs solubles à pH acide et par conséquent faciliter leur absorption, (36,87)

- de provoquer une alcalinisation des urines (s'ils sont consommés en grande quantité) entraînant une diminution de l'élimination des médicaments à caractère basique. (87)

Il faut donc rappeler que la plupart des antibiotiques, labiles en milieu acide, ne doivent pas être mélangés, ni rester trop longtemps en contact avec des boissons acides. (36)

V. INFLUENCE DES BOISSONS GAZEUSES, DES SODAS ET DU "PASTIS SANS ALCOOL"

Les modifications de pharmacocinétique des médicaments que l'on peut rencontrer avec ces différentes boissons sont:

- une accélération de la vidange gastrique par stimulation des mouvements péristaltiques,

- la possibilité de formation de chélates avec certains antibiotiques comme la

clindamycine ou la lyncomycine avec réduction de leur biodisponibilité,

- la destruction partielle ou prématurée de certains principes actifs (valproate de sodium = DEPAKINE*) ou de formes galéniques particulières (capsules de NETUX*) par la présence de gaz dans ces boissons.

D'autre part la teneur en sodium n'est pas à négliger lors de certaines thérapeutiques nécessitant un contrôle des apports sodés. Voici comme illustration les teneurs en sodium de quelques boissons:

- VICHY-CELESTINS	1300 mg/l de Na
- VICHY-ST-YORRE	1800 mg/l de Na
- BADOIT	130 mg/l de Na
- COLA	50 mg/l de Na
- CANADA-DRY	150 mg/l de Na
- SCHWEPPEES ou LEMON TONIC	220 mg/l de Na

Par ailleurs les boissons à base de cola contiennent de la caféine et peuvent influencer la pharmacocinétique comme le thé ou le café. Aiache (3) parle d'une étude qui aurait démontré que le coca-cola était capable d'augmenter la vitesse d'absorption de certains principes actifs comme la minocycline.

A noter également que toutes ces boissons sont relativement acides et peuvent avoir sur les médicaments les mêmes actions que les jus de fruits.

Enfin la glycyrrhizine contenue dans les "pastis sans alcool" (1,1 g/l) peut conduire à des manifestations sévères d'HTA maligne associée à une hypokaliémie.(87)

VI. INFLUENCE DE L'ALCOOL

Les interactions entre les médicaments et l'alcool occupent une place de toute première importance en raison des habitudes alimentaires ou socioculturelles d'un grand nombre d'individus.(87)

Nous ne considérerons ici que l'influence de l'alcool sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments.

VI .A. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR LA RESORPTION DES MEDICAMENTS

L'absorption d'alcool entraîne un spasme pylorique et de ce fait un retard de la vidange gastrique. On observe alors une diminution de la vitesse de résorption et de la biodisponibilité de certains médicaments.

A l'inverse certains principes actifs présentent une biodisponibilité accrue car l'alcool augmente la sécrétion gastrique et de ce fait la

solubilisation des molécules; il augmente également le débit sanguin intestinal.(103)

D'autre part l'alcool peut induire une irritation gastrointestinale; le passage systémique des substances habituellement peu ou non résorbées est alors augmenté.

VI. B. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR LA DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

L'alcoolisme chronique entraîne une hypoalbuminémie. Toutes les molécules liées aux protéines et notamment à l'albumine vont voir leur fraction libre augmenter; leur volume de distribution et leur activité biologique seront plus importants.

L'alcoolisme chronique modifie la perméabilité membranaire et peut favoriser la diffusion de principes actifs en particulier dans le SNC.

Cette augmentation de diffusion est facilitée par l'augmentation de débit cardiaque faisant suite à la prise d'alcool, la vitesse de perfusion tissulaire étant ainsi majorée.

VI. C. INFLUENCE DE L'ALCOOL AU NIVEAU DU METABOLISME DES MEDICAMENTS

L'alcool ingéré est presque entièrement métabolisé et se trouve dans un premier temps oxydé en acétaldéhyde. Trois systèmes interviennent:

- la voie de l'ADH,
- la voie de la catalase,
- le système M.E.O.S. (10 à 20% du métabolisme) utilisant le cytochrome P₄₅₀, de l'O₂ et du NADPH; ce système assure également le métabolisme de nombreux médicaments.

L'alcoolisation aiguë exerce un effet inhibiteur par simple compétition vis à vis de la liaison cytochrome P₄₅₀. Le métabolisme de certains médicaments s'en trouve réduit.

L'alcoolisation chronique est à l'inverse responsable d'induction enzymatique et d'accélération du métabolisme des médicaments.

Il faut noter que l'administration continue d'alcool provoque une certaine adaptation de l'organisme et une augmentation du contenu intramicrosomial en cytochrome P₄₅₀ nécessaire au catabolisme de l'alcool, touchant également le métabolisme des médicaments. Ainsi dans le cas des bêta-bloquants, seuls les dérivés fortement métabolisés comme le propranolol sont touchés; l'atenolol et le sotalol peu métabolisés conservent leur pleine activité.

D'autre part l'alcool est lui-même métabolisé en acétate, cofacteur d'acétylation d'un grand nombre de médicaments ; aussi, l'augmentation d'acétate dans l'organisme favorise l'acétylation de divers médicaments et semble même convertir les individus acétyleurs lents en rapides.

VI. D. INFLUENCE DE L'ALCOOL SUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS

L'absorption aiguë d'alcool peut inhiber la sécrétion de l'hormone antidiurétique et augmenter ainsi l'élimination rénale des médicaments.

A l'inverse l'alcoolisme chronique peut réduire l'élimination des médicaments par rétention d'eau.

Donc en règle générale, des ajustements de posologie et une surveillance accrue sont nécessaires chez l'alcoolique chronique, bien que l'effet inducteur ne soit pas aisé à prévoir.

On peut dire que l'alcool est le plus souvent responsable d'une augmentation d'activité ou de toxicité des médicaments.

Ainsi en ce qui concerne les hypotenseurs et vasodilatateurs, l'alcool par son action vasodilatatrice majeure la baisse tensionnelle et favorise la survenue d'hypotension orthostatique.

CHAPITRE III : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES MEDICAMENTS SELON LEUR FORME GALENIQUE

Le rôle exercé par les aliments sur l'absorption des médicaments dépend aussi de la forme galénique administrée.(26)

En effet, les études portant sur l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des médicaments ont conduit à des résultats dissemblables, selon que les formes utilisées étaient des formes solides ou liquides, des formes à libération immédiate, des formes gastrorésistantes, des formes à libération progressive.

I. LES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES

Les différentes formes galéniques utilisées actuellement par la voie orale, en allant de la forme la plus rapidement disponible à la forme la moins rapidement disponible, sont les suivantes:

- émulsion,
- suspension
- capsule de gélatine tendre,

- capsule de gélatine dure,
- comprimé,
- comprimé dragéifié,
- comprimé dragéifié à désintégration intestinale,
- formule à libération contrôlée.(10)

Lorsqu'on veut une absorption rapide du médicament, la solution aqueuse est la forme orale la meilleure.

Les médicaments en suspension sont prêts à être absorbés du fait de la grande surface disponible des particules solides dispersées.

L'absorption des poudres est fonction de leur incorporation dans des formes plus ou moins compactes:

- les capsules de gélatine dure ont été longtemps utilisées mais l'expérience a montré une dissolution aléatoire et une disponibilité imprévisible,

- les capsules de gélatine tendre se sont montrées beaucoup plus efficaces.

Le comprimé est la forme la plus utilisée mais la surface du principe actif est très diminuée du fait de la compression des particules. Le comprimé offre peu de surface à la dissolution; il doit se désintégrer complètement lorsqu'il est en contact avec les liquides gastriques. S'il ne se désintègre pas suffisamment, son principe actif sera lentement

disponible et les profils des courbes de concentrations plasmatiques seront différents.

La solubilité du médicament est fonction de plusieurs facteurs:

- de la structure cristalline ou amorphe,
- du degré d'hydratation,
- du degré de salification,
- du degré d'ionisation,
- des matériaux composant (diluants, excipients, lubrifiants, surfactants, enrobage, agents colorants...),
- du degré de compression.

Plus la surface de contact avec le solvant est grande, plus rapide est la dissolution. Par conséquent la taille des particules influence beaucoup la solubilisation: plus petites sont les particules, plus rapide est la dissolution. Ceci est très important pour les médicaments à solubilité aqueuse faible comme la digoxine ou la spironolactone.

Parfois, une rapide dissolution n'est pas souhaitable notamment pour les substances irritantes.

Les gommes naturelles ou synthétiques sont souvent utilisées comme liant; elles forment une solution visqueuse dans l'estomac et peuvent alors ralentir la dissolution, en retardant la désintégration, par formation d'une couche de mucilage autour des particules de principe actif.

Les comprimés à délitement intestinal semblent relarguer le principe actif d'une manière anarchique. Ce phénomène serait dû à la faible désintégration de l'enrobage; dans certains cas, le comprimé traverserait intact le tractus digestif.

II. FORMES GALENIQUES, ALIMENTATION ET TRANSIT INTESTINAL

Le comprimé est la forme sous laquelle se trouve le plus fréquemment le médicament. L'absorption du médicament va alors dépendre du devenir de ce comprimé le long du tractus digestif.(10)

II. A. DANS L'OESOPHAGE

Il a été démontré, par une étude systématique, une relation entre transit oesophagien, taille, forme et consistance du comprimé ingéré.

Un comprimé peut rester longtemps bloqué dans l'oesophage sans même que le sujet l'ayant ingéré puisse s'en rendre compte par une gêne quelconque.

Enfin il faut rappeler que lors de la prise de boisson isolée, le transit oesophagien dure trente secondes au maximum. Le fait d'avaler un comprimé en position allongée, augmente le temps de

transit oesophagien. Il est donc recommandé d'ingérer les comprimés en position debout avec au moins 100 ml d'eau.

En ce qui concerne les formes perlinguales, elles sont dégluties plus rapidement lors d'afflux important de salive comme celui provoqué par le repas, et sont donc à prendre de préférence à jeun.(26)

II. B. DANS L'ESTOMAC

II. B.1. Les solutions et les suspensions

Elles vont se mélanger aux sécrétions gastriques. Quelquefois, les principes actifs peuvent précipiter en fines particules très solubles.

A noter que les suspensions se mélangent particulièrement avec le mucus gélatineux, ce qui pourrait retarder la libération du principe actif.(3)

II. B.2. Les capsules de gélatine

Avalées avec de l'eau, elles seront hydratées et détruites par le suc gastrique. La surface de gélatine va se rider et la capsule va s'ouvrir par dissolution des deux extrémités arrondies, libérant ainsi le contenu en fonction de son état physique (particules libres ou agglomérats).(3)

II. B.3. Les comprimés à délitement gastrique

Concernant ces comprimés, tout dépend si le médicament est ingéré à jeun ou non.(10)

- à jeun : l'évacuation du médicament dans le duodénum dépend du délitement. Le comprimé va absorber l'eau du contenu gastrique, va gonfler, se désintégrer en granulés, qui à leur tour vont se désagréger pour libérer le principe actif.

Si le délitement est très rapide, le médicament est rapidement évacué avec l'eau de boisson. Le principe actif gagne donc le site d'action rapidement.

Si le délitement n'est pas complet, le reste de médicament ne pourra quitter l'estomac que lors de la prise d'une autre boisson ou d'un repas, ou à la faveur d'une contraction de l'estomac en période interdigestive, d'où absorption et biodisponibilité retardées.

- au cours d'un repas : le médicament, contenu dans le comprimé, quitte l'estomac peu à peu avec l'eau du repas et les sécrétions gastriques s'il est hydrosoluble; avec les lipides s'il est liposoluble.

Même si le principe actif est absorbé rapidement dans l'intestin, les concentrations sont plus faibles, et le temps de concentration maximum est beaucoup plus tardif qu'à jeun.

A noter que la prise de médicaments, 2 à 3 heures après la fin de l'ingestion des repas n'échappe pas aux lois précédentes. A ce moment la phase gastrique de la digestion n'est pas terminée, et le médicament ingéré suit le sort des aliments encore présents dans l'estomac.

II. B.4. Les comprimés gastro-résistants et les comprimés à libération progressive

La taille de ces formes pharmaceutiques, non désintégrées en milieu gastrique, intervient dans le franchissement de l'obstacle pylorique. C'est pourquoi les transits de ces formes pharmaceutiques seront très dépendants de la vitesse de la vidange gastrique. Après un repas celle-ci peut durer des heures et est très variable selon les constituants de l'alimentation, le volume du bol alimentaire et les individus.

L'évacuation des solides de l'estomac se fait selon leur taille; les plus petites particules sont évacuées en premier, les plus grosses plus tard.

On comprend dès lors que l'influence des repas se fera plus particulièrement sentir quand il s'agira d'évacuer des comprimés d'une taille supérieure à 5 mm. Ainsi les comprimés gastro-résistants, de même que les comprimés à matrice, c'est-à-dire, libérant le principe actif par diffusion ou érosion à partir d'un support non désagrégué lors de son passage gastrique ou de son transit ultérieur, présentent une très grande sensibilité à la prise concomitante de nourriture.

A l'opposé, les formes à libération progressive, constituées d'une certaine de microgranules ou de particules enrobées, vont se disperser de façon statistique et franchir le pyllore, quelque soit l'état de déplétion ou de réplétion de l'estomac. Elles représentent donc une forme galénique plus sûre dans sa moindre dépendance aux conditions extérieures.

Tout ceci doit être pris en compte, d'autant plus que la persistance de taux plasmatiques constants à un certain niveau de la substance médicamenteuse, est nécessaire pour obtenir un effet préventif ou curatif.

Toutefois, et c'est le cas de certains groupes de produits comme les antalgiques et les anti-inflammatoires, l'amélioration de la tolérance apportée par la prise per-prandiale, peut être plus importante que l'atteinte des concentrations élevées dans un délai rapide.

Enfin, lors de la mise au point de formes pharmaceutiques gastro-résistantes ou à libération prolongée, il peut être utile de tenir compte de ces diverses influences.(12)

ALIMENTATION

ET

PRESSION

ARTERIELLE



Le traitement médical de l'hypertension artérielle essentielle était purement diététique jusqu'en 1948.

Puis les traitements médicamenteux sont apparus et leur nombre a augmenté significativement ces vingt dernières années. Mais les traitements non médicamenteux n'en restent pas moins utiles à connaître, tantôt pour réduire la posologie ou le nombre des médicaments antihypertenseurs, tantôt pour guider et satisfaire certains patients porteurs d'une HTA limite.

On peut dire que ces traitements non médicamenteux de l'HTA n'entrent en concurrence avec la prescription d'antihypertenseurs que dans les hypertensions moyennes et dans quelques cas particuliers comme l'HTA des personnes âgées.

Ces traitements regroupent :

- la perte de poids,
- la restriction sodée,
- la supplémentation en K, Ca et Mg,
- mais aussi l'exercice physique, la relaxation et l'utilisation modérée d'alcool (39).

Nous allons dans ce chapitre nous intéresser plus particulièrement aux traitements en rapport avec l'alimentation. Nous pouvons déjà dire que l'utilisation de ces traitements et leur observance sont difficiles à mettre en oeuvre.

D'après KAPLAN (39), il semble pourtant qu'ils peuvent fournir assez d'effets antihypertenseurs pour baisser la pression artérielle de patients présentant une HTA moyenne, évitant ou retardant l'utilisation de médicaments antihypertenseurs. Mais il n'est pas prouvé que ces traitements réduisent les risques de l'HTA.

Il semble néanmoins, qu'un régime approprié soit reconnu chez tout patient atteint d'HTA.

Mais malheureusement il n'est pas toujours aisé de changer ses habitudes alimentaires (105).

I. INFLUENCE DE LA PERTE DE POIDS SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Quand une personne prend du poids, sa pression artérielle en général, augmente.

D'autre part, la fréquence de l'HTA est deux fois plus importante chez les gens obèses que chez les non obèses.

A partir de ces constatations, plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la perte de poids sur la pression artérielle.

La pression artérielle d'un sujet diminue lorsque son poids diminue (39,106).

D'après WEINSER (106), cet effet ne serait pas dû à la restriction calorique donc au changement de régime, mais serait bien le résultat de la réduction de la masse corporelle.

La baisse de poids entraînerait une modification du volume plasmatique et de la fréquence cardiaque apportant au ventricule gauche un double bénéfice par réduction de la précharge et de la post-charge (39,106).

D'autre part, la baisse de poids diminuerait l'activité rénine plasmatique (106). Toutes ces modifications ont évidemment une répercussion sur la pression artérielle.

Par ailleurs, les patients hypertendus semblent être sensibles de façon variable aux traitements antihypertenseurs. Dans l'étude de MODAN (68), 3 à 13% des patients selon les séries présentaient une HTA réfractaire.

Beaucoup de facteurs seraient impliqués dans cette résistance mais ce n'est que très récemment que l'obésité a été retenue comme facteur potentiel. En effet cette corrélation n'est pas définitivement établie.

Obésité, intolérance au glucose et HTA sont étroitement corrélées. Et ces trois facteurs seraient liés à un hyperinsulinisme, reflet d'une insulino-résistance.

Or cette insulino-résistance pourrait jouer un rôle dans l'étiologie de l'HTA essentielle (68). Ces observations récentes montrent également l'intérêt de la perte de poids chez tout patient obèse hypertendu.

Malheureusement, la perte de poids bien qu'aisée à obtenir persiste rarement. Pourtant de petites pertes de poids semblent abaisser significativement la pression artérielle. Ceci devrait sembler suffisant pour motiver les patients hypertendus présentant un excès pondéral, à suivre un régime.

Mais il faudrait également avoir la possibilité de réduire les besoins énergétiques des patients obèses après qu'ils aient perdu du poids (39).

II. INFLUENCE DU SODIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Pratiquement toutes les études faites à ce sujet ont montré qu'une prise modérée de sodium pouvait diminuer la pression artérielle des sujets hypertendus.

Récemment, il a été démontré que la restriction sodée avait non seulement une action sur l'HTA sévère mais également sur l'HTA moyenne.

Une étude australienne récente (4) a observé l'évolution de la pression artérielle chez une centaine de sujets, porteurs d'une HTA moyenne non traitée, et soumis à une restriction sodée modérée.

La moyenne d'âge de ces sujets comportant une majorité d'hommes était de 58,4 ans. La moyenne de la pression diastolique initiale se situait entre 90 et 100 mmHg.

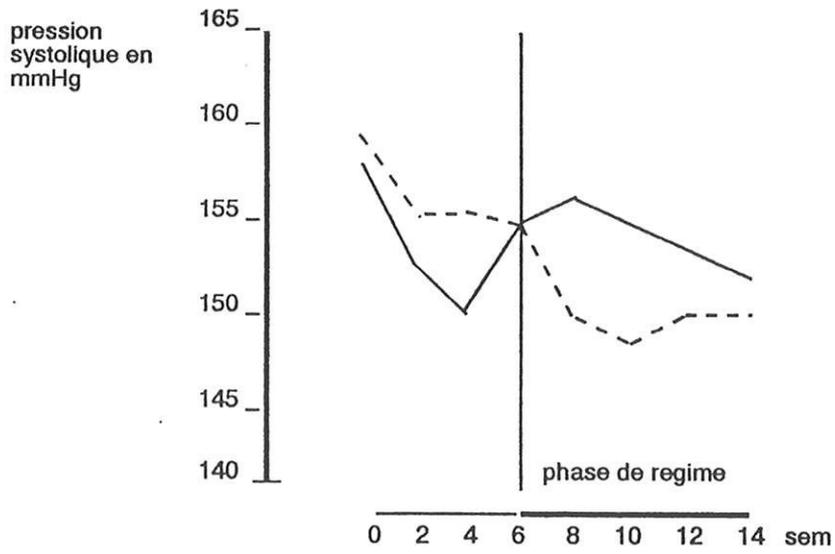
Ces patients ont été divisés en deux groupes :

- un groupe de 53 sujets soumis à une restriction sodée de 80 mmol de Na/j et devant prendre 8 cp placebo/j,

- un groupe de 55 sujets soumis également à 80 mmol de Na/j mais devant prendre 8 cp de chlorure de Na (10 mmol/cp).

Ces régimes ont été suivis pendant 8 semaines.

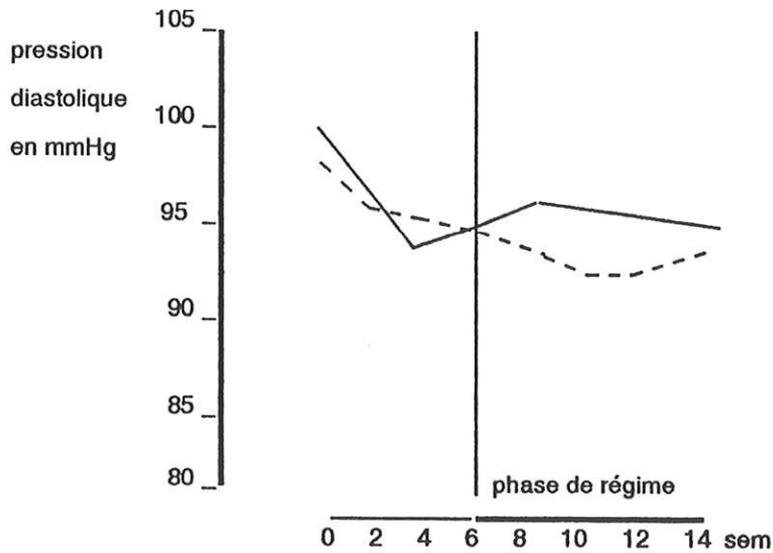
Nous allons voir maintenant le résultat de ces régimes sur la pression artérielle systolique et diastolique, sur l'excrétion urinaire du sodium et du potassium.



- Pressions artérielles systoliques moyennes -

— groupe soumis à une restriction sodée

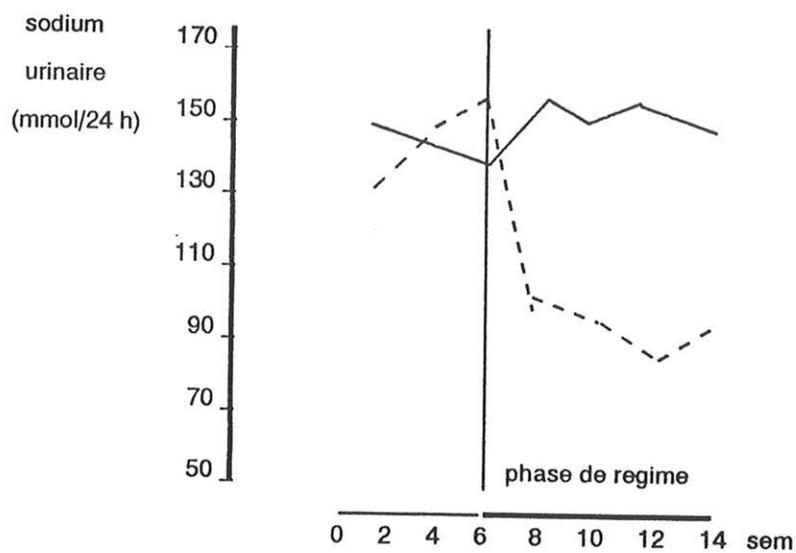
- - - groupe soumis au régime normosodé



- Pressions artérielles diastoliques moyennes -

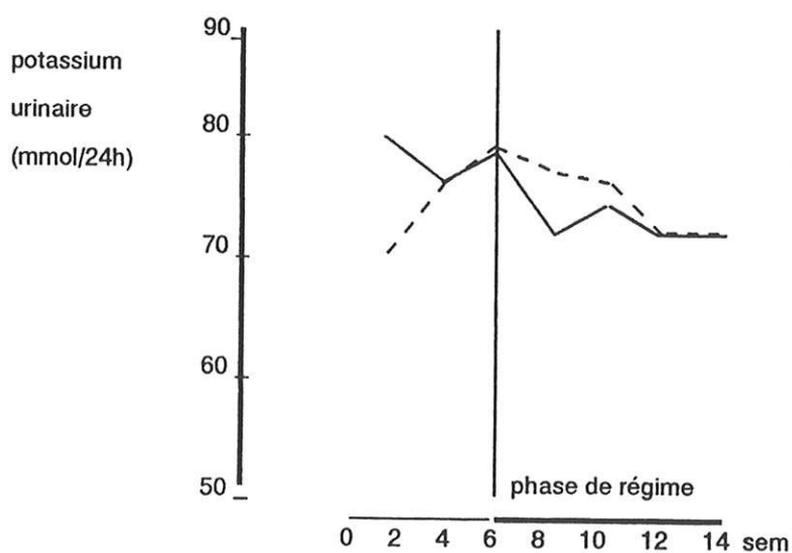
La pression artérielle systolique a été en moyenne, diminuée de 6,1 mmHg dans le groupe soumis à

une restriction sodée contre 0,6 dans l'autre groupe. La pression artérielle diastolique a également baissé en moyenne, de 3,7 mmHg dans le groupe soumis à la restriction sodée contre 0,9 mmHg dans l'autre groupe.



- Excrétion urinaire de sodium -

— groupe soumis à une restriction sodée
 - - - - groupe soumis au régime normosodé



- Excrétion urinaire de potassium -

Le sodium urinaire a chuté significativement dans le groupe soumis à une

restriction sodée. Par contre, le potassium urinaire n'a pas été modifié.

Dans cette étude, il a été également observé que l'action de la restriction sodée était plus importante sur la pression systolique, et que cette action était directement liée à l'âge et à la valeur de la tension artérielle initiale.

Tout récemment, M.R. LAW (48) reprenant des études faites sur 24 communautés différentes à travers le monde, arrive aux mêmes conclusions : la différence de pression artérielle observée avec la restriction sodée est d'autant plus importante que l'individu est âgé et que la valeur de sa tension artérielle initiale est élevée. Ainsi pour des individus âgés de 20 à 29 ans, une restriction sodée à 100 mmol/24 h entraîne une diminution de la pression systolique de 5 mmHg en moyenne contre 10 mmHg, chez des individus âgés de 60 à 69 ans. A cet âge là, cette différence de pression artérielle varie de 6 mmHg pour les pressions artérielles initiales situées au 5ème percentile, à 15 mmHg pour celles situées au 95ème percentile.

LAW a également observé que les populations des pays en voie de développement présentaient des pressions artérielles plus basses que celles des pays développés. L'apport alimentaire en sodium mais également le poids corporel, l'exercice physique, la consommation d'alcool, l'apport alimentaire en potassium et en calcium, le stress diffèrent selon ces deux types de population.

Il a été également observé que, dans les pays orientaux comme la Chine ou le Japon, où la consommation de sel est très importante, il existait une relation entre apport sodé et pression artérielle, indépendante de l'âge, de l'indice de Quetelet, de la fréquence cardiaque et des autres cations.(42)

Par ailleurs, les différentes études ont montré une apparente hétérogénéité dans les réponses individuelles à la restriction sodée, d'où la notion de groupe "répondeur" et de groupe "non répondeur" (4,39).

Cette hétérogénéité semble également être en rapport avec l'âge, la pression artérielle initiale mais aussi avec le niveau d'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (13,39).

Il n'y a pas longtemps encore, on pensait que les problèmes observés avec le chlorure de sodium étaient dûs au ion sodium. Or, on s'est rendu compte que le sodium apporté sous forme de bicarbonate ou d'ascorbate n'augmentait pas la pression artérielle contrairement au sodium apporté sous forme de chlorure de sodium (39). Ce mécanisme peut être expliqué par le fait que le sodium absorbé ou excrété et qui régule le volume extracellulaire est sous forme de chlorure de sodium (11).

En pratique, une restriction sodée modérée doit être conseillée à tout hypertendu. La mise sur le marché d'aliments à teneur en sodium réduite, mais également le fait de ne pas ajouter de sel à table ou mieux à la cuisson permettent une réduction d'apport en sodium satisfaisante. De plus, il semble que le

goût pour le sel diminue après trois mois de régime ; la restriction sodée est donc plus acceptable avec le temps.

A noter qu'une réduction d'apport en sodium de l'ordre de 50 mmol/j stimule le système nerveux sympathique, limitant ainsi les effets hypotenseurs. De toutes façons, un tel régime est difficilement acceptable par les patients (39).

Il semblerait également qu'une réduction d'apport en sodium débutée tôt dans la vie préviendrait ou retarderait l'apparition de l'HTA (39). Même si cela est faux, il faut encourager les personnes hypertendues à réduire leur apport alimentaire en sodium, d'autant plus que la restriction sodée semble augmenter l'efficacité des traitements antihypertenseurs (105).

D'après l'étude de Ram (76), si un diurétique est utilisé pour traiter une hypertension, une restriction modérée en sodium associée à une prise matinale de diurétique offre la possibilité d'une thérapeutique efficace et sans risque pour beaucoup de patients.

Avant de quitter de chapitre sur les relations entre sodium et pression artérielle, nous allons parlé de l'étude du Dr ROCCHINI (82) qui a observé l'effet de la perte de poids sur la sensibilité de la pression artérielle au sodium chez des adolescents obèses.

Cette étude a porté sur la mesure de la pression artérielle chez 60 adolescents obèses et 18 non obèses soumis successivement à un régime salé (>250 mmol de Na/j) et à un régime "sans sel" (<30 mmol/j). Le passage du régime salé au régime "sans sel" a entraîné chez les obèses, une modification significative de la pression artérielle, non observée chez les non obèses.

ROCCHINI a observé également que les variables les plus prédictives de la sensibilité de la pression artérielle à la teneur en sel du régime étaient :

- l'insulinémie à jeun,
- l'aldostéronémie pendant la période du régime sans sel,
- la noradrénaline plasmatique pendant la période du régime salé,
- le pourcentage de masse grasse.

Ces résultats avancent l'hypothèse que la tension artérielle des adolescents obèses est sensible à la prise de sodium et que cette sensibilité est due à l'effet combiné d'un hyperinsulinisme, d'un hyperaldostéronisme et d'une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique retrouvés chez ces obèses.

D'autre part, dans cette étude, 51 des adolescents obèses ont été soumis à une restriction d'apport calorique. Après un tel régime, 36 d'entre eux qui avaient perdu plus d'un kg avaient réduit également leur "sensibilité au sodium".

Si la perte de poids élimine la sensibilité de la pression artérielle au sodium, ceci peut expliquer en partie pourquoi la restriction sodée dans le traitement de l'HTA peut être contreversée.

D'autre part, ROCCHINI a trouvé, comme d'autres auteurs, que la perte de poids était associée à une baisse, voire à une normalisation de la pression artérielle, même si les sujets n'avaient pas atteint leur poids idéal. Bien qu'il ne sache pas pourquoi la tension artérielle se normalise avant la complète correction de l'obésité, il pense que ce processus est corrélé à une baisse de la sensibilité au Na.

Il avance ainsi l'hypothèse que l'hypertension liée à l'obésité doit résulter d'une augmentation de la rétention sodée.

On peut donc déduire que l'intérêt d'une réduction de l'apport en sel chez un sujet hypertendu est d'autant plus importante que le sujet présente un excès pondéral.

III. INFLUENCE DU CALCIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Le fait qu'une supplémentation en calcium diminuait la pression artérielle a été décrit pour la première fois en 1924 par ADDISON. Ceci a été ignoré ensuite pendant 50 ans jusqu'à ce que des études expérimentales soulèvent la possibilité, que la

supplémentation en Ca puisse être utilisée comme une première formule de traitement de l'HTA (79).

Un grand nombre d'études récentes confirme l'existence d'une relation inverse entre apport alimentaire en Ca et pression artérielle : un faible apport calcique étant souvent associé à une pression artérielle élevée (9,39,79,). Dans le même temps, ces études ont montré que la supplémentation en calcium per os pouvait diminuer la pression artérielle des sujets hypertendus. Voici les résultats de quelques unes de ces études.

BELIZAN en 1983 (9) rapporte les résultats d'une étude faite sur une cinquantaine d'adultes jeunes. La moitié a été supplémentée en Ca élémentaire à raison de 1 g/j ; l'autre moitié a pris un placebo ; ceci pendant une période de 22 semaines.

Le groupe supplémenté en calcium a montré une baisse significative de la pression artérielle. A noter que cet effet s'est stabilisé après 9 semaines de supplémentation chez les femmes et 6 semaines chez les hommes. La réduction de la pression artérielle diastolique était de 5,6% chez les femmes et de 9% chez les hommes par rapport aux valeurs initiales.

En 1985, Mc CARRON (58) étudie la réponse de la pression artérielle de 48 hypertendus et 32 normotendus à une supplémentation en Ca de 1 g/j pendant 8 semaines.

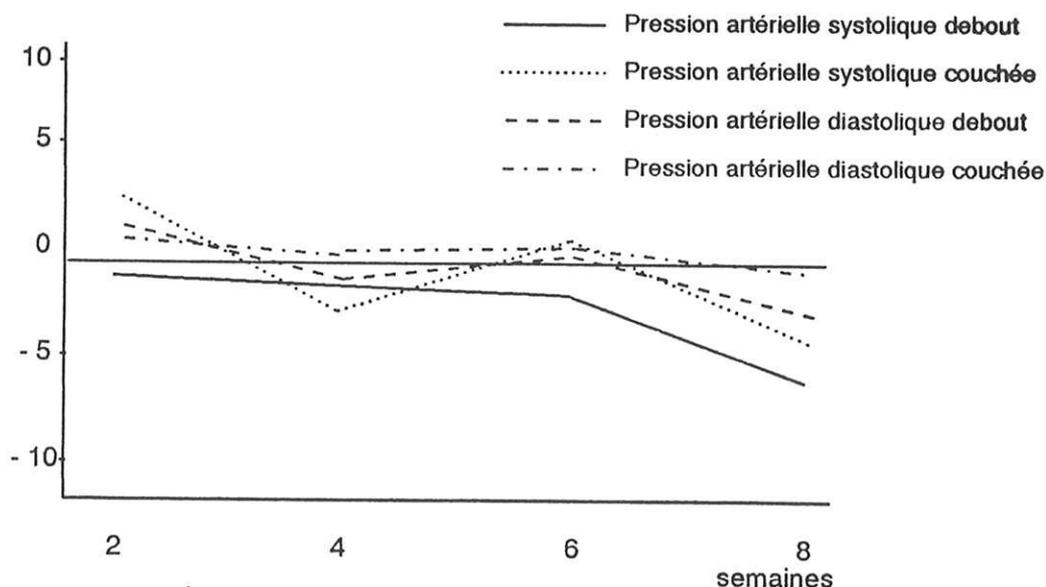
Cette étude a été menée en double aveugle contre placebo.

Dans le tableau suivant, sont reportées les différentes valeurs de P.A. selon le régime dans les deux groupes de personnes hypertendues et normotendues.

P.A.	HYPERTENDUS			NORMOTENDUS		
	AVANT	PLACEBO	CALCIUM	AVANT	PLACEBO	CALCIUM
<u>Couchée</u>						
systol.	152+/-13	152+/-17	149+/-16	121+/-12	123+/-16	121+/-19
diastol.	94+/-6	94+/-9	94+/-9	75+/-7	78+/-9	75+/-9
<u>Debout</u>						
systol.	144+/-14	145+/-20	139+/-19	113+/-13	110+/-17	111+/-19
diastol.	92+/-6	92+/-9	90+/-9	75+/-8	74+/-11	75+/-10

Chez les sujets hypertendus, la supplémentation en calcium a diminué significativement la pression artérielle systolique couchée de 3,8 mmHg en moyenne, la pression artérielle systolique debout de 5,6 mmHg en moyenne et la pression artérielle diastolique couchée de 2,3 mmHg. Chez les sujets normotendus, la pression artérielle est en moyenne restée inchangée. MC CARRON a également noté chez 21 hypertendus et 6 normotendus, une réduction de la pression artérielle systolique debout de 10 mmHg et plus. Les modifications de pression artérielle observées chez les sujets hypertendus sont illustrées par le diagramme page suivante.

Variations
de la
pression
systolique



- Variations de la pression artérielle chez 48 patients hypertendus
supplémentés en calcium -

Ces études ont donc montré qu'un apport de calcium adéquat pouvait abaisser la pression artérielle des sujets hypertendus.

Mais ces observations ont été très controversées car on s'est aperçu que la relation entre calcium et pression artérielle n'était pas si simple et que les mécanismes par lesquels le calcium pouvait diminuer la pression artérielle étaient loin d'être complètement déterminés.

En effet, si l'on s'intéresse au métabolisme du calcium chez les sujets hypertendus, on s'aperçoit qu'il peut être modifié dans les deux sens (79). On a ainsi observé :

- que les taux de Ca ionisé plasmatiques étaient plus bas chez les hypertendus ayant une activité rénine plasmatique basse que chez les normotendus,

- que réciproquement les sujets hypertendus à activité rénine plasmatique élevée

avaient un taux de Ca ionisé plus élevé que les normotendus ou autres hypertendus (79).

Devant ces constatations, RESNICK a analysé les taux des hormones régulant le calcium, chez les hypertendus afin d'expliquer ces variations de calcium ionisé. Une fois de plus, les sujets hypertendus présentaient des variations hétérogènes des taux de PTH, de calcitonine et de 1,25 dihydroxyvitamine D.

Ainsi les sujets hypertendus à activité rénine plasmatique basse présentaient des taux de PTH et de vitamine D plus élevés, un taux de calcitonine plus bas que chez les sujets normotendus et autres hypertendus.

De plus, ces modifications du métabolisme du calcium semblaient être liées à l'influence ou non de l'apport sodé sur la pression artérielle des hypertendus.

Ainsi les sujets "répondeurs" présenteraient des modifications du métabolisme du calcium contrairement aux sujets "non répondeurs". Cette sensibilité au sodium semblerait indiquer l'efficacité de la supplémentation calcique : "plus le sel augmente la PA ; plus le calcium la baisse".

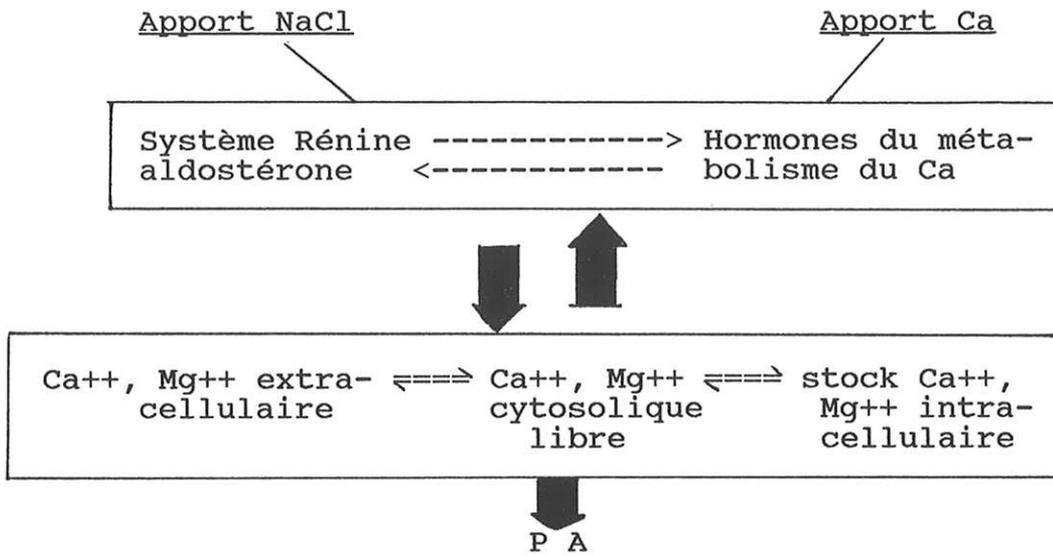
D'après ces différentes études, nous pouvons accepter le fait que la supplémentation en calcium peut avoir des effets hypotenseurs mais sur une population sélectionnée d'hypertendus.

Pour établir cette sélection, on peut choisir comme critères :

- une activité rénine plasmatique basse,
- une sensibilité de la PA à l'apport en sel,
- un calcium ionisé bas,
- un taux de PTH élevé,
- un taux de vitamine D élevé.

Par ailleurs, ces observations suggèrent l'existence d'un lien entre les facteurs Rénine-Na et métabolisme calcique (79).

On sait que le calcium joue un rôle au niveau de la résistance vasculaire périphérique par l'intermédiaire de la cellule musculaire lisse. RESNICK avance ainsi l'hypothèse qu'au niveau de cette cellule musculaire lisse, la captation cellulaire et la disposition intracellulaire des ions mono et divalents seraient sous la dépendance des systèmes hormonaux Rénine-Aldostérone et du métabolisme du calcium, déterminant ainsi le rôle de l'apport en sel et en Ca sur la régulation de la pression artérielle. Ces différents liens peuvent être représentés par le schéma page suivante.



SINGH (94) rejoint cette idée en disant que les transports du Na et du Ca au niveau de la cellule musculaire lisse sont interdépendants ; un excès de la prise de Na peut causer un état de balance calcique négative par augmentation de l'excrétion urinaire de Ca. De même, un apport en calcium augmenté peut entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire de Na causant une balance sodée négative et une diminution de la pression artérielle.

Si cela est vrai, il est important de souligner que, comme l'apport sodé n'augmente pas énormément la pression artérielle, la supplémentation en calcium ne la diminue pas de façon conséquente.

Aussi, la recommandation générale de supplémenter en calcium tous les hypertendus ne peut être admise.

En effet des élévations de PA après supplémentation en calcium ont été observées chez des

sujets "non répondeurs" au Na, à activité rénine plasmatique élevée.

Donc, toujours d'après RESNICK, continuer à considérer l'hypertension comme une entité clinique et physiopathologique ne fera qu'augmenter les controverses et ne montrera pas le réel bénéfice que peuvent apporter restriction sodée et supplémentation en calcium dans les modalités de thérapeutique anti-hypertensive.

Enfin, tout dernièrement, SINGH et Coll. ont fait une étude sur l'effet du calcium et des inhibiteurs calciques dans l'hypertension artérielle. Ils pensent également qu'il est difficile de prévoir un rôle positif du calcium chez l'hypertendu. Mais il est possible que les sels de calcium associés à un inhibiteur calcique peuvent réduire la pression artérielle de certains sujets. Les inhibiteurs calciques et le calcium semblent influencer tous les deux le métabolisme calcique perturbé et de ce fait, l'effet combiné de ces deux agents peut être utilisé pour moduler l'hypertension. D'autre part les effets antihypertenseurs du calcium et de l'inhibiteur calcique (nifédipine dans ce cas précis) semblent être Na-dépendants : ils peuvent être augmentés par l'augmentation de l'apport en sel. Mais toutes ces observations, pour être confirmées, nécessitent d'autres études (94),

IV. INFLUENCE DU POTASSIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Les études cliniques et épidémiologiques faites à ce sujet arrivent pour la plupart à la conclusion que la supplémentation en chlorure de potassium abaisse la pression artérielle.

Mais cet effet n'a pas été systématiquement observé dans toutes les études et semble être lié à l'apport alimentaire en sodium. Nous allons reporter ici quelques unes de ces études.

En 1985, SMITH (96) a fait une étude randomisée en double aveugle, contre placebo sur 20 patients porteurs d'une HTA essentielle moyenne ou modérée. Ces sujets ne prenaient aucun traitement et avaient réduit leur apport sodé à 70 mmol de Na/j, un mois avant le début de l'étude.

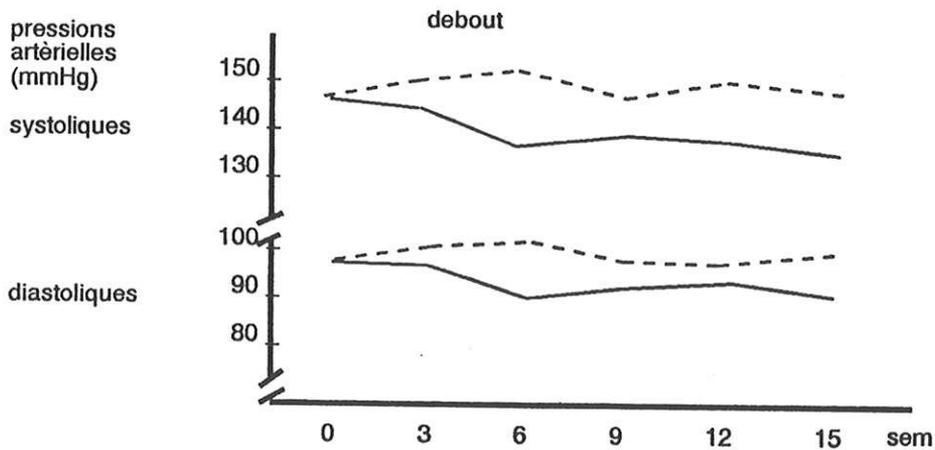
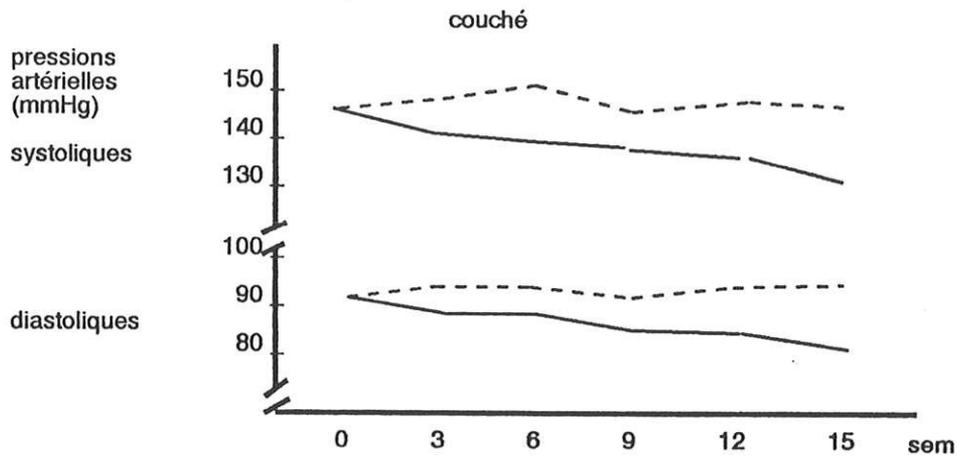
Les patients ont pris pendant un mois des comprimés de chlorure de potassium à libération prolongée (64 mmol de chl. de K/j) et un mois de traitement par placebo.

SMITH n'a pas observé de modification significative de la pression artérielle.

En revanche, en 1987, SIANI (91) a fait une étude portant sur 37 patients présentant également une HTA modérée. Contrairement, à l'étude de SMITH, leur apport en sel était normal.

L'apport en potassium était de 48 mmol/j pendant 15 semaines. L'étude a également été faite contre placebo. Après trois semaines de traitement, SIANI a observé une diminution de la pression artérielle dans le groupe supplémenté en potassium.

Ces modifications sont reportées sur les courbes suivantes.



- Pressions artérielles moyennes couchées et debout de 18 patients hypertendus recevant un supplément en potassium de 48 mmol/j (___) et de 19 patients recevant un placebo (----) pendant 15 semaines.-

De plus SIANI a isolé un sous-groupe de 13 patients qui ont pris pendant 9 semaines la moitié de la dose soit 24 mmol/j de chlorure de potassium. Leur pression artérielle est restée significativement plus basse que sous placebo.

En outre, SIANI a observé une augmentation du potassium urinaire mais pas de modification importante du Na et du K plasmatiques et du Na urinaire.

D'après ses résultats, SIANI dit que plus la prise alimentaire en Na sera importante, meilleure sera la réponse de la pression artérielle à la supplémentation en potassium.

Ceci expliquerait pourquoi SMITH n'a pas obtenu d'effet avec la supplémentation en potassium, l'apport sodé dans son étude n'étant que de 70 mmol/j contre 200 mmol/j dans l'étude de SIANI.

On peut donc penser qu'une supplémentation modérée en potassium essentiellement apportée par l'alimentation peut être intéressante chez les patients qui ne veulent pas réduire leur apport en sel.

D'autre part, tout récemment, GRIMM (30) a démontré, d'après les résultats de son étude portant sur 287 sujets, que la supplémentation en potassium ne réduisait pas le besoin d'une thérapie

antihypertensive médicamenteuse chez ces sujets hypertendus soumis à une restriction sodée.

Enfin, il a été observé dans plusieurs études (40,54) que la pression artérielle était plus sensible à la supplémentation en potassium dans la race noire que dans la race blanche.

Par quels mécanismes la supplémentation en K abaisse la pression artérielle ?

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que le mécanisme principal est une augmentation de la natriurèse.

Ainsi SMITH (96) a observé que pour un apport sodé de 150 mmol/j., le chlorure de potassium entraînait une natriurèse et inhibait la sécrétion de rénine.

L'absence d'effet du chlorure de potassium sur la pression artérielle quand l'apport en sel est diminué, pourrait être due au fait que le chlorure de potassium ait moins d'effet sur la natriurèse et la sécrétion de rénine.

D'autres mécanismes sont possibles et sont résumés dans l'article de LINAS (54) :

- diminution de l'activité des systèmes Rénine-angiotensine-aldostérone et de la Noradrénaline,

- augmentation des hormones vasodilatatrices,

- effet sur la paroi vasculaire
* diminution des réponses aux hormones vasoconstrictrices,
* vasodilatation directe.

- augmentation de la sensibilité des barorécepteurs.

Mais LINAS souligne le fait que le mécanisme d'action essentiel de la supplémentation en potassium sur la pression artérielle reste la natriurèse et par là, la diminution du volume plasmatique ; que les modifications des autres déterminants de la pression artérielle sont insignifiantes.

Enfin, PATKI (74) évoque le rôle potentiel du potassium comme puissant déterminant de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire.

Il a été démontré que la supplémentation en potassium prévenait le développement de lésions vasculaires rénales et diminuait la fréquence d'hémorragies cérébrales chez les rats, que l'effet protecteur du potassium sur les risques vasculaires de l'HTA serait plus important que ne pourrait l'être la réduction de la pression artérielle seule. Une partie de cet effet pourrait être due à un effet hypocholestérolémiant du potassium.

En conclusion, il ne semble pas judicieux de donner une supplémentation importante en potassium aux patients hypertendus. On peut par contre leur conseiller de privilégier les aliments à teneur élevée en potassium et les aliments à teneur basse en Na ; éventuellement de substituer le chlorure de sodium dans la cuisine ou à table par du chlorure de potassium.

V. INFLUENCE DU MAGNESIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Une étude récente (1983), portant sur 39 hypertendus a analysé les effets d'un apport de 15 mmol/j. de magnésium sur la pression artérielle de 20 d'entre eux : les 19 autres patients servant de contrôle.

La pression artérielle a diminué en moyenne de 12/8 mmHg chez 19 des patients supplémentés en magnésium, contre 0/4 mmHg chez les patients contrôles.

Il semble que lorsque la concentration extracellulaire en magnésium est diminuée, le flux de calcium vers la cellule est augmenté causant une contraction.

La supplémentation en magnésium induirait une vasodilatation comparable à celle observée lors du blocage de l'entrée de calcium dans la cellule.

Le magnesium peut être, avec beaucoup de réserves, considéré comme un antagoniste du calcium naturel. Le rapport calcium/magnesium serait hautement corrélé avec la pression artérielle dans une étude épidémiologique faite en République de Chine (42).

Pour confirmer cela, il faudrait d'autres études cliniques. Il reste encore à prouver qu'une administration chronique de magnésium chez des personnes ayant une magnésémie normale abaisse la pression artérielle.

Par ailleurs, il a été étudié, les effets d'une supplémentation en magnésium sur les modifications entraînées par les diurétiques sur le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium, le poids et la pression artérielle de 12 patients normotendus et 13 hypertendus.

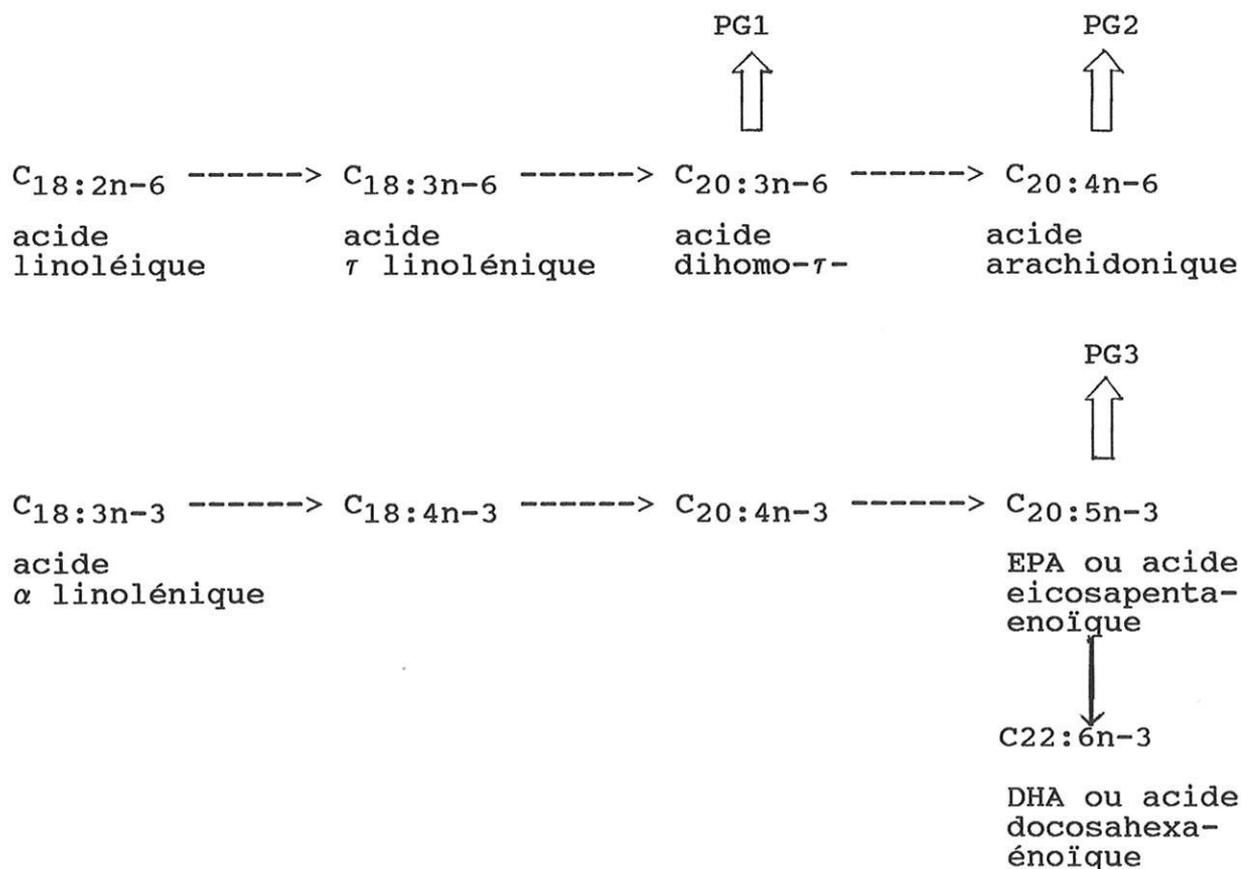
Ces études ont montré que la supplémentation en magnésium n'augmentait pas les propriétés antihypertensives des thiazides. (39,105)

VI. LES EFFETS ANTIHYPERTENSEURS DE L'HUILE DE POISSON

VI. A. RAPPELS SUR LES ACIDES GRAS ESSENTIELS, LES PROSTAGLANDINES ET LES EICOSANOIDES

Les acides gras essentiels sont les précurseurs des prostaglandines.

Le tableau suivant résume les différentes étapes de la synthèse de ces prostaglandines, grâce à des désaturases et des élongases.



L'acide linoléique est apporté essentiellement par les huiles végétales et notamment les huiles de maïs, tournesol, soja, pépin de raisin, noix.

A noter que l'huile d'onagre est également une source intéressante car elle renferme 72% d'acide linoléique et 9% d'acide γ linoléique.

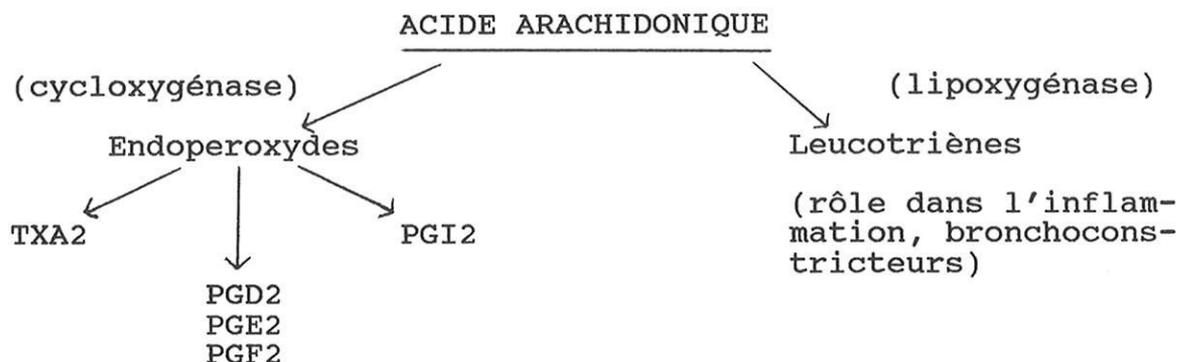
L'acide α linoléique se trouve également dans les huiles végétales mais à des taux plus faibles et seulement dans les huiles de colza, de noix et de soja.

Dans les viandes, les abats et les poissons on trouve de l'acide arachidonique, mais très peu d'acide linoléique.

En outre les lipides des poissons gras contiennent de l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Les métabolites de l'acide arachidonique semblent être impliqués dans les maladies cardiovasculaires et dans les phénomènes de l'inflammation.

Les deux voies d'oxydation de l'acide arachidonique sont présentés dans le tableau suivant :



TXA₂ : thromboxane qui est un puissant agent vasoconstricteur et proagrégant. Ce composé est instable et s'hydrolyse en TXB₂ que l'on peut doser dans les urines.

PGI₂ : prostacycline qui est un puissant vasodilatateur et anti-agrégant. Ce composé s'hydrolyse également rapidement et on peut le doser dans les urines.

L'EPA à forte dose viendrait remplacer l'acide arachidonique et entraînerait les modifications suivantes :

- diminution du TXA₂ et apparition de TXA₃ inactif,
- diminution de PGI₂ et apparition de PGI₃ plus active.

Tous ces composés sont regroupés sous le nom d'écosanoides.

VI .B. ETUDE DE KNAPP (44)

Devant l'hypothèse récente d'une baisse de la pression artérielle par les acides gras polyinsaturés n-3 et n-6, attribuée à une modification de la synthèse des écosanoïdes, KNAPP a étudié la pression artérielle et la production d'écosanoides chez 32 patients porteurs d'une HTA moyenne et soumis à un régime riche en graisses pendant quatre semaines.

La supplémentation en graisses a été précédée mais également suivie d'une période de quatre semaines de régime normal.

Quatre groupes de 8 personnes ont eu chacun un apport en graisses différent.

- 1er groupe : 10 ml d'huile de poisson soit 3 gr d'acide gras (n-3) dont 1,8 gr d'EPA et 1,2 gr de DHA,

- 2ème groupe : 50 ml d'huile de poisson soit 15 gr d'acide gras (n-3) dont 9 gr d'EPA et 6 gr de DHA,

- 3ème groupe : 50 ml d'huile de tournesol soit 39 gr d'acide linoléique (n-6),

- 4ème groupe : 50 ml d'un mélange d'huile contenant 15% d'AGPI, 46% d'AGMI, et 39% d'AGS

(répartition s'observant le plus souvent dans l'alimentation américaine).

La biosynthèse des éicosanoïdes a été évaluée par le dosage des métabolites urinaires. La pression artérielle a diminué chez les sujets ayant pris 50 ml d'huile de poisson de 6,5 mmHg pour la PAS et de 4,4 mmHg pour la PAD. Cette diminution n'a pas été observée dans les autres groupes.

Bien que la formation des prostacyclines vasodilatatrices (PGI_2 et PGI_3) a augmenté initialement, cette augmentation n'a pas été maintenue contrairement à la diminution de la pression artérielle pendant la période de régime. De plus, la synthèse des prostacyclines n'a pas changé quand la pression artérielle est revenue à sa valeur initiale pendant la période post régime. Ces prostaglandines ne peuvent donc pas être considérées comme les véritables médiateurs de réduction de la pression artérielle. Mais il est possible que leur augmentation de synthèse modifie d'autres mécanismes de contrôle vasculaire qui seraient impliqués dans la baisse de la pression artérielle.

Par ailleurs, chez les sujets supplémentés en huile de poisson, le taux des métabolites du Thromboxane A_2 a diminué et les métabolites du Thromboxane A_3 ont été détectés. Mais ces modifications sont minimes et n'expliquent probablement pas la réduction de la pression artérielle par les hautes doses d'huile de poisson.

D'autre part, la formation de prostaglandine E_2 a augmenté dans le groupe

supplémenté en huile de tournesol et a eu une tendance non significative à diminuer dans le groupe prenant 50 ml d'huile de poisson. Mais en dépit de ces variations les modifications dans la production de ce vasodilatateur ne correspond pas aux modifications de la pression artérielle.

Il est possible qu'une haute dose d'acides gras n-3 ait produit une baisse plus importante des métabolites des PGE. Un effet potentiel inverse de l'huile de poisson serait la suppression de la synthèse rénale de PGE₂ chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Les conséquences cliniques de l'inhibition non sélective de la cyclooxygénase sont bien connues dans ce cas : chez des rats rénoprives, pour lesquels la fonction rénale résiduelle dépend de la production de prostaglandines, l'insuffisance rénale s'est développée quand ils ont pris des suppléments d'huile de poisson. Mais d'autres études doivent être faites à ce sujet.

En conclusion, KNAPP a démontré que ces doses importantes d'acides gras n-3 pouvaient abaisser la pression artérielle de sujets porteurs d'HTA moyenne et ceci contrairement aux acides gras n-6 mais l'altération de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices n'en est pas le mécanisme direct.

Le fait de pouvoir utiliser l'huile de poisson dans le traitement de l'hypertension demande plus d'études.

VII. AUTRES INFLUENCES DU REGIME ALIMENTAIRE SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Plusieurs études épidémiologiques ont émis l'hypothèse de l'effet hypotenseur d'un régime végétarien ayant remarqué les différences de pression artérielle systolique (5 à 6 mmHg) et de pression artérielle diastolique (4 à 5 mmHg) entre les Adventistes du septième jour, végétariens et les Mormons, omnivores.

VII. A. INFLUENCE DU REGIME VEGETARIEN

Dans l'étude de ROUSE (85), 59 sujets en bonne santé, "omnivores", âgés de 25 à 63 ans ont été divisés en trois groupes :

- un groupe contrôle mangeant une alimentation "omnivore" pendant 14 semaines,

- un groupe prenant une alimentation "omnivore" pendant 2 semaines, puis une alimentation lacto-ovo-végétarienne pendant 6 semaines et à nouveau une alimentation "omnivore" pendant 6 semaines,

- un groupe prenant une alimentation "omnivore" pendant 2 semaines puis une alimentation lacto-ovo-végétarienne pendant 12 semaines.

Des modifications appréciables de PA n'ont pas été observées, ni dans le groupe contrôle, ni dans la période de 2 semaines de régime "omnivore" des 2

autres groupes. Par contre, des baisses significatives de la pression artérielle ont été observées pendant la période d'alimentation végétarienne, de l'ordre de 5 à 6 mmHg pour la PAS et de 2 à 3 mmHg pour la PAD.

D'autre part, dans le groupe qui a repris après le régime végétarien une alimentation "omnivore", la pression artérielle a augmenté.

Le principal facteur qui pourrait interférer avec le régime végétarien dans la baisse de PA serait une perte de poids sous ce régime. Mais dans cette étude, le poids des sujets n'a pratiquement pas varié.

Par ailleurs, les modifications de PA ne semblent pas liées à l'âge, au sexe, à la fréquence cardiaque et à la valeur initiale de la PA car tous ces facteurs existent dans les trois groupes.

Le régime végétarien contient plus de fibres, de graisses polyinsaturées, de Mg et de K que le régime "omnivore" ; moins de graisses saturées, de cholestérol et de vitamine B₁₂ et autant de sel, de protéines et d'apport calorique.

Les modifications de PA ne sont pas accompagnées de modifications de l'excrétion urinaire de Na et de K ; ceci apporte du poids dans l'hypothèse que des composants nutritionnels autres que le Na et le K contribuent à baisser la PA dans le régime végétarien.

L'augmentation de l'apport en fibres pourrait affecter l'absorption de certains nutriments ayant une action sur la PA. Et on a vu que l'apport en graisse polyinsaturée pouvait modifier le métabolisme des prostaglandines mais ceci demande encore beaucoup d'éclaircissement.

On peut dire que l'effet hypotenseur du régime végétarien peut être dû à l'effet combiné de tous ces facteurs mais que ce régime accepté relativement facilement par les sujets de l'étude ne peut vraisemblablement pas l'être par toute la population.

VII. B. INFLUENCE DE LA CAFEINE

En 1984, l'étude de ROBERTSON (81) a porté sur 18 sujets hypertendus :

- 9 d'entre eux ont pris un placebo pendant toute l'étude (2 semaines),

- les 9 autres ont pris un placebo les 3 premiers jours, de la caféine pendant 7 jours et à nouveau un placebo les 4 derniers jours de l'étude.

La dose de caféine était de 250 mg/j répartie sur les trois repas.

La pression artérielle systolique a augmenté immédiatement (environ 15 mn) après la première dose de caféine. Elle a augmenté en moyenne de 7,3 +ou- 4 mmHg mais cela ne s'est pas prolongé significativement après le premier jour d'administration de la caféine.

La pression diastolique a eu légèrement tendance à augmenter mais jamais de façon significative.

Des petites augmentations des taux plasmatiques de catécholamines et de l'activité rénine plasmatique furent également négligeables.

ROBERTSON en a conclu que l'administration prolongée de caféine n'était pas associée avec une élévation significative de la pression artérielle, les taux de catécholamines plasmatiques et l'activité rénine plasmatique des patients porteurs d'hypertension artérielle limite.

VIII. CONCLUSION

Au terme de ce chapitre, nous pouvons dire que de nombreux facteurs alimentaires peuvent influencer la pression artérielle dans un sens comme dans l'autre.

Les mécanismes d'action sont loin d'être tous connus et de nombreuses études restent à faire.

Il faut également noter que les études menées à ce sujet ont pour la plupart porté sur un nombre restreint d'individus ce qui implique des limites dans la validité des résultats.

Il est par ailleurs à peu près certain qu'il existe d'autres nutriments pouvant avoir une quelconque influence sur les constantes hémodynamiques.

**INFLUENCE DE
L'ALIMENTATION
SUR QUELQUES
MEDICAMENTS
ANTIHYPERTENSEURS**

Nous allons aborder dans ce chapitre, l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité et l'activité thérapeutique des médicaments antihypertenseurs, les plus couramment utilisés de nos jours.

Les études sont peu nombreuses et certains médicaments actuellement prescrits, comme le CIBACENE, n'ont pas encore fait l'objet de recherches à ce sujet.

I. LES BETA-BLOQUANTS

I. A. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES (14,33,101)

Une grande partie des propriétés pharmacocinétiques des bêta-bloquants est liée à leur caractère lipophile ou hydrophile.

Ils sont en général très bien résorbés, surtout s'ils sont liposolubles.

Par contre une fois résorbés, les plus liposolubles font l'objet d'un effet de premier passage intense (propranolol, métoprolol...). L'intensité de cet effet de premier passage dépend de la dose absorbée et de la très grande variabilité individuelle.

Les bêta-bloquants hydrosolubles ont en fait une biodisponibilité globale équivalente à celle de leurs homologues liposolubles, car ils font l'objet d'un métabolisme de premier passage moins important. Pour la plupart des bêta-bloquants, le pic de concentration plasmatique est atteint entre 1h1/2 et 3h après l'absorption, et la 1/2 vie plasmatique est comprise entre 2 et 6 heures. La durée d'action varie de 12 à 24 heures selon les produits.

Leur distribution est donc très rapide et ils se fixent préférentiellement au niveau du coeur, du foie et des poumons.

Ils se lient aux protéines plasmatiques (notamment à l' α 1-glycoprotéine acide).

A noter que les bêta-bloquants les plus liposolubles passent facilement la barrière hémoméningée et se concentrent au niveau du cerveau.

L'élimination de ces médicaments dépend du caractère lipophile ou hydrophile:

- les plus lipophiles s'éliminent au niveau du foie (propranolol, bisoprolol...),

- les plus hydrophiles s'éliminent au niveau du rein (nadolol, celiprolol...).

I. B. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR QUELQUES BETA-BLOQUANTS

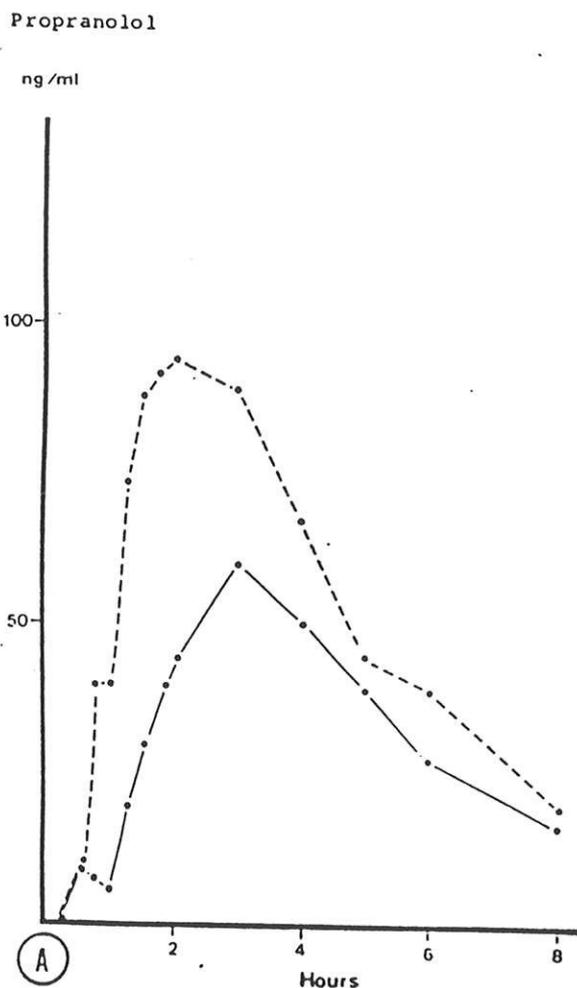
I. B.1. Le propranolol

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de l'alimentation sur le propranolol, devant l'hypothèse que la prise concomitante de nourriture pouvait augmenter la biodisponibilité de certains médicaments "bases faibles", lipophiles. (53) MELANDER (62) a étudié, chez 11 hommes et 2 femmes, la biodisponibilité de ce médicament à jeun et immédiatement après un petit déjeuner standard. Sept jours ont séparé les deux tests ; avant chaque test, les sujets n'ont pris ni nourriture, ni boisson pendant 10 heures. La dose de propranolol ingérée était de 80 mg. Lorsque le médicament était pris à jeun, aucune nourriture n'était absorbée pendant les deux heures suivant l'ingestion.

MELANDER a tout d'abord observé des variations interindividuelles considérables. Les valeurs de l'AUC en postprandiale étaient plus importantes que celles de l'AUC en préprandiale, et la différence des pics de concentration était également significative. Par ailleurs, le temps nécessaire pour atteindre ces pics différait plus selon les individus que les demi-vies.

Ces variations interindividuelles sont vraisemblablement dues à une plus ou moins grande dégradation du propranolol lors du premier passage hépatique.

D'après les résultats de l'étude, il semble que l'alimentation ne modifie pas les degrés d'absorption et d'élimination du médicament mais augmente plutôt sa biodisponibilité. (cf. Fig.1.)



- FIG. 1. : Concentrations plasmatiques de propranolol après administration d'une dose unique de 80 mg à jeun (—) et en postprandial (---).-

MELANDER pense que cet effet est vraisemblablement dû aux modifications du débit sanguin hépatique et de l'effet de premier passage, induites par l'alimentation. Il émet également l'hypothèse que la composition des repas puisse avoir une certaine importance.

A ce sujet, en 1981, WALLE (102) étudie l'influence d'un repas riche en protéines sur la biodisponibilité du propranolol et sur ses métabolites.

Cette étude a porté sur 6 personnes recevant chacune une dose unique de 80 mg de propranolol à jeun et après un petit déjeuner. La composition nutritionnelle du petit déjeuner était différente pour chaque sujet.

Les résultats de l'étude ont été les suivants : (cf. fig. 2)

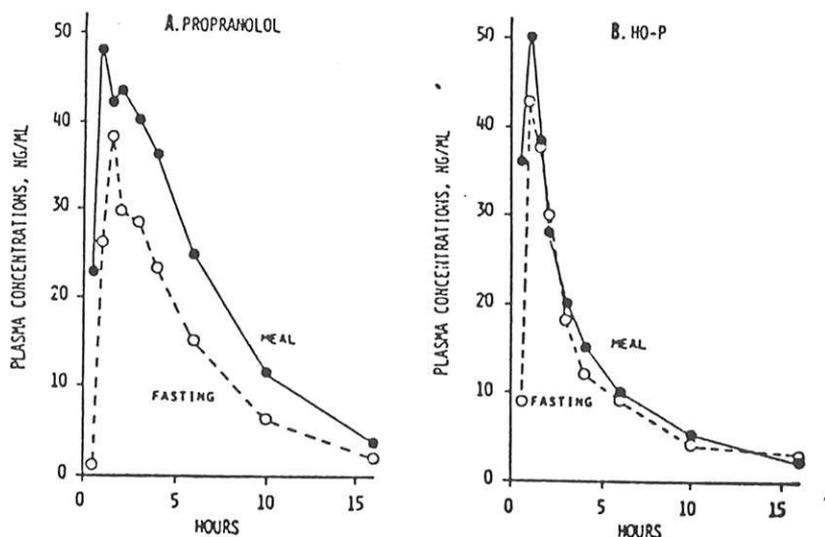
- le pic plasmatique du propranolol était significativement plus élevé après le repas,

- le temps nécessaire pour atteindre ce pic (Tmax) était légèrement plus court avec le repas,

- la demi-vie était sensiblement la même,

- le 4-hydroxypropranolol est apparu plus rapidement au niveau plasmatique après le repas, sa demi-vie n'a pas été affectée,

- en ce qui concerne les autres métabolites, les repas n'ont pas entraîné de modifications.



- FIG. 2. : Concentrations plasmatiques de propranolol (A) et d'HO-Propranolol (B), chez six sujets en bonne santé après administration orale de 80 mg de propranolol à jeun (○) et après un repas (●).-

Le contenu du repas en protéines influencerait cette biodisponibilité mais à partir d'un seuil de 7,2 g. Il n'y aurait aucune corrélation avec la quantité d'aliments, l'apport en calories, en graisses et en hydrates de carbone.

Le mécanisme d'action principal des protéines serait l'augmentation du débit sanguin splanchnique, diminuant ainsi l'extraction hépatique du médicament.

Mais si le propranolol subit un effet de premier passage hépatique moindre sous l'influence d'un repas, la formation de métabolites doit diminuer. Or la concentration plasmatique en 4-hydroxypropranolol augmente.

Ceci montre que l'accroissement de la concentration plasmatique en propranolol n'est pas seulement due à une modification du débit sanguin hépatique. Il semblerait qu'elle soit liée à la biodisponibilité absolue variant selon la dose et la durée du traitement.

D'après ces observations, WALLE pense que l'importance de l'interaction repas-propranolol doit être évaluée pour une thérapie à long terme.

En 1986, une autre étude conduite par LIEDHOLM est publiée (53). Comme les autres auteurs, il a observé une augmentation de la concentration maximum (Cmax) et de l'AUC du propranolol. Le Tmax et la demi-vie ne furent pas modifiés.

Il a remarqué également que la nourriture n'avait aucune influence sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol ou de sa forme conjuguée, quand une formulation à libération prolongée était administrée.

Il conclue les résultats de son étude en disant que la prise concomitante de nourriture peut entraîner une inhibition peu durable, dose dépendante de la conjugaison présystémique du propranolol, que cette inhibition n'est vraisemblablement pas le seul mécanisme d'action de l'alimentation sur le propranolol.

Plus récemment, MODI (69) fait une étude intéressante sur des sujets prenant 80 mg de propranolol, concernant l'influence de la posture sur

le débit sanguin hépatique et donc sur la transformation présystémique du propranolol, en comparaison avec l'influence de la nourriture.

Le débit sanguin hépatique, estimé par la clairance totale du vert d'indocyanine a été déterminé avant et 3 fois pendant chaque phase de l'expérience.

La clairance du vert d'indocyanine était en position debout de 15 à 40% en dessous de celle observée en position assise.

Or l'AUC du propranolol n'a pas été modifiée alors que les variations du débit sanguin hépatique étaient du même ordre que celles observées lors de la prise concomitante de nourriture.

MODI en conclue que l'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité du propranolol n'est pas principalement le résultat d'une modification du débit sanguin hépatique, mais peut être celui d'autres mécanismes, comme une diminution de la clairance intrinsèque ou bien une modification de la fixation protéique du médicament.

En faisant le bilan de ces différentes études, nous pouvons dire que la biodisponibilité du propranolol est augmentée par la prise concomitante de nourriture mais que cet effet est dépendant de la dose administrée, de la forme galénique et de la composition de l'alimentation. En outre, il ne faut pas oublier les grandes variations interindividuelles concernant la biodisponibilité de ce médicament.

Par contre les mécanismes expliquant cet effet de l'alimentation ne sont pas encore très bien connus.

Avant de quitter ce chapitre, nous devons parler de l'étude de SINGER (93) sur le possible effet potentialisant de l'huile de poisson sur le propranolol, dans l'hypertension modérée.

Cette étude a été faite tout récemment en 1990 et a porté sur 47 patients du sexe masculin présentant une hypertension essentielle moyenne. Ils furent divisés en trois sous-groupes après une période d'observation de 4 semaines :

- le premier sous-groupe a reçu 80 mg/j de propranolol pendant 36 semaines, suivies de 4 semaines de placebo,

- le second groupe a pris 9 g/j d'huile de poisson sous forme de capsules pendant 36 semaines suivies également de 4 semaines de placebo,

- le troisième sous-groupe a reçu 80 mg/j de propranolol pendant 12 semaines, puis 80 mg/j de propranolol et 9 g/j d'huile de poisson pendant 12 semaines suivies de 4 semaines de placebo.

Les résultats montrent l'effet dépresseur de l'huile de poisson sur la pression artérielle comparable à celui du propranolol.

La prise simultanée de propranolol et d'huile de poisson fût plus efficace que le propranolol ou l'huile de poisson seuls.

Lors du traitement par propranolol, il a été observé une diminution de la noradrénaline, de l'activité rénine plasmatique et du thromboxane B2. Après la supplémentation en huile de poisson, la noradrénaline et le thromboxane B2 ont également diminué mais l'activité rénine plasmatique a eu tendance à augmenter.

SINGER conclue en disant que la diminution des triglycérides plasmatiques, du cholestérol total et du LDL cholestérol, et que l'augmentation du HDL cholestérol sont des effets bénéfiques concomitants, et pourraient justifier un intérêt pour l'huile de poisson administrée seule ou en association avec les médicaments antihypertenseurs, dans le traitement d'une HTA modérée.

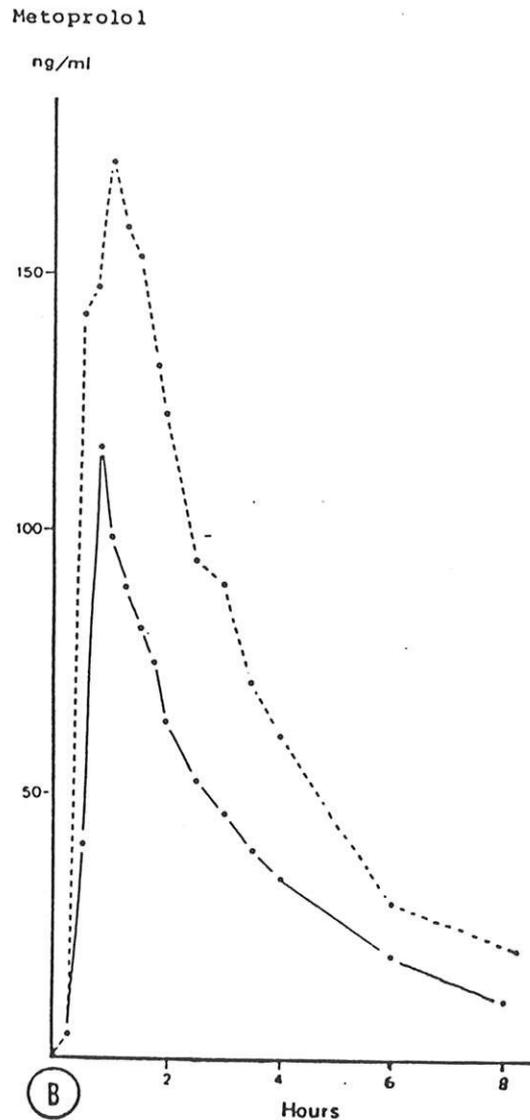
I. B.2. Le métoprolol

MELANDER a fait sur le métoprolol la même étude que celle décrite dans le chapitre précédent sur la propranolol, avec le même protocole de traitement.

Le métoprolol est comme le propranolol très bien absorbé et subit un effet de premier passage hépatique intense.

L'AUC du métoprolol, dans l'étude de MELANDER (62) présente une augmentation de 50% quand

la molécule est prise avec un petit déjeuner standard.(cf. fig. 3)



- FIG. 3 : Concentrations plasmatiques de métoprolol après administration d'une dose unique de 100 mg à jeun (.-.) et en postprandial (.-.-.-).-

Les résultats sont semblables à ceux obtenus avec le propranolol.

A cette époque les auteurs (62,77) pensent que cette augmentation de la biodisponibilité est due à une réduction de l'effet de premier passage

hépatique conséquence d'une augmentation du débit sanguin hépatique.

Or nous avons vu dans le chapitre précédent que ce n'est vraisemblablement pas le seul mécanisme en cause et qu'il reste encore beaucoup de points d'interrogation.

D'après le résultat de ces études, on peut quand même dire qu'il semble préférable de prendre le métoprolol avec les repas puisque l'alimentation augmente sa biodisponibilité.

En 1985, LECAILLON (49) publie un étude sur l'influence de la nourriture sur le métoprolol, administré sous une forme à libération prolongée (les études précédentes ayant porté sur la forme à libération immédiate).

Cette étude comportait 3 buts bien distincts :

- évaluer l'influence de la nourriture sur l'efficacité in vivo du métoprolol à libération prolongée,

- vérifier si la biodisponibilité du métoprolol était bien augmentée par la prise concomitante de nourriture,

- déterminer si la réduction de la délivrance du médicament à partir de cette forme (comparée à celle de la forme conventionnelle) modifiait le degré de conversion du métoprolol en son α -hydroxy-métabolite.

Huit sujets ont donc participé à une étude croisée se déroulant en 4 phases. Ils ont pris 190 mg de fumarate de métoprolol délivré à raison de 9 mg/h (in vitro), avec 100 ml d'eau minérale, le matin à jeun et à des moments différents dans la journée, avant chacun des trois repas.

Aucune influence marquante de la nourriture n'a été observée sur l'évolution de la concentration plasmatique dans chacun des tests.

Il ne semble pas que la rétention gastrique du médicament, pratiquement obligatoire avec la prise d'aliments, ait modifié l'absorption.

Par ailleurs, la cinétique du métoprolol sous une forme à libération prolongée ne s'est pas modifiée lorsqu'il a été pris aux différents moments de la journée. Aucune différence dans les Cmax et les Tmax n'a été observée.

La quantité totale de médicament délivrée à la circulation systémique est ainsi très peu modifiée par la prise de nourriture contrairement à l'augmentation nette observée avec la formulation à libération immédiate dans l'étude de MELANDER.

Concernant le troisième but de l'étude, la quantité de principe actif délivrée par la forme à libération prolongée n'a apparemment pas d'influence sur le degré de conversion du médicament en son α -hydroxy-métabolite.

En conclusion, la prise concomitante de nourriture a moins d'effet sur l'efficacité du métoprolol à libération prolongée que sur celle de la forme conventionnelle. Aucune recommandation n'est donc nécessaire quant à la prise de cette forme galénique par rapport aux repas.

I. B.3. L'oxprénolol

Il a été démontré que la nourriture avait un petit effet sur les concentrations plasmatiques de l'oxprénolol après son administration orale, que la forme galénique soit conventionnelle ou à libération prolongée. (37)

Les deux études citées dans ce chapitre (28,37) ont traité :

- l'une, de l'influence de la nourriture sur les concentrations plasmatiques de l'oxprénolol administré sous les deux formes galéniques,

- l'autre, sur l'influence des nutriments et des sécrétions digestives sur l'absorption jéjunale et la biodisponibilité de l'oxprénolol.

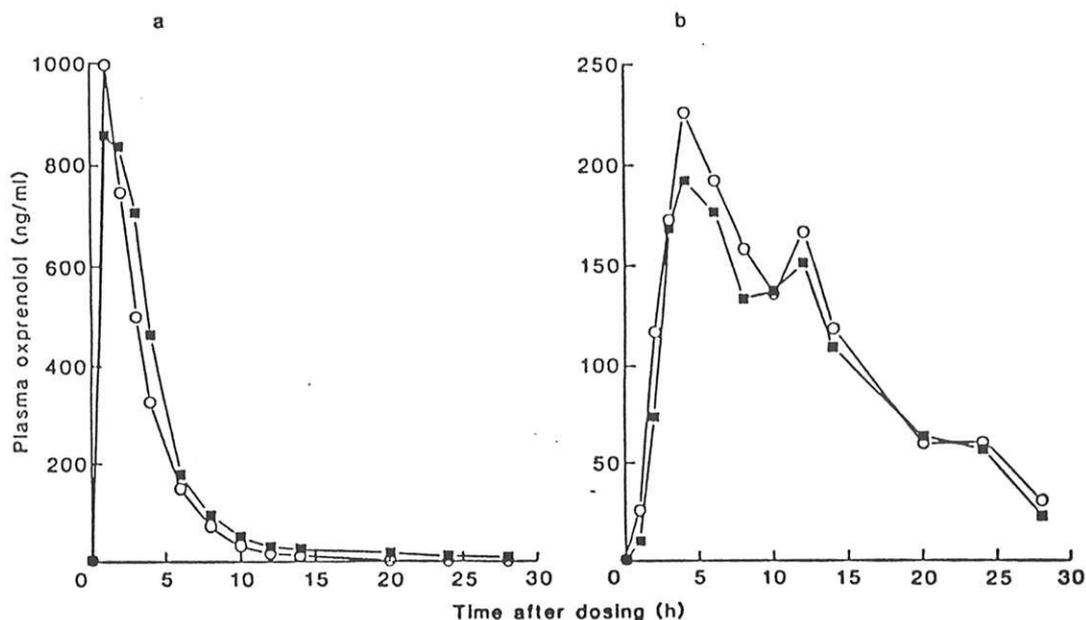
Tout d'abord JOHN a étudié l'influence de la nourriture sur les profils de concentration plasmatique de la molécule administrée sous une forme à libération prolongée 10/170 et sous une forme à libération rapide (Trasicor 160 mg). Ce fut une étude croisée en double aveugle sur 6 sujets en bonne santé.

Le protocole de traitement fût le suivant:

- un comprimé à libération immédiate de 160 mg pris avec un peu d'eau, l'estomac vide,
- un comprimé à libération immédiate de 160 mg pris avec un peu d'eau, précédé d'un petit déjeuner "anglais" complet,
- un comprimé à libération prolongée 10/170 pris avec un peu d'eau, l'estomac vide,
- un comprimé à libération prolongée 10/170 pris avec un peu d'eau et précédé d'un petit déjeuner "anglais" complet.

La forme à libération prolongée contenait 170 mg de succinate d'oxprénolol libéré au débit constant de 10 mg/h. Le petit déjeuner anglais comportait des céréales, du sucre, du lait, un plat cuisiné, des toasts, du beurre, de la marmelade et du thé.

Les concentrations plasmatiques de la préparation à libération prolongée (forme LP) ont augmenté plus lentement et ont atteint un seuil plus bas que les concentrations de la forme à libération immédiate (forme LI). (cf.fig.4)



- FIG. 4. : Concentrations plasmatiques de l'oxprenolol après ingestion d'une dose unique de 160 mg sous forme conventionnelle (a) et d'une dose à libération prolongée 10/170 (b) à jeun (○) et en postprandial (■).-

Par ailleurs ces concentrations ont diminué plus lentement avec la forme LP ; des concentrations à 22 et 30 ng/ml étaient encore observées 28 heures après la prise.

JOHN a observé que la nourriture avait un effet plus important sur la forme LI, et que l'absorption du médicament sous cette forme était retardée par l'ingestion du petit déjeuner.

Par contre, il n'y avait pas de différence significative aux niveaux de la Cmax et du Tmax. Les demi-vies n'ont pas été modifiées par l'alimentation.

Les résultats de cette étude montrent que la nourriture n'a pas d'influence marquante sur l'absorption de l'oxprenolol que ce soit sous la forme

LI ou sous la forme LP. Les quelques différences de concentration plasmatiques étaient petites et négligeables en comparaison avec les différences interindividuelles.

Ces résultats sont pourtant surprenants car l'oxprénolol est sujet à un effet de premier passage relativement important, qui selon JOHN aurait du être altéré par l'augmentation du débit sanguin hépatique sous l'influence de la nourriture.

Il est possible que le petit déjeuner "anglais" ne contenait pas assez de protéines qui, comme nous l'avons vu dans l'étude de WALLE, ont une influence non négligeable sur le débit sanguin hépatique.

JOHN avance l'hypothèse, que le peu d'influence de l'alimentation peut être dû au fait que l'effet de premier passage se situe au niveau de la paroi intestinale plutôt qu'au niveau hépatique (des réactions de conjugaison ont été observées aussi bien au niveau de la paroi intestinale qu'au niveau du foie).

A noter que l'augmentation de la rétention gastrique par l'alimentation a eu quand même un petit effet sur la biodisponibilité de la forme LP. La nourriture retarde la vidange gastrique mais favorise le transport vers le colon. Cet effet sur le transit total est de toute façon minime.

A noter également, qu'avec la forme LP, un second pic a été observé et ceci 1h1/2 après le repas

du soir. La raison de ce deuxième pic n'est pas vraiment connue mais semble être liée à une baisse de l'effet de premier passage ou à une diminution de libération du produit en réponse aux modifications du tractus gastro-intestinal. Cette observation peut être importante en pratique car un tel pic peut entraîner une résurgence d'action du médicament.

L' étude de GOBILLON s'est déroulée en deux phases. La première étude a évalué l'absorption de l'oxprénolol dans l'iléon comparée à l'absorption dans le jéjunum, grâce à une technique de perfusion intestinale.

Les résultats ont montré que 63% de l'oxprénolol étaient absorbés par le jéjunum et 48% par l'iléon.

Par contre, les profils de concentration plasmatique étaient semblables après perfusion iléale et jéjunale, de même que les AUC et les Cmax.

Il semble donc, qu'en dépit des différences observées dans cette première étude, les capacités d'absorption de ces deux sites intestinaux ne sont pas significativement différentes.

Il a été démontré également que l'oxprénolol était absorbé au niveau du colon (cela rejoindrait une des hypothèses de JOHN), et que cette molécule donnée sous forme LP serait absorbée tout au long de l'intestin.

La deuxième étude, utilisant la même technique de perfusion, s'est intéressée à l'influence des nutriments et des sécrétions digestives sur l'absorption jéjunale et la disponibilité du médicament.

Le temps de disparition de l'oxprénolol de la lumière intestinale n'a pas été influencé par les sécrétions endogènes mais par contre, l'absorption intestinale a significativement augmenté en présence de nutriments. Cette modification n'a pas eu de répercussion marquante sur la biodisponibilité et l'élimination de l'oxprénolol.

De ces différentes études nous pouvons déduire qu'il n'est pas nécessaire de donner des instructions particulières concernant la prise de ce médicament par rapport à l'alimentation.

I. B.4. Le pindolol (43,47)

Nous allons reporter ici l'étude de KIGER (43) qui a observé l'influence de l'alimentation et du clopamide sur l'absorption du pindolol. Nous allons essentiellement nous intéresser à l'effet de la nourriture.

Le médicament (un comprimé de 5 mg) a été donné, d'une part à jeun avec un peu d'eau, d'autre part immédiatement avant un petit déjeuner comportant deux tranches de toasts beurrées, de la marmelade, une tasse de café, des oeufs frits et 150 ml de lait.

Dans tous les cas le médicament fût rapidement absorbé et les concentrations maximales ont été atteintes en 1 à 2 heures. Après ingestion de nourriture, un profil de concentration plasmatique plus irrégulier a été observé.

L 'effet principal du repas a été de produire une Cmax un peu plus haute (22 ng/ml contre 16 ng/ml) que celle mesurée à jeun.

Même si l'absorption du pindolol est un peu plus rapide avec le repas, cela entraîne seulement une petite modification de la courbe des concentrations plasmatiques, modification qui ne semble pas avoir de répercussion clinique.

Nous pouvons dire en conclusion, que la cinétique du pindolol n'est pratiquement pas modifiée par la prise concomitante de nourriture.

I. B.5. L'aténolol

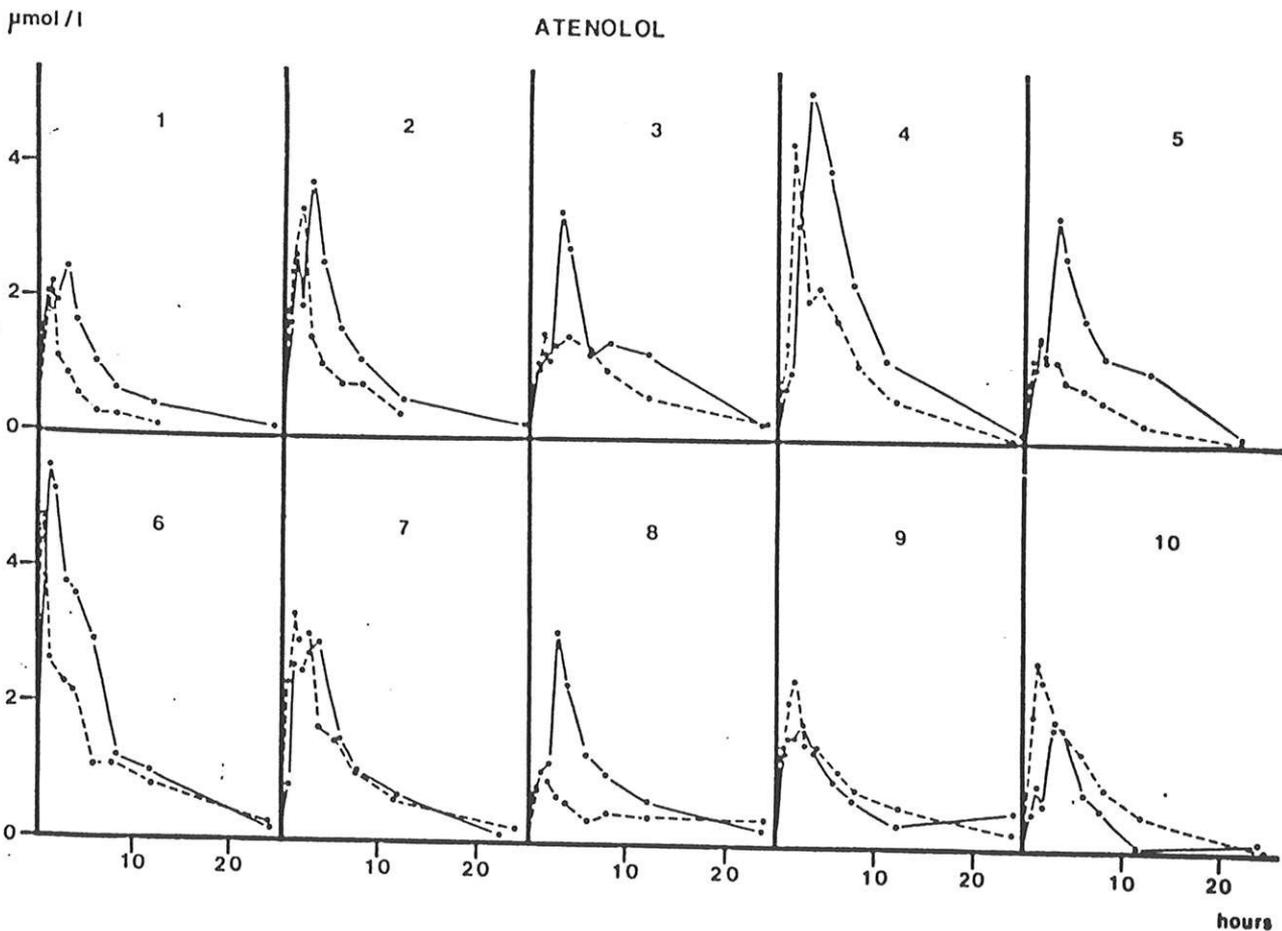
L' aténolol est un médicament hydrosoluble, échappant à l'effet de premier passage hépatique, dont l'absorption d'après les auteurs (19,64) peut être diminuée de 20% par l'alimentation.

L'étude de MELANDER (64), publiée en 1979, a étudié l'effet de la nourriture sur cette molécule chez une dizaine de sujets. Le protocole en était le suivant :

- 100 mg d'aténolol (1 cp de TENORMINE) à jeun avec 100 ml d'eau,

- 100 mg d'aténolol immédiatement après un petit déjeuner standard comportant 1 oeuf, 2 tranches de pain grillé, 5 g de margarine, 20 g de marmelade d'orange, 20 g de fromage, 150 ml de lait écrémé, 100 ml de jus d'orange et 150 ml de thé ou de café non sucré (440 Kcal dont 20% de protéines, 45 % d'hydrates de carbone, 35% de lipides).

La prise de nourriture a entraîné une réduction de Tmax (1,5 h contre 2,7 h) mais également une réduction de l'AUC d'environ 20%.



- FIG. 5. : Concentrations plasmatiques d'aténolol chez dix sujets en bonne santé ayant absorbé une dose unique de 100 mg à jeun (—) et après un petit déjeuner (---).-

Il faut noter que l'absorption gastro-intestinale de l'aténolol, en raison de son caractère hydrophile, n'est pas complète. Il semble donc que le repas ait un effet au niveau de cette absorption plutôt qu'au niveau du métabolisme hépatique.

L'aténolol est une base faible avec un pKa égal à 9 ; la fraction non ionisée est inférieure à 10^{-6} à pH 3 mais arrive à une valeur de 10^{-4} à pH 5 et de 10^{-2} à pH 7. Cela implique que cette molécule est très mal absorbée au niveau de l'estomac vide. En revanche, une petite absorption peut avoir lieu lorsque l'estomac est plein. Mais d'un autre côté, le repas entraîne un retard de la vidange gastrique, et de ce fait l'arrivée de l'aténolol dans le milieu alcalin intestinal, où les conditions d'absorption sont meilleures. Ceci expliquerait pourquoi on observe en premier lieu, une augmentation de l'absorption de la molécule mais au total une diminution de la quantité absorbée.

Il se peut également qu'au niveau intestinal les nutriments altèrent la dissolution du médicament.

Quoiqu'il en soit, il semble judicieux de prescrire ce médicament avec une relation bien définie par rapport aux repas, bien qu'à première vue il ne semble pas, que la diminution de l'absorption par les nutriments, ait une incidence clinique importante.

MELANDER a également constaté que les variations interindividuelles de l'AUC étaient nettement moins importantes que celles observées avec le propranolol ou le métoprolol.

I. B.6. L'acébutolol

Nous n'allons rapporter les résultats que d'une seule étude réalisée par ZAMAN (110), publiée en 1984, portant sur l'influence de l'alimentation et de l'alcool sur l'acébutolol et son métabolite, le diacétolol.

L'acébutolol est métabolisé en deux étapes; il est tout d'abord hydrolysé en amine primaire puis acétylé en diacétolol, métabolite actif.

Dans cette étude il a été décidé que l'alcool serait donné après un repas car prendre de la vodka le matin à jeun n'est pas évident pour tout le monde.

Huit personnes ont donc été soumises à trois tests différents :

- test 1 : ingestion d'un petit déjeuner standard (un bol de cornflakes, deux tartines de pain avec du beurre et de la confiture et une tasse de thé), de 400 mg d'acébutolol (1 cp de SECTRAL 400), d'une boisson alcoolisée (50 ml de vodka dans 250 ml de jus de fruit) suivie toutes les heures d'une absorption de 22 ml de vodka dans 78 ml de jus de fruit ; (50ml de vodka correspond à environ 0,28 g d'éthanol par kg de poids corporel et 22 ml à 0,12 g),

- test 2 : ingestion d'un petit déjeuner standard, de 400 mg d'acébutolol, d'une boisson placebo (300 ml de jus de fruit) suivie toutes les heures de l'absorption de 100 ml de jus de fruit.

- test 3 : ingestion de 400 mg d'acébutolol, d'une boisson placebo (300 ml de jus de fruit) suivie toutes les heures de l'absorption de 100ml de jus de fruit.

Il n'est pas apparu d'effet dramatique sur la pharmacocinétique de l'acébutolol ; bien que Cmax et Tmax ont diminué sous l'influence de la nourriture, la différence n'est pas significative.

En revanche, l'AUC₀₋₂₄, la Cmax et l'excrétion urinaire du diacétolol ont été nettement réduites par la prise de nourriture.

ZAMAN explique ces résultats par la réduction de l'effet de premier passage occasionnée par le repas.

Le fait que l'AUC de l'acébutolol n'augmente pas en contre partie peut être expliqué par deux mécanismes : diminution de l'absorption gastro-intestinale ou augmentation de l'élimination biliaire. Mais les interactions médicament-alimentation sont complexes et d'autres mécanismes sont vraisemblablement impliqués.

Concernant la prise d'alcool, aucun effet marquant supplémentaire à l'action de la nourriture n'a été observé ni sur l'acébutolol, ni sur le diacétolol.

En conclusion, aliments et alcool ont un petit effet sur la biodisponibilité de l'acébutolol. Les répercussions cliniques de la diminution des concentrations de diacétolol n'ont pu être appréciées dans cette étude. On peut néanmoins conseiller de prendre l'acébutolol en dehors des repas.

I. B.7. Le sotalol

KAHELA (38) a examiné la biodisponibilité du sotalol après un repas mais aussi sous l'influence d'un liquide pris avec le médicament et de quelques nutriments.

L'étude a porté sur 5 personnes qui ont été soumises au protocole suivant :

- test 1 : 160 mg de sotalol pris à jeun avec 50 ml d'eau plate,

- test 2 : 160 mg de sotalol pris à jeun avec 500 ml d'eau,

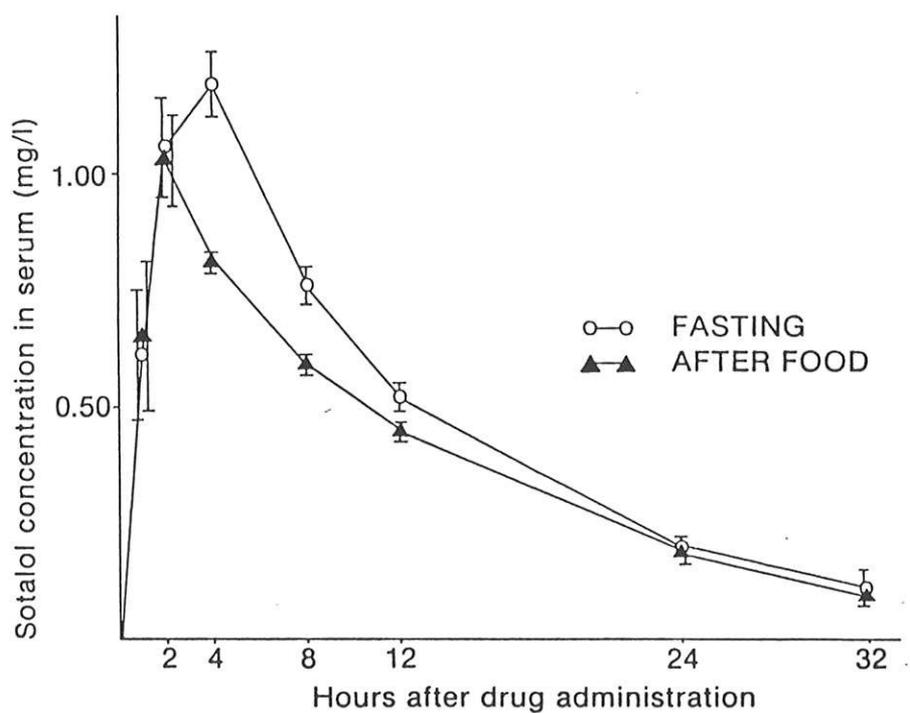
- test 3 : 160 mg de sotalol pris avec un repas standard comportant 150 ml de lait, du pain, du beurre et du jambon, 25 g de céréales et deux tasses de café sucré,

- test 4 : 160 mg de sotalol avec 500 ml de lait écrémé,

- test 5 : 160 mg de sotalol avec 500 ml d'une solution de gluconate de calcium équivalent à la concentration en calcium du lait soit 30 mmol de Ca^{2+}/l ,

- test 6 : 160 mg de sotalol avec 500 ml d'une solution contenant du sulfate de fer équivalent à 2 mmol de Fe^{2+}/l).

D'après les résultats de cette étude, il semble que la biodisponibilité du sotalol soit diminuée par l'administration concomitante de nourriture ; l'AUC de même que la quantité de médicament excrétée dans les urines ont diminué significativement. (cf.fig.6)



- FIG. 6. :Taux plasmatiques de sotalol après administration orale de 160 mg à jeun et après un repas.-

Par ailleurs le pic plasmatique est apparu plus tôt dans le test 1 que dans les autres tests. Les volumes de liquide importants retardent l'absorption mais ne diminuent pas nécessairement la quantité absorbée.

Les effets de l'alimentation sont probablement dus aux constituants du repas ; le test avec le lait a montré un retard d'absorption vraisemblablement en rapport avec la présence de calcium. La solution de calcium a également freiné le processus d'absorption. Par contre cet effet ne semble pas dû à un mécanisme de chélation car la solution de sulfate de fer n'a pratiquement pas entraîné de modification.

Devant ces diverses constatations plusieurs conseils peuvent être donnés en pratique quant à l'utilisation du sotalol :

- le donner de préférence en dehors des repas (2 à 3 heures avant) surtout si le repas à venir est riche en lait ou en produits laitiers ; l'effet de la nourriture doit être considéré si le traitement se révèle inefficace,

- éviter la prescription d'antiacides contenant du calcium,

- il serait peut-être également logique d'éviter les additifs contenant du calcium dans les préparations pharmaceutiques du sotalol (SO-TALEX contient comme additif du phosphate dicalcique).

I. B.8. Le labétolol

Le labétolol est à la fois un α et un β bloquant qui est totalement absorbé par l'intestin et qui subit un effet de premier passage hépatique.

Nous allons parler ici de deux études (20,56) qui se sont intéressées à l'influence de la nourriture sur cette molécule. La deuxième étude a également observé l'effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique du labétolol administré par voie intraveineuse.

Tout d'abord, MÄNTYLÄ (56) donne à 4 hommes et 4 femmes 200 mg de labétolol à jeun et avec un repas standard.

La biodisponibilité a été augmentée par la prise de nourriture (AUC augmentée). MÄNTYLÄ avance l'hypothèse que ceci peut être dû à une modification de la motilité gastrique et intestinale, mais le labétolol étant une molécule relativement hydrosoluble, ce ne peut être la seule explication. Il pense plutôt à une action de la nourriture sur l'effet de premier passage hépatique (la biodisponibilité du labétolol dans les maladies du foie étant significativement diminuée). Cette hypothèse s'appuie également sur le fait que l'excrétion urinaire du labétolol non conjugué est augmentée, suggérant une diminution du métabolisme de cette molécule.

DANESHMEND (20) a administré à 4 hommes et deux femmes les traitements suivants :

- test 1 : 200 mg de labétolol per os
à jeun,

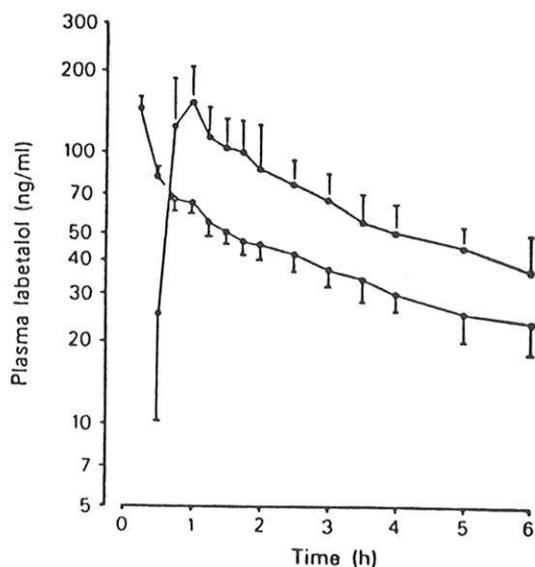
- test 2 : 0,5 mg/kg de labétolol en
IV à jeun,

- test 3 : 200 mg de labétolol per os
immédiatement après un petit déjeuner standard,

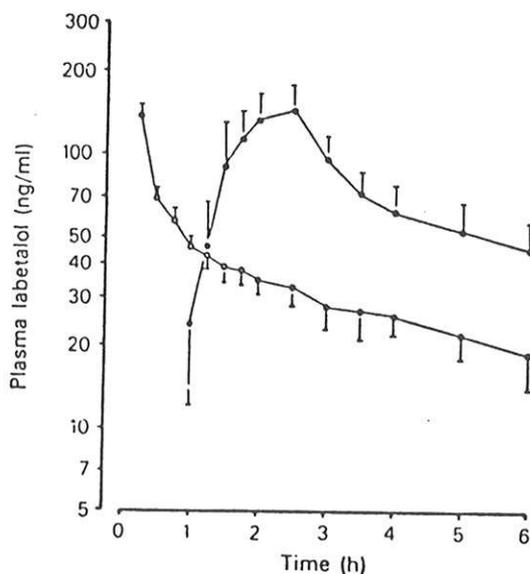
- test 4 : 0,5 mg/kg de labétolol en
IV immédiatement après un petit déjeuner standard.

Le petit déjeuner standard de 400 Kcal comportait : un "Weetabix", 100 ml de lait, un oeuf dur, une tranche de pain, 10 g de marmelade, 7g de beurre et 150 ml de jus d'orange (café et thé ont été interdits).

L'AUC (per os) a augmenté en moyenne de 11% avec le repas. L'AUC (IV) était moins importante après la prise de nourriture qu'à jeun. (cf.fig.7 et fig.8)



- FIG.7. : Taux plasmatiques de labétolol après administration à jeun de 200 mg per os (●) ou de 0,5 mg/kg en IV (○).-



- FIG. 8. : Taux plasmatiques de labétolol après administration après un repas de 200 mg per os (●) ou de 0,5 mg/kg en IV (○).-

Les demi-vies dans les deux cas n'ont pas changé avec le repas.

Cette étude confirme donc l'augmentation de la biodisponibilité du labétolol per os rapportée par MÄNTYLÄ de même que l'augmentation de Tmax.

DANESHMEND pense que ces modifications de biodisponibilité sont dues à une augmentation de l'effet de premier passage hépatique dépendante du type d'aliments consommés, bien que différentes études parlent d'une clairance extra hépatique importante qui pourrait se situer au niveau intestinal.

L'augmentation du débit sanguin hépatique sous l'influence de la nourriture expliquerait également la diminution de l'AUC(IV).

A noter que dans cette étude ces modifications de pharmacocinétique n'ont pas eu de répercussion notable sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

Il est néanmoins recommandé de prendre le labétolol à distance des repas afin de limiter les variations individuelles en terme de biodisponibilité et d'efficacité thérapeutique.

I. B.9. Le bisoprolol

Le bisoprolol est pratiquement totalement absorbé et présente un effet de premier passage modéré. Aussi après administration orale sa biodisponibilité est de l'ordre de 90%.

Nous n'avons pas trouvé d'étude précise sur l'influence de l'alimentation sur cette molécule.

LEOPOLD, dans son article sur la pharmacocinétique du bisoprolol (51) dit que la nourriture n'entraîne aucune modification de biodisponibilité.

II. LES DIURETIQUES

Nous n'allons parler dans ce chapitre que des diurétiques les plus couramment utilisés. Un petit rappel de pharmacocinétique sera fait pour chacun d'eux afin de mieux comprendre les effets d'une prise concomitante de nourriture sur leur biodisponibilité.

II. A. LE BUMÉTANIDE

II. A.1. Rappels de pharmacocinétique (7,101)

Le bumétanide, diurétique de l'anse, hypokaliémant, est absorbé rapidement et pratiquement totalement (95%) après son administration orale. Le pic sérique est obtenu vers la 30ème minute. La demi-vie est d'environ 1h30. La liaison aux protéines sériques est de l'ordre de 95 à 98%. L'élimination est essentiellement rénale (65% de la dose absorbée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines).

II. A.2. Alimentation et bumétanide

Une dose de bumétanide, donnée tôt dans la soirée, provoque une vive diurèse avant l'heure du coucher permettant une nuit sans problèmes ; mais quelquefois cette diurèse est retardée provoquant des désagréments mictionnels nocturnes.

En rapport avec cette constatation, HOMEIDA (32) a fait une étude en double aveugle pour

apprécier l'importance du retard de la réponse diurétique du bumétanide pris après un repas.

Six personnes ont pris 1 mg de bumétanide à 18h (après 5h de jeûne et 30 mn avant un repas), ou à 19h (immédiatement après le repas).

Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la diurèse et la natriurèse pendant les six premières heures qui ont suivi la prise médicamenteuse, mais les modalités de réponse ont été significativement différentes.

Ainsi les résultats suivants ont été observés :

- avec le médicament pris à jeun, le volume urinaire de la première heure a été significativement plus important de même que la quantité de sodium excrété ; par contre la diurèse s'est révélée plus courte,

- avec le médicament pris en postprandial, le volume urinaire des quatre dernières heures a été supérieur de 418 ml.

Ces résultats confirment le fait que le bumétanide, donné à jeun chez des sujets normaux, entraîne une diurèse complète en 3h, et que cette diurèse est retardée si le médicament est donné après le repas.

HOMEIDA recommande donc aux patients qui prennent ce médicament le soir de le prendre avant le

repas afin de pouvoir bénéficier de tous les avantages d'une diurèse rapide.

Cet article ne fait pas état des mécanismes d'action de la nourriture responsables de ce retard de diurèse. Cet effet est néanmoins vraisemblablement dû à un retard d'absorption de la molécule au niveau du tractus gastro-intestinal.

II. B. LE FUROSEMIDE

II. B.1. Rappels de pharmacocinétique (7,101)

L'absorption gastro-intestinale du furosémide (diurétique de l'anse hypokaliémant) a été estimée en comparant les taux plasmatiques et l'excrétion urinaire du médicament après administration orale et injection intraveineuse. La plupart des auteurs ont conclu à une absorption de la forme orale de l'ordre de 65%.

Le furosémide est fortement lié aux protéines plasmatiques et essentiellement à l'albumine. L'excrétion urinaire correspond à 30 à 50% de la dose administrée per os. La filtration glomérulaire est vraisemblablement de petite importance en raison de la forte liaison aux protéines. L'élimination biliaire est accrue en cas d'insuffisance rénale et il n'y a pas de ce fait d'accumulation de produit.

II. B.2. Alimentation et furosémide

La première étude présentée dans ce chapitre a été menée en 1973 par KELLY.(41)

Une dose de 80 mg de furosémide en comprimé ou en solution aqueuse a été donnée à 8 sujets en bonne santé, à jeun et en postprandial.

Aucune différence significative n'est apparue entre les deux formes galéniques.

A jeun, des taux plasmatiques décelables sont apparus au bout de 10 mn, les pics entre 60 et 70 mn et la concentration a diminué en 3 à 4 heures après la prise orale.

L'ingestion du médicament en postprandial a retardé l'apparition des taux décelables ; les pics sériques ont été plus bas.

Cependant la quantité de médicament absorbée fût semblable dans les deux cas. Malheureusement l'étude n'a pas été continuée assez longtemps pour qu'un calcul de l'AUC en postprandial puisse être fait.

La diurèse mesurée durant 12 heures n'a pas été significativement différente entre les deux formes galéniques, qu'elles aient été données à jeun ou en postprandial.

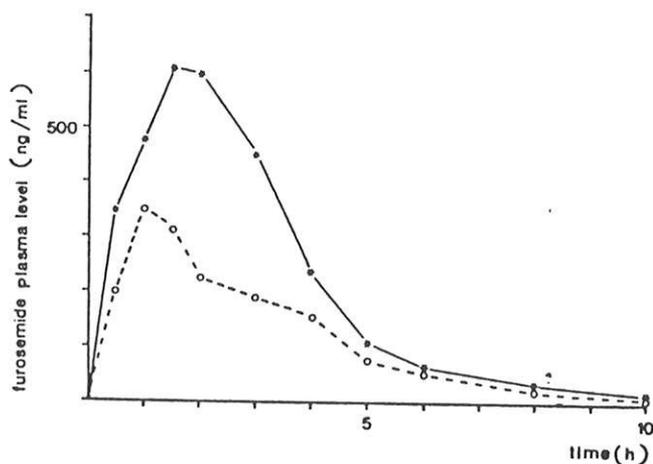
KELLY en a conclue que la biodisponibilité du furosémide administré oralement n'était pas modifiée par la prise de nourriture.

L' étude de BEERMAN (8), publiée en 1986, contredit ces résultats.

Dix hommes et femmes ont participé à l'étude. Ils ont pris 40 mg de furosémide à 8h après une nuit de jeûne, avec ou sans un petit déjeuner standard comportant 100 ml de lait, 1/2 petit pain avec du fromage et du beurre, et un oeuf. Un déjeuner standard a été servi à 12h de même qu'un dîner à 6h. De l'eau plate a été donnée, à raison de 150 ml toutes les heures pendant les dix heures d'étude, excepté au moment du petit déjeuner.

De plus, 5 sujets ont participé à une troisième expérience : le petit déjeuner a été remplacé par un repas "lourd" (1 avocat avec de la sauce vinaigrette, du poisson avec une sauce au vin et une purée de pommes de terre, de la salade de fruit avec de la crème fouettée).

Les Cmax ont été atteintes en 1,4h (Tmax) dans les deux cas. Les pics avoisinaient 933+/-272 ng/ml pour l'absorption préprandiale et 423+/-153 ng/ml pour l'absorption postprandiale. Les AUC ont été plus importantes en préprandiale qu'en postprandiale (2174+/-668 et 1219+/-403 ng/ml.h).(cf fig.1)



- FIG.1 : Taux plasmatiques de furosémide après administration orale de 40 mg avec (----) ou sans (___) petit déjeuner. -

D'autre part, l'excrétion urinaire de furosémide sur 48 heures fût respectivement de $11,4 \pm 2,5$ mg et de $8,4 \pm 1,4$ mg.

Les résultats obtenus avec le repas "lourd" furent : un pic plasmatique de 356 ± 62 ng/ml, une AUC de 1169 ± 313 ng/ml.h, une excrétion urinaire de $8,8 \pm 1,8$ mg.

Le déroulement de la diurèse fût similaire dans les deux cas pendant trois heures. La diurèse de 10h a atteint 2072 ± 347 ml et 1640 ± 347 ml respectivement, quand le diurétique a été donné sans et avec nourriture. La diurèse moyenne correspondante des 24h était respectivement de 2668 ± 691 ml et de 2270 ± 397 ml.

D'après tous ces chiffres, on peut dire que l'alimentation diminue la C_{max} mais n'a pas

d'influence sur le T_{max}. En relation avec cela, l'administration de furosémide avec de la nourriture réduit la diurèse initiale mais n'induit pas une augmentation du temps de diurèse.

La prise du petit déjeuner a réduit la biodisponibilité du furosémide d'environ 30%. Un résultat identique a été observé avec le repas "lourd" qui a peut-être eu une tendance à prolonger le T_{max}. Ceci indique que la réduction de la biodisponibilité n'est pas due à une augmentation du temps de vidange gastrique.

La différence au niveau de la diurèse des 24h n'apparaît pas cliniquement importante bien qu'elle soit statistiquement significative.

En conclusion, le furosémide doit être pris en dehors des repas.

II. C. L' HYDROCHLOROTHIAZIDE

II. C.1. Rappels de pharmacocinétique(7)

L'absorption de l'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique, se fait principalement au niveau du duodénum et du haut jéjunum. Elle avoisine, chez des sujets à jeun en bonne santé, les 65% et n'est pas dose-dépendante.

La fixation protéique de l'hydrochlorothiazide est d'environ 40%.

L'hydrochlorothiazide s'accumule au niveau des érythrocytes mais le mécanisme n'en est pas connu.

A peu près 95% de cette molécule sont excrétés par le rein sous forme inchangée. Sa clairance rénale est d'environ 335 ml/mn, ce chiffre élevé indique l'existence d'une sécrétion tubulaire.

II. C.2. Alimentation et hydrochlorothiazide

Deux études vont illustrer ce chapitre.

La première a été conduite par BEERMANN (6). Elle a porté sur 8 personnes en bonne santé qui ont pris à 2 semaines d'intervalle, 75 mg d'hydrochlorothiazide à jeun et en même temps qu'un petit déjeuner standard.

Dans le premier test (à jeun), les sujets ont bu 150 ml d'eau plate toutes les heures, 10 heures de suite, sauf aux 4,5 et 6ème heures où on leur a donné un mélange d'eau plate et de Trilgar (hydrates de carbone, Na, K, Mg, Cl, PO₄).

Dans le deuxième test, le petit déjeuner comprenait : 150 ml de thé non sucré, 150 ml de jus d'orange, 1 oeuf dur, un petit pain avec du beurre et du fromage. Quand ils ont eu mangé l'oeuf, la moitié du petit pain et bu le jus d'orange, ils ont absorbé les trois comprimés d'hydrochlorothiazide et ont fini leur repas. A midi, on leur a servi dix boulettes de viande en sauce avec de la purée, une salade composée de carottes, petits pois et maïs et 150 ml d'eau. Ce repas a été suivi de 150 ml de café et d'une

pâtisserie. Enfin à 17h, ils ont mangé du poulet, de la purée, la même salade qu'à midi et bu 150 ml d'eau.

BEERMANN a obtenu comme résultats : (cf. courbe fig.2)

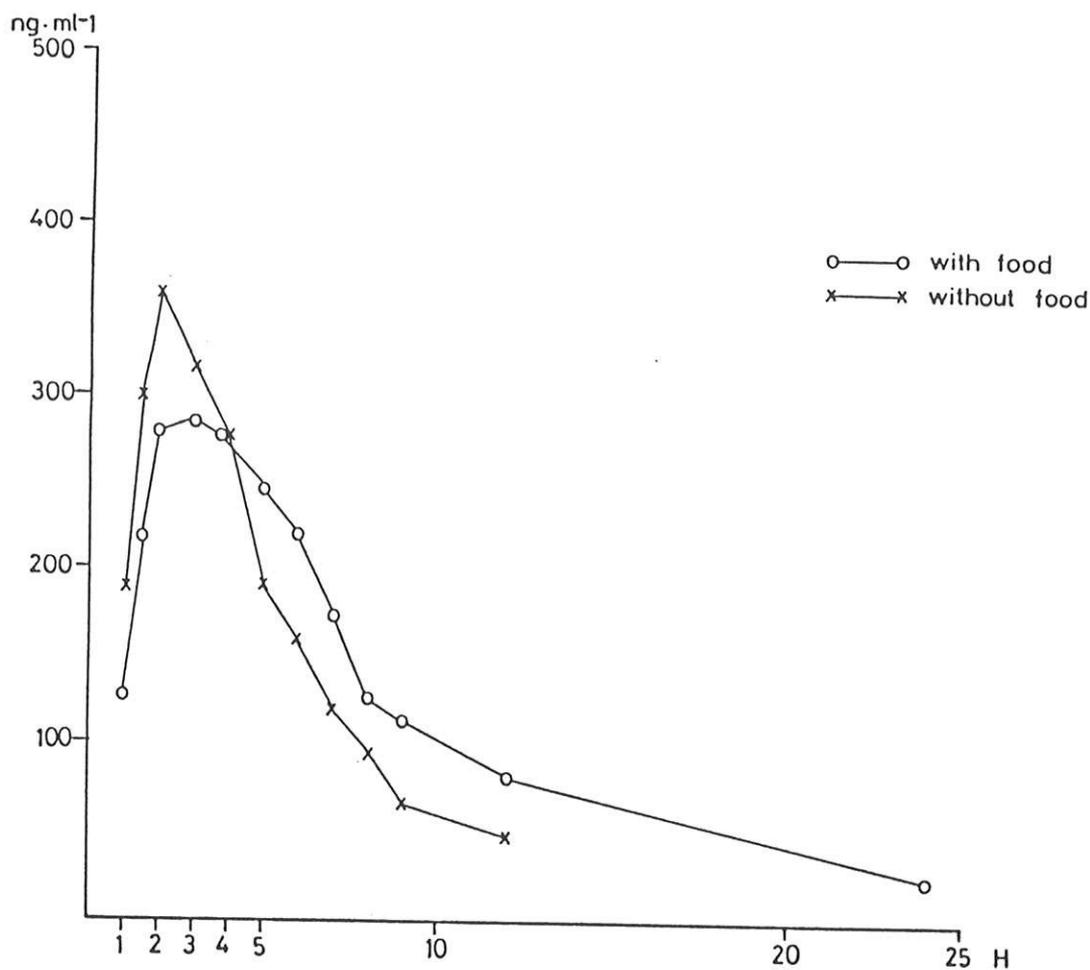
- une tendance à avoir une Cmax plus élevée dans le premier test,

- durant les quatre premières heures, les concentrations plasmatiques n'ont pas été significativement différentes, mais elles ont été nettement plus élevées dans le deuxième test à partir de la 5ème heure,

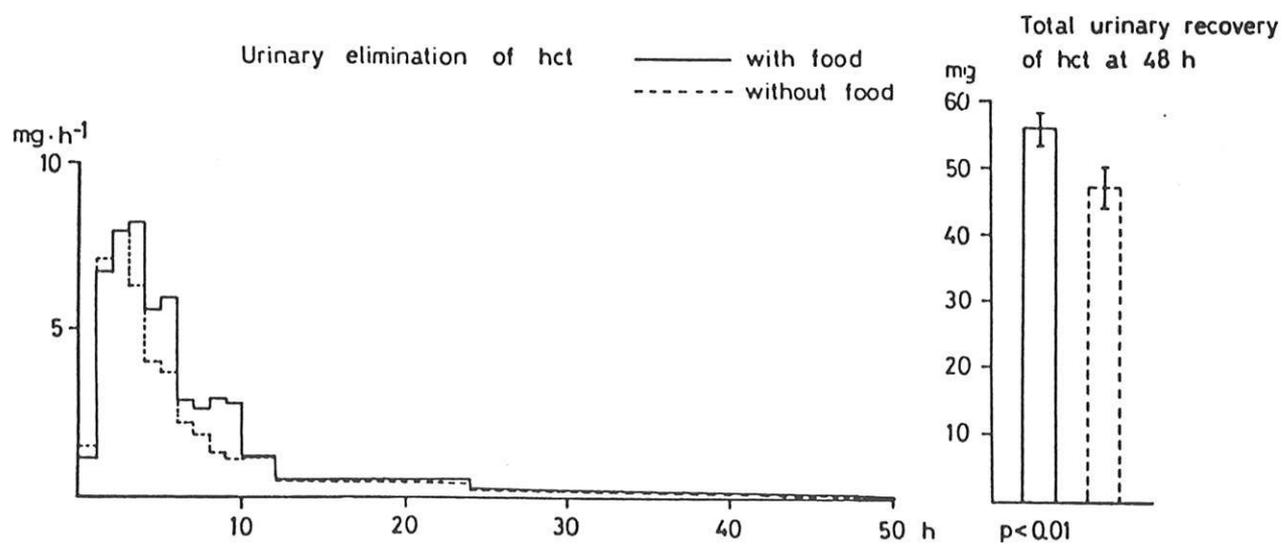
- 24h après tous les sujets présentaient encore des taux plasmatiques décelables dans le second test contre seulement 2 dans le premier,

- les AUC jusqu'à 12h après le traitement ne furent pas significativement différentes,

- la différence fût également significative au niveau de l'excrétion urinaire (1,5 mg et 0,6 mg respectivement). La complète excrétion urinaire de l'hydrochlorothiazide à 48h, dans les deux études avoisinait 47,4+/-6,0 mg et 55,6+/-4,9 mg respectivement. Cette différence est également significative. L'urine entre 24 et 48h ne contenait plus que 0,2 à 0,4% de produit.(cf.fig.3)



- FIG. 2 : Concentrations plasmatiques moyennes d'HCT après administration orale de 75 mg avec ou sans nourriture. -



- FIG. 3 : Excrétion urinaire d'HCT après administration orale de 75 mg avec ou sans nourriture. -

La quantité plus importante de médicament excrété dans les urines, observée lorsque le traitement a été pris au milieu du repas, montre que l'absorption est augmentée dans de telles circonstances.

Mais cette constatation, d'après BEERMANN a une importance clinique limitée.

La deuxième étude, conduite par WELLING (107) et publiée en 1981, a porté sur les effets de l'alimentation sur le chlorothiazide. Cette molécule administrée par voie orale est très peu absorbée, seulement 25% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines (90% quand elle est administrée en IV).

Sa faible absorption doit être due en partie à sa faible solubilité mais aussi à une possible saturation de sites spécifiques d'absorption. L'ingestion d'aliments mais aussi de liquides peut avoir une influence sur sa biodisponibilité avec une conséquence clinique possible.

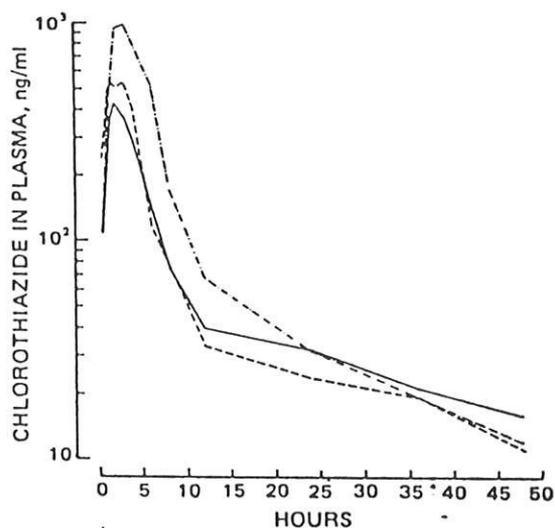
WELLING a donc étudié cette biodisponibilité chez 9 patients en bonne santé. Le protocole de traitement était le suivant :

- traitement A : 2 comprimés de 250 mg de chlorothiazide avec 250 ml d'eau à jeun

- traitement B : 2 comprimés de 250 mg de chlorothiazide avec 20 ml d'eau à jeun

- traitement C : 2 comprimés de 250 mg de chlorothiazide avec 250 ml d'eau immédiatement après un petit déjeuner standard (corn-flakes avec du lait, 150 ml de jus d'orange, 2 oeufs pûchés, 2 tranches de toast et une tasse de café décaféiné)

Les résultats des taux plasmatiques de chlorothiazide observés a l'issue des trois traitements sont montrés sur les courbes suivantes.

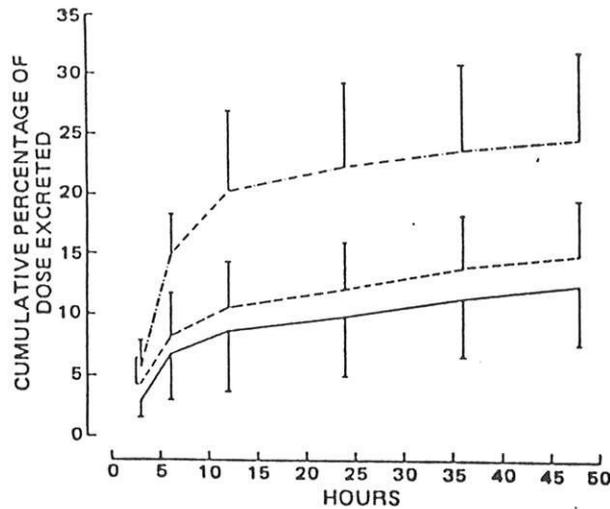


- FIG. 4 : Concentrations plasmatiques de chlorothiazide suivant les traitements A (---), B (___), et C (-.-). -

Dans les trois cas les concentrations plasmatiques atteignent un pic 2 à 3 heures après l'administration orale puis diminuent rapidement les 12 heures suivantes. Mais des différences significatives existent en valeur absolue. Les concentrations sont nettement plus élevées avec le traitement C. La Cmax dans ce cas-là est de 1107+/-577

ng/ml contre 513 ± 205 ng/ml et 681 ± 214 ng/ml avec les traitements A et B respectivement.

En ce qui concerne l'excrétion urinaire du médicament, les résultats obtenus sont illustrés par les courbes suivantes.



- FIG. 5 : Pourcentage de dose excrétée de chlorothiazide dans les urines après les traitements A (---), B (___), et C (-.-). -

Les taux obtenus avec le traitement C sont significativement plus élevés que ceux observés avec les deux autres traitements.

WELLING en a donc conclu qu'à jeun, l'absorption du chlorothiazide n'était pas influencée par la quantité de liquide ingérée, mais qu'après un repas, elle était deux fois plus importante.

Les aliments solides retardent la vidange gastrique et peuvent réduire de ce fait la quantité de médicament arrivant sur les sites spécifiques

d'absorption. Un tel mécanisme a été déjà démontré avec la riboflavine.

On aurait pu penser qu'en augmentant le volume d'eau accompagnant l'administration du médicament, l'absorption en aurait été meilleure ; devant les résultats obtenus d'autres facteurs doivent jouer.

De toute façon pour une absorption optimale, il semble judicieux de prendre le chlorothiazide immédiatement après les repas.

Dans certaines préparations pharmaceutiques, l'hydrochlorothiazide est combiné à l'amiloride ou au triamtérène. L'article de WILLIAMS (108) rend compte de l'influence de la nourriture sur les associations hydrochlorothiazide-triamtérène et hydrochlorothiazide-amiloride.

Il rapporte les résultats de 7 études faites sur ces deux formulations. Seules les conclusions des 3 dernières nous intéressent car elles ont comparées les biodisponibilités des différentes formulations à jeun et avec un repas standard.

Les formulations employées étaient :

- formulation I : 25 mg d'hydrochlorothiazide et 50 mg de triamtérène,
- formulation II : 50 mg d'hydrochlorothiazide et 75 mg de triamtérène,

- formulation III : 50 mg
d'hydrochlorothiazide et 5 mg d'amiloride.

Dans l'étude n°5, 12 personnes ont pris 2 capsules de I à jeun et après un petit déjeuner riche en lipides (44 g de lipides, 724 Kcal).

Dans l'étude n°6, 20 personnes ont pris un comprimé de II à jeun et après un petit déjeuner riche en lipides. Le même protocole a été appliqué à la formulation III.

Enfin, dans l'étude n°7, 16 personnes ont pris une capsule de I à jeun mais aussi après des repas comportant 15 g, 30 g, ou 45 g de lipides (l'apport calorique total et le % de protéines étaient constants).

Nous allons aborder maintenant les résultats de ces différentes études qui sont illustrés par le tableau page suivante.

% de la dose administrée dans les urines de 72 heures					
Etude	formulation	condition	hydrochlorothiazide	triamtérène	amiloride
5	I	à jeun	46,5+/-16,7	23,6+/-8,5	-
	I	repas	64,6+/-7,3	55,9+/-9,3	-
6	II	à jeun	58,6+/-8,1	54,4+/-10,5	-
	II	repas	61,0+/-8,5	59,4+/-9,1	-
	III	à jeun	59,1+/-9,8	-	43,3+/-8,7
	III	repas	61,8+/-7,8	-	33,0+/-9,7
7	I	à jeun	46,8+/-16,1	21,2+/-7,0	-
	I	repas(15g)	47,2+/-14,1	28,1+/-9,9	-
	I	repas(30g)	49,0+/-11,3	34,0+/-10,7	-
	I	repas(45g)	56,2+/-12,4	43,0+/-12,4	-

A jeun, l'absorption de l'hydrochlorothiazide et du triamtérène à partir de I est partielle, seuls 30 à 45% de la dose d'hydrochlorothiazide et 25% de la dose de triamtérène sont absorbés). Par contre pour les formulations liquides de ces médicaments prises seules ou en association, 60% de chaque dose administrée sont retrouvés dans les urines.

L'administration de I avec le repas riche en lipides dans l'étude n°5 a été suivie d'une augmentation de l'absorption qui a atteint des taux similaires à ceux observés avec les formes liquides.

Le pourcentage d'hydrochlorothiazide et de triamtérène absorbé est directement lié aux taux de lipides contenus dans les repas

La nourriture n'a pas d'effet sur l'absorption des deux composés dans la formulation II.

Pour la formulation III, le repas ne modifie pas l'absorption de l'hydrochlorothiazide mais entraîne une petite diminution de l'absorption de l'amiloride.

D'après ces résultats WILLIAMS pense qu'il existe une interaction aliment-formulation du médicament plutôt qu'une interaction aliment-principe actif.

Le mécanisme par lequel le petit déjeuner riche en lipides a augmenté l'absorption de la formulation I n'est pas connu. Un repas très riche en lipides retarde la vidange gastrique et augmente le temps de transit intestinal, ce qui a peut-être permis une meilleure désintégration et dispersion des composés de cette formulation.

Le triamtérène subit un effet de premier passage hépatique intense, mais WILLIAMS ne pense pas que la nourriture ait une quelconque influence sur cet effet de premier passage hépatique comme le pensent d'autres auteurs.

Par ailleurs, l'augmentation de l'absorption n'a été significativement observée qu'avec un repas très riche en graisses qui n'est pas particulièrement recommandé surtout pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

Néanmoins on peut dire que la formulation I est plus sensible aux constituants des repas que les deux autres formulations.

Il semble donc préférable de donner la formulation I (PRESTOLE) en dehors des repas pour ne pas avoir une absorption variant selon les constituants des repas.

Les formulations II et III peuvent être données à n'importe quel moment, car leur absorption est moins dépendante des nutriments.

II. D. LA SPIRONOLACTONE

II. D.1. Rappels de pharmacocinétique (7)

La spironolactone, diurétique hyperkaliémant antagoniste de l'aldostérone, subit après son absorption gastro-intestinale un effet de premier passage hépatique important. Ne pouvant être administrée en IV, les caractéristiques réelles de son absorption et de sa biodisponibilité sont difficiles à connaître.

La canrénone est le principal métabolite actif de la spironolactone.

Le métabolisme de la spironolactone est très complexe. La première étape apparait être un estérolyse de la spironolactone en un thiol, qui est

hydrolysé en canrénone ou méthylé en thio-méthylspironolactone. La canrénone est en équilibre enzymatique avec le canrénoate, elle peut être aussi hydroxylée en 15 α -hydroxy-canrénone. La thiométhylspironolactone subit hydroxylation, sulphoxydation, peroxydation et probablement conjugaison.

Après son administration orale, environ 80% de la spironolactone sont convertis en canrénone. La spironolactone semble avoir une demi-vie de quelques heures.

L' élimination de la spironolactone et de ses métabolites est rénale mais aussi biliaire.

II. B.2. Alimentation et spironolactone

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, seulement quelques traces de la spironolactone sous sa forme initiale sont retrouvées au niveau plasmatique ; elle est effectivement rapidement transformée en canrénone essentiellement au cours de son premier passage à travers l'intestin et le foie.

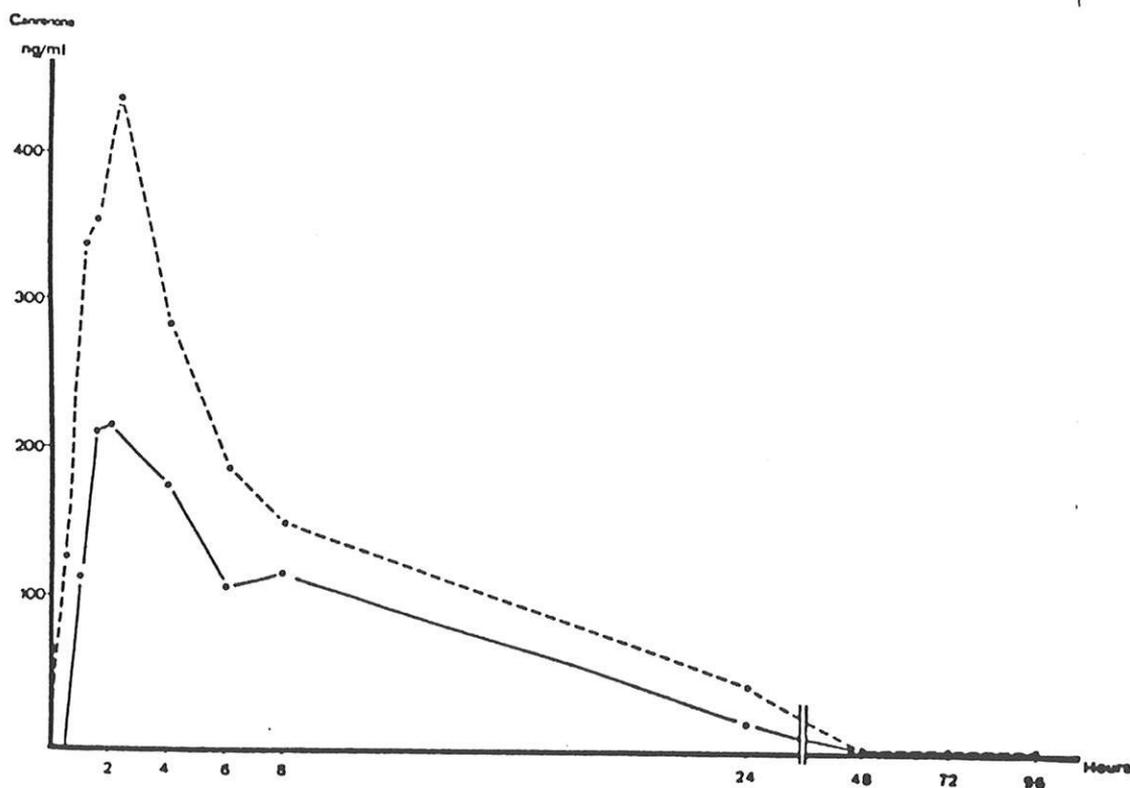
MELANDER (60) s'est intéressé à l'influence de la nourriture sur cette canrénone.

Il a donné à 8 sujets en bonne santé 100 mg de spironolactone à jeun et après un petit déjeuner standard.

Les taux de canrénone ont été déterminées par une méthode spectrofluorométrique.

MELANDER a observé des variations considérables entre individus concernant le Tmax et la demi-vie. Les variations des Cmax et des AUC n'ont pas été statistiquement significatives.

Les pics de concentration, et les AUC de la canrénone furent significativement plus importantes lorsque l'administration de la canrénone a suivi le repas (cf.fig. 6).



- FIG. 6 : Taux plasmatiques de canrenone après 4 x 25 mg de spironolactone donnés à jeun (—) et après un repas standard (-.-.-). -

Aucune différence marquante n'a été observée concernant les Tmax et les demi-vies.

En conclusion de cette étude, d'après MELANDER, la spironolactone est principalement transformée dans l'organisme en canrénone qui semble être le métabolite responsable de la majeure partie des effets de la molécule. La spectrofluorométrie n'est pas entièrement spécifique de la canrénone, mais les autres métabolites semblent jouer un rôle négligeable.

L'information la plus importante apportée par cette étude est que la canrénone apparaît davantage au niveau de la circulation générale quand la spironolactone est administrée avec un repas.

On sait que l'absorption de la spironolactone est incomplète en raison de sa faible hydrosolubilité. La micronisation des particules du comprimé de spironolactone augmente son absorption ; on peut donc penser que l'alimentation en retardant la vidange gastrique, augmente la désintégration des comprimés et de ce fait accroît la solubilité du composé.

Une autre possibilité est que la solubilité de la spironolactone soit accrue par les acides biliaires.

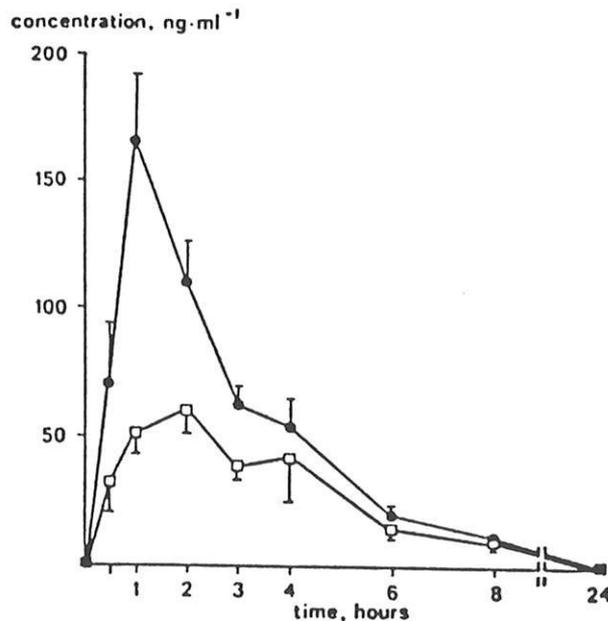
Mais toutes ces hypothèses demandent plus d'études.

Plus récemment, OVERDIEK (73) a étudié, lui aussi, l'influence de l'alimentation sur la

biodisponibilité de la spironolactone car il a mis au point une méthode spécifique permettant de doser la 7 α -thio-méthyl-spirolactone qui serait le métabolite majeur de la spironolactone au niveau plasmatique. Il a également constaté que les concentrations plasmatiques de spironolactone étaient du même ordre de grandeur que celles de la canrénone et que celle-ci n'était en fait responsable que d'une petite partie de l'activité pharmacologique de la spironolactone. Ces constatations viennent compléter les résultats de MELANDER.

OVERDIEK a donc voulu étudier les effets exacts de la nourriture sur la biodisponibilité de la spironolactone et de ses métabolites.

Il a donné, à 9 sujets en bonne santé, une dose unique de 200 mg de spironolactone avec 50 ml d'eau, à jeun et immédiatement après un repas standard comportant 120 g de pain complet, 20g de margarine allégée, 30 g de Gouda et 150 ml de lait écrémé.



- FIG. 7 : Concentrations plasmatiques de spironolactone après administration de 200 mg de spironolactone à jeun (□) et en postprandial (●).-

La prise concomitante de nourriture a entraîné une augmentation significative de l'AUC₀₋₂₄ et de la C_{max} de la spironolactone et de ses métabolites. (cf.fig. 7)

La moyenne de l'AUC de la spironolactone est passé de 288+/-138 à 493+/-105 ng/ml.h ; celle de ses métabolites de 8511+/-2062 à 11219+/-2471 ng/ml.h.

La moyenne de T_{max} n'a pas varié significativement de même que la demi-vie (seulement déterminée pour la spironolactone).

Le fait le plus intéressant a été d'observer que le rapport entre les AUC à jeun et après le repas de la spironolactone était plus élevé que celui correspondant aux AUC de la 7 α -thio-méthyl-spirolactone et de la 6 β -hydroxy-7 α -thio-méthyl-spirolactone.

L'augmentation de biodisponibilité observée avec l'alimentation peut-être expliquée par l'apport en lipides qui augmenterait la solubilité de ce médicament peu hydrosoluble, en retardant la vidange gastrique et en stimulant la sécrétion biliaire. Ceci rejoint les hypothèses de MELANDER.

Une diminution de l'effet de premier passage ne constitue pas une explication car si tel en était le cas on aurait du constater une diminution des métabolites de la spironolactone.

Si l'alimentation améliore l'absorption de la molécule initiale, une quantité supérieure de substrat est offerte à la clairance présystémique ; ceci, de même qu'une possible saturation des enzymes responsables de la biotransformation de la spironolactone, peut expliquer l'augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites en dépit d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique.

OVERDIEK conclue son article en disant que la spironolactone elle-même peut être responsable d'une partie de son activité. Si des effets secondaires sont attribués aux métabolites, les résultats de l'étude montrent que ces effets peuvent être diminués par la prise d'une petite dose de spironolactone au sein d'un repas sans pour cela modifier l'efficacité thérapeutique.

D'autre part la spironolactone pouvant causer une irritation gastrique son administration avec le repas n'en est que plus recommandée. (108)

III. LES INHIBITEURS CALCIQUES

III. A. LA NIFEDIPINE

III. A.1. Rappel de pharmacocinétique (101)

Inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines, la nifédipine est rapidement résorbée par voie digestive. Elle apparaît dans le sang quelques minutes après son administration orale. Elle subit un effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. La fixation protéique est de 90 à 95%. Elle est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. 70 à 80% de la substance sont éliminés par le rein.

Dans la forme galénique à libération prolongée, la nifédipine se trouve sous une forme microcristalline à dissolution lente. La résorption est donc retardée, un pic de concentration moins élevé et un ralentissement de l'élimination en sont les conséquences. La quantité résorbée est cependant identique à celle des capsules à libération immédiate.

III. A.2. Alimentation et nifédipine

Plusieurs auteurs ont étudié l'influence de l'alimentation sur la nifédipine. Ces différentes études n'ont pas toutes apporté les mêmes résultats et les mêmes conclusions.

HIRASAWA rapporte, dans un article de 1985 (31), une étude sur l'absorption de la nifédipine et la réponse hémodynamique avant et après un petit déjeuner standard, chez dix patients ayant eu un infarctus du myocarde. Le protocole d'étude était le suivant :

- phase A : 10 mg de nifédipine administrés 30 mn avant le petit déjeuner,

- phase B : 10 mg de nifédipine administrés 30 mn après le petit déjeuner.

Ce repas comportait 24 g de protéines, 11 g de lipides et 117 g d'hydrates de carbone (666 Kcal).

En phase A, la C_{max} et les modifications hémodynamiques sont apparues 1 heure après l'administration orale.

En phase B, la C_{max} fût plus basse qu'en phase A (43+/-6 contre 136+/-23 ng/ml) ; celle-ci, de même que les réponses hémodynamiques, furent retardées de 4 heures.

L'AUC_{0-6h} fût plus importante dans la phase A démontrant, selon HIRASAWA, que l'absorption après la prise de nourriture était incomplète ou retardée.

Par ailleurs, l'étude a montré que la réponse hémodynamique de la nifédipine était significativement corrélée avec la concentration

plasmatique. La Cmax observée en phase A fût associée à une importante diminution de la pression artérielle, mais également à l'apparition d'effets secondaires comme céphalée et flush. La même diminution de pression artérielle ne fût pas observée en phase B, mais les valeurs de cette pression artérielle, 4 à 6 heures après l'administration orale, furent comparables. D'autre part, l'administration de nifédipine avec le repas peut réduire les effets secondaires.

CHALLENGER, à l'issue de son étude faite sur une huitaine de personnes en bonne santé (15), arrive aux mêmes conclusions qu'HIRASAWA en ce qui concerne la Cmax et le Tmax. Par contre, ayant fait une mesure de l'AUC sur 24 heures, il a observé que l'alimentation n'avait aucune influence sur la biodisponibilité de la nifédipine.

L'étude de REITBERG (78) vient compléter ces résultats.

Quinze hommes ont absorbé 10 mg de nifédipine avec 120 ml d'eau dans trois conditions : à jeun, après un repas pauvre en lipides et riche en hydrates de carbone et après un repas riche en lipides.

Les résultats obtenus, illustrés par la figure 1, furent les suivants :

- modification des Cmax et des Tmax :
les Cmax à jeun, après le repas pauvre en lipides et celui riche en lipides furent respectivement de 78,9,

42,2 et 58,7 ng/ml. Le Tmax fût plus long avec le repas pauvre en lipides.

- les concentrations plasmatiques furent significativement différentes à 25, 35, 45, et 60 mn mais furent 6 heures plus tard comparables.

- les AUC et les demi-vies ne furent pas significativement différentes.

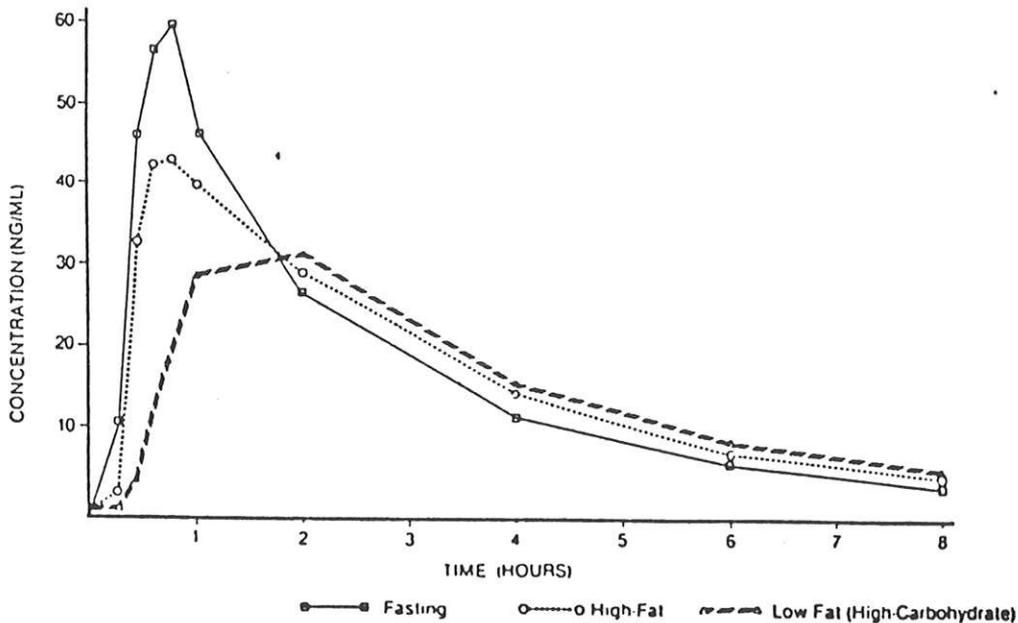


Fig. 1. Concentrations plasmatiques moyennes après administration orale de 10 mg de nifédipine chez 15 sujets volontaires dans les conditions suivantes : à jeun, après un repas riche en lipides et après un repas pauvre en lipides.

Comme on l'a vu dans le petit rappel de pharmacocinétique, la nifédipine est un dérivé de la dihydropyridine, fortement lié aux protéines. C'est un composé neutre à la fois lipophile et hydrophile ; il est complètement absorbé et subit un effet de premier passage variable mais significatif. Son métabolite initial est formé par hydrogénation et aromatisation.

Les résultats de cette étude montre que l'absorption de la nifédipine est retardée mais que sa biodisponibilité reste intacte lors de la prise concomitante de nourriture. Cela montre donc que le processus d'absorption et non l'extraction hépatique est modifié par la présence de nutriments dans le tractus gastro-intestinal.

D'après REITBERG, la nourriture aurait une influence sur l'effet de premier passage de certains médicaments seulement, comme par exemple les bases lipophiles métabolisées par hydroxylation, glucuronidation ou acétylation (les nutriments pouvant inhiber ces systèmes enzymatiques).

Quoiqu'il en soit, en ce qui concerne la nifédipine, REITBERG pense qu'il serait bénéfique de conseiller aux patients qui souffrent de céphalées ou de flush dans l'heure qui suit l'administration du médicament, de le prendre avec le repas,, mais que d'autres études seraient nécessaires pour confirmer cette possibilité.

Pour les autres patients il semble que la nifédipine peut être prise à n'importe quel moment par rapport aux repas.

RIMOY (80) a étudié l'influence de l'alimentation sur une formulation biphasique de la nifédipine qui comprenait un composé à libération immédiate et un composé à libération retardée. L'ingestion d'un petit déjeuner léger n' a pas modifié la biodisponibilité de la molécule libérée à partir de cette formulation.

Avant de quitter ce chapitre sur la nifédipine, nous allons juste citer les résultats de BAILEY concernant son étude récente (5) sur les interactions des jus d'agrumes avec la fêlodipine et la nifêdipine.

Six hommes en bonne santê ont pris 10 mg de nifêdipine avec de l'eau ou du jus de pamplemousse. La biodisponibilitê de la molêcule avec le jus de pamplemousse a atteint une valeur de 134 (108-169)% de la valeur observêe avec l'eau.

III. B. LA NICARDIPINE

III. B.1. Rappels de pharmacocinêtique (101)

La nicardipine, appartenant à la famille des dihydropyridines, est rapidement et totalement absorbêe aprês son administration orale.

Elle est fortement liêe aux protêines avec une affinitê particuliêre pour les α -glycoprotêines et les lipoprotêines.

Le mêtabolisme intense procède essentiellement par oxydation de la chaîne latêrale et du noyau dihydropyridine. Aucun des 15 mêtabolites identifiês ne paraît participer à l'activitê du produit.

La voie urinaire et la voie biliaire participent à parts égales à l'élimination de la nicardipine et de ses métabolites.

III. B.2. Alimentation et nicardipine

GRAHAM, a consacré une partie de son étude sur le métabolisme et la pharmacocinétique de cette molécule (29), à l'effet de la nourriture sur sa biodisponibilité.

Des sujets en bonne santé ont reçu 20 mg de nicardipine 1 heure avant, pendant, et 1 heure après un repas standard. Pour chacun de ces trois tests, les sujets ont pris 20 mg de nicardipine 3 fois par jour pendant les trois jours précédant les tests.

La présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal, pendant la phase d'absorption de la nicardipine, semble réduire sa biodisponibilité et allonger le T_{max} . (cf. fig 1)

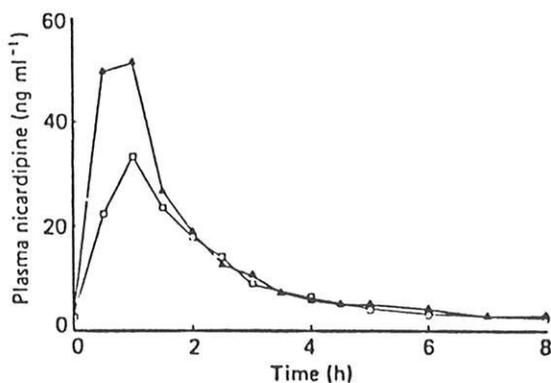


Fig. 1. Concentrations plasmatiques moyennes chez des volontaires ayant reçu 20 mg de nicardipine 1h avant (▲) et 1h après (◻) un repas standard.

Une réduction du débit d'absorption doit diminuer les concentrations au niveau du sang porte. La fraction de la dose éliminée lors du premier passage peut être de ce fait augmentée, le système d'élimination présystémique n'étant pas saturé.

DELCHIER (22), dans son étude récente sur l'influence des sécrétions digestives et de l'alimentation sur l'absorption intestinale de la nicardipine, n'arrive pas exactement aux mêmes résultats.

Il faut dire que les modalités d'administration de la molécule dans cette étude ont été particulières.

En effet 40 mg de nicardipine ont été perfusés à six sujets en bonne santé, à raison de 5 ml/mn pendant 2 heures, avec ou sans solution salée isotonique (tests A et B), ou avec une solution de nutriments (test C). Un ballon occlusif isolait le segment test, des sécrétions digestives.

Dans les tests A et B, 100% de la nicardipine ont été rapidement absorbés au niveau du jéjunum (les mêmes résultats ont été observés au niveau de l'iléon).

Dans le test C, l'absorption fût très légèrement diminuée (94%).

DELCHIER n'a pas observé de relation entre l'absorption de la nicardipine et les mouvements d'eau ou la concentration en sels biliaires dans le jéjunum.

Il apparaît que l'absorption de la nicardipine ne semble pas être affectée par la nourriture.

Néanmoins DELCHIER reconnaît que, dans des conditions normales d'administration de la nicardipine avec un repas, le retard de la vidange gastrique due au repas entraîne un étalement de la délivrance du principe actif au duodéno-jéjunum ; les concentrations aux sites d'absorption et au niveau du sang porte sont plus basses que lorsque le médicament est administré à jeun. En raison de la nature non linéaire de l'effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité de la nicardipine est diminuée.

Il est donc conseillé de prendre la nicardipine en dehors des repas.

III. C. LA NITRENDIPINE

III. C.1. Rappels de pharmacocinétique (7)

La résorption de la nitrendipine, inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines, est pratiquement totale et se fait de façon linéaire.

Elle subit ensuite, un effet de premier passage hépatique intense réduisant sa biodisponibilité absolue, qui se situe entre 5 et 40% avec une moyenne de 20%.

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (97 à 99%). Elle est distribuée rapidement et uniformément à tout l'organisme.

L' élimination du principe actif se fait pratiquement totalement sous forme de métabolites inactifs, par voie urinaire et par voie biliaire.

III. C.2. Alimentation et nitrendipine

LOBO (55) a étudié les variations intra- et inter-individuelles des concentrations plasmatiques de nitrendipine, de même que l'effet de l'alimentation sur cette molécule.

Huit sujets en bonne santé ont pris trois jours de suite 20 mg de nitrendipine avec 100 ml d'eau à jeun ; le quatrième jour, ils ont avalé le comprimé après un petit déjeuner standard.

Ce petit déjeuner comportait 25 g de cornflakes, 300 ml de lait, 2 tranches de toast avec du beurre et de la confiture et 250 ml de thé.

Les variations inter-individuelles et intra-individuelles se sont révélées très importantes. Ceci peut être expliqué par le fait que la nitrendipine, une fois absorbée, pénètre très

rapidement dans les tissus ; comme c'est une molécule très liposoluble, de petites variations dans le rapport masse maigre/poids corporel entraînent des variations importantes de la distribution tissulaire.

Par contre les profils de courbe de concentration plasmatique moyenne ont été similaires et suggèrent que l'absorption et la biodisponibilité de la nitrendipine ne sont pas affectées par la nourriture.

III. D. LE VERAPAMIL

III. D.1. Rappels de pharmacocinétique (101)

Le vérapamil, administré par voie orale, est absorbé à plus de 90%. Il subit un effet de premier passage hépatique intense expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35%). Le pic de concentration est établi entre une et deux heures, la demi-vie est comprise entre 3 et 7 heures. La liaison aux protéines est de 90%.

La très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites, dont le plus important est le nor-vérapamil, qui peut atteindre à l'équilibre des concentrations voisines de la substance mère ; il s'agit d'un métabolite actif.

L' élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70%, digestive pour 20 à 25%.

III. D.2. Alimentation et vérapamil.

Récemment, WOODCOCK (109) devant l'influence importante de l'alimentation sur des molécules telles que propranolol et métoprolol, s'est demandé si un effet similaire ne pouvait avoir lieu sur le vérapamil, qui subit lui-aussi un important effet de premier passage hépatique.

Il a donné, à 9 sujets en bonne santé, 120 mg de vérapamil immédiatement après ou 2,5 h avant un repas standard, comportant 34 g (22%) de protéines, 42 g (27%) de lipides et 75 g (51%) d'hydrates de carbone.

Le repas riche en protéines a seulement entraîné de petites modifications des concentrations plasmatiques contrairement aux augmentations significatives observées avec le propranolol et le métoprolol.

Pourtant la Cmax a eu tendance à diminuer en postprandial (77 ng/ml contre 118 ng/ml à jeun). Le Tmax fût également plus long (3,1h contre 1,6h). Par contre les AUC n'ont pas été significativement modifiées (445+/-319 contre 428+/-201 ng/ml.h).

Certains auteurs ont suggéré (nous en avons d'ailleurs déjà parlé) que la nourriture pouvait seulement avoir un effet sur la biodisponibilité de médicaments subissant hydroxylation et conjugaison. Les premières transformations métaboliques du vérapamil sont une déalkylation et une déméthylation, et ceci serait en accord avec l'hypothèse précédente.

La prolongation du T_{max} peut être attribuée à un retard de vidange gastrique, phénomène qui peut être responsable également de la réduction de la C_{max} .

Quoiqu'il en soit, les AUC n'étant pratiquement pas modifiées par la prise de nourriture, aucune recommandation particulière n'est nécessaire quant à l'administration du vérapamil par rapport aux repas.

IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

IV. A. LE CAPTOPRIL

IV. A.1. Rappels de pharmacocinétique (57,101)

Après administration orale, le captopril est rapidement absorbé. Le pic sanguin est observé à la première heure. Sa biodisponibilité se situe entre 61 et 76%. La liaison aux protéines est de l'ordre de 30%.

Etant une molécule instable, le captopril est rapidement métabolisé. Son élimination est rénale, seulement un tiers de la molécule intacte est retrouvé dans les urines. La demi-vie du captopril inchangé est de 1,7h, celle de ses métabolites, 9,4 à 12h.

IV. A.2. Alimentation et captopril

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du captopril. Nous allons ici rapporter quelques unes de ces études qui n'ont pas toutes donné les mêmes résultats.

SINGHVI (95) a conduit une étude sur douze sujets en bonne santé pour évaluer l'effet de la nourriture après administration d'une dose unique de 100 mg de captopril.

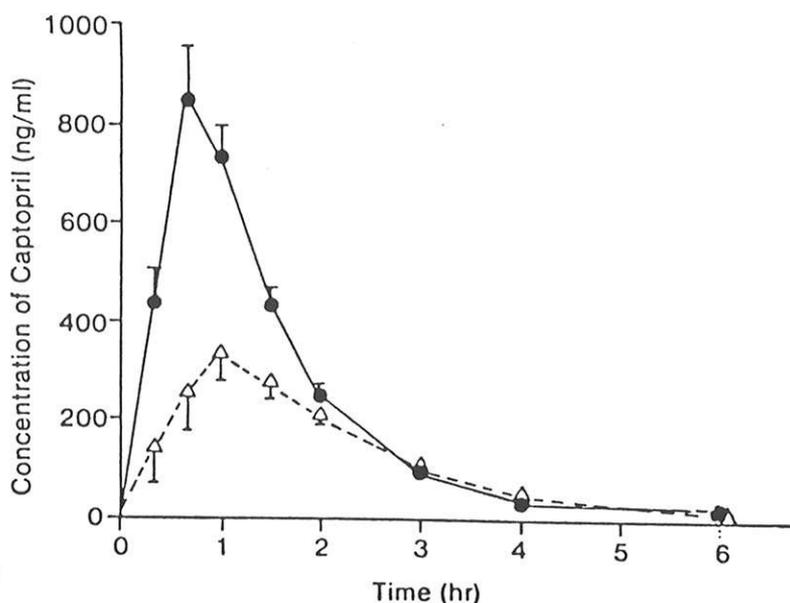
Il a utilisé du captopril marqué au ^{14}C afin de pouvoir facilement apprécier, en dosant la radioactivité, l'absorption, la biodisponibilité mais aussi l'élimination de la molécule.

Le captopril fût administré dans deux circonstances : à jeun et immédiatement après un petit déjeuner complet.

Chaque dose de médicament a été prise avec 250 ml d'eau, la même quantité d'eau fût consommée par chaque sujet 1 heure et 2 heures après l'administration.

Le petit déjeuner comportait un verre de jus d'orange, un oeuf brouillé, une tasse de flocons d'avoine, une demi-tasse de lait entier, 2 tranches de toast beurrées, 2 cuillères à café de sucre et une cuillère à café de confiture. Le ^{14}C -captopril a été administré une minute après la fin du repas.

La fig.1 montre bien que les concentrations moyennes de captopril inchangé furent au début plus hautes à jeun, qu'après le repas. Par contre 1,5h après l'administration, elles ne furent plus significativement différentes.



- FIG.1 : concentrations plasmatiques moyennes de captopril chez des sujets en bonne santé après administration de 100 mg de ^{14}C -captopril ; à jeun (●) et en postprandial (△).-

Les Cmax et les AUC ont été plus élevées à jeun qu'en post-prandial. Les Tmax ont été plus courts pour le médicament pris à jeun.

La comparaison de l'excrétion urinaire de la radioactivité dans les deux cas indique que l'absorption de la radioactivité chez les sujets ayant mangé représente 65% de celle des sujets à jeun. Les mêmes résultats ont été observés au niveau de l'excrétion urinaire du captopril intact.

Donc la biodisponibilité du captopril est diminuée de 35 à 40% après l'ingestion d'un repas dans cette étude.

IZUMI (35) dans une étude concomitante à la précédente, a administré à des sujets hypertendus 25 mg de captopril dans deux circonstances, 30 mn après un petit déjeuner (étude I) et 2 heures après également un petit déjeuner (étude II).

Il a ensuite évalué les modifications possibles de la pression artérielle, des concentrations plasmatiques de captopril, de l'activité rénine plasmatique, de l'aldostérone plasmatique et de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, dans les deux conditions d'administration.

Les résultats ont été les suivants :

- aucune différence significative dans les réponses hypotensives,

- Les taux maximum de concentration plasmatique ont été atteints 60 et 90 mn après l'administration orale dans les études I et II, respectivement,

- aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne les Cmax, les demi-vies, les Tmax et les AUC,

- le pic d'activité rénine plasmatique a été atteint 60 et 90 mn après l'administration orale dans les études I et II respectivement,

- dans l'étude I, une réduction un peu plus importante du taux d'aldostérone plasmatique a été observée.

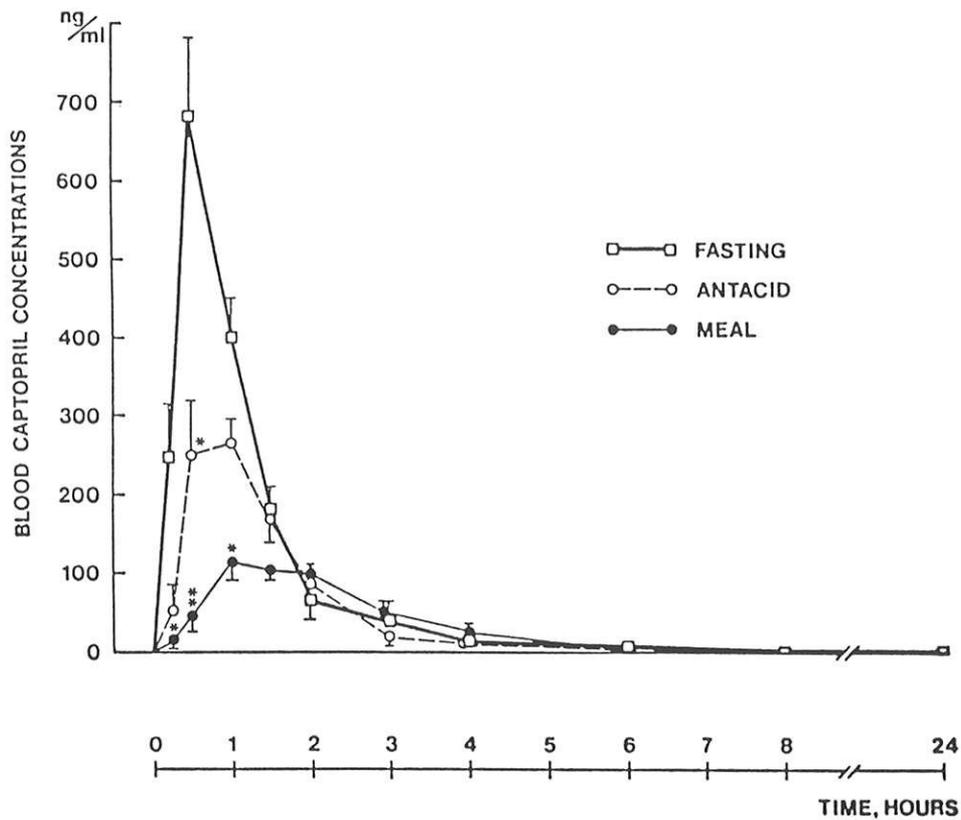
D'après IZUMI, les résultats ci-dessus indiquent que l'alimentation n'exerce pas d'influence significative sur les effets cliniques du captopril.

MÜLLER, dans son étude publiée en 1985 (71), arrivent aux mêmes conclusions. Il a donné à 18 sujets atteints d'hypertension artérielle moyenne, une dose unique de 25 mg de captopril (après deux semaines de placebo) 1 heure avant et en même temps qu'un petit déjeuner standard. Il n'a pas observé de modifications au niveau de la réponse de la pression artérielle, que le captopril ait été pris à jeun ou avec le repas.

MÄNTYLÄ, en 1984 (57), étudie les effets de la prise concomitante de nourriture et d'un anti-acide sur la biodisponibilité du captopril.

Dix personnes en bonne santé ont pris 50 mg de captopril, à jeun, après un petit déjeuner de 440 Kcal contenant 20 g (20%) de protéines, 17 g (35%) de lipides et 50 g (45%) d'hydrates de carbone, ou 15 mn après l'ingestion de 50 ml d'un mélange anti-acide.

Les concentrations plasmatiques de captopril, mesurées dans ces diverses situations, sont illustrées par la figure 2.



- FIG.2 : concentrations moyennes après prise de 50 mg de captopril, à jeun, après un repas ou un anti-acide.-

Les taux sanguins de captopril ont été significativement plus bas pendant la première heure quand le médicament a été pris avec le repas ou avec un anti-acide. Plus tard aucune différence significative n'a été observée.

Les Cmax étaient respectivement, à jeun, après le repas et après l'anti-acide de 701+/-81 ng/ml, 140+/-14 ng/ml et de 351+/-56 ng/ml.

Les T max étaient respectivement de 0,5, 1,5 et de 0,9h.

Les AUC, après l'anti-acide (456+/-60 ng.h/ml) et après le repas (344+/-47 ng.h/ml) on été significativement plus basses que celle à jeun (782+/-86 ng.h/ml).

Enfin, les taux de captopril intact, excrété et collecté dans les urines de 12 heures furent respectivement, à jeun, après l'anti-acide et après le repas de 17,1+/-2,4 mg (34% de la dose), 9,4+/-1,0 mg (19%) et de 8,0+/-1,0 mg (16%).

La biodisponibilité relative a donc été diminuée de 42% par l'anti-acide et de 56% par le repas si on considère les valeurs des AUC ; de 45% et de 53% respectivement, si on considère l'excrétion urinaire.

Les effets du captopril sur la pression artérielle systolique ont été retardés. La pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque n'ont pas été modifiées.

Cette étude montre que, comme l'alimentation, la solution anti-acide diminue la biodisponibilité du captopril.

Des études précédentes ont trouvé que le captopril était absorbé très rapidement. Il se trouve sous forme non ionisée à des valeurs de pH très basses. Le pH de l'estomac doit jouer un rôle important dans l'absorption de cette molécule ; ceci explique pourquoi la solution anti-acide diminue de 45% la biodisponibilité de la molécule. La formation

de sels d'aluminium insolubles a sans doute contribué à l'effet de l'anti-acide.

L'effet de la nourriture sur la biodisponibilité du captopril doit être le résultat d'un retard de vidange gastrique et d'une augmentation du pH de l'estomac.

Les deux études suivantes ont étudié l'influence de l'alimentation sur les effets hémodynamiques et humoraux du captopril non seulement à court terme (comme la plupart des études jusqu'à présent) mais aussi à long terme.

SALVETTI (86) a fait deux expériences. Au cours de la première, il a donné à 15 sujets porteurs d'hypertension essentielle, 25 mg de placebo ou de captopril à jeun ou après manger, et 50 mg de captopril après manger.

Le repas comportait une tasse de lait entier, 2 tranches de pain beurrées, 3 petites cuillères de sucre et une de confiture, un fruit (900 Kcal).

Comparé au placebo, le captopril a significativement réduit la pression artérielle, l'aldostérone et l'enzyme de conversion plasmatique, et a augmenté l'activité rénine plasmatique. Par contre il n'y a pas eu de différence entre l'état à jeun et l'état postprandial.

Dans la deuxième expérience, 10 personnes également hypertendues, ont pris 50 mg de captopril deux fois par jour, 1 heure avant manger pendant 1 mois, immédiatement après manger pendant un autre mois.

Le captopril a baissé significativement les pressions systolique et diastolique dans les deux cas. Aucune différence concernant l'activité rénine plasmatique, l'enzyme de conversion ou l'aldostérone n'a été observée entre les deux modes d'administration.

SALVETTI a donc conclu, que l'alimentation n'avait pas d'influence sur les effets hémodynamiques et humoraux du captopril, pris à court terme ou à long terme.

ÖHMAN (72) a fait un peu la même étude mais sur des patients prenant déjà comme traitement du bendrofluméthiazide.

Dans une première étude, 25 mg de captopril furent donnés à jeun ; dans les deux autres études, 25 mg furent donnés trois fois par jour, sans ou avec prise concomitante de nourriture, et ce pendant 4 à 5 semaines.

Les pressions artérielles mesurées furent plus basses pendant le traitement à long terme, et la réduction fût un peu plus prononcée immédiatement après la prise concomitante de nourriture ; les réductions furent similaires dans les douze heures qui ont suivi. Les Cmax et les AUC de captopril total et

non lié aux protéines furent également légèrement réduites par les repas.

Ces modifications sont insignifiantes et il semble que le captopril peut être donné avec le repas sans pour cela perdre le contrôle des pressions artérielles dans l'hypertension essentielle.

IV. B. L'ENALAPRIL

IV. B.1. Rappels de pharmacocinétique (101)

Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé et hydrolysé en énalaprilate qui est le véritable principe actif.

L'absorption de l'énalapril, évaluée d'après les quantités retrouvées dans les urines, est d'environ 60%.

Le pic sérique d'énalaprilate se situe entre la 3ème et la 4ème heure après l'absorption orale d'énalapril.

L'énalapril est éliminé par voie rénale sous forme d'énalaprilate représentant environ 40% de la dose et sous forme non métabolisée.

IV. B.2. Alimentation et énalapril

SWANSON (98) a donné à 20 sujets normotendus une dose unique de 40 mg de maléate d'énalapril dans les conditions suivantes : à jeun et après un petit déjeuner comportant un oeuf, 2 tranches de pain, 2 tranches de bacon ou 2 saucisses, 150 ml de lait écrémé, 100 ml de jus d'orange, thé ou café.

Les concentrations plasmatiques d'énalaprilate mesurées dans les deux cas ont été superposables.

Les Cmax étaient, à jeun et en postprandial, de 154 et de 147 ng/ml respectivement ; les Tmax de 3,3 et 3,4h. Les AUC₀₋₂₄ de l'énalaprilate étaient les mêmes dans les deux cas et avoisinaient 93% de l'AUC totale.

L' élimination urinaire de l'énalaprilate et du médicament total a été similaire dans les deux modes d'administration.

En conclusion, l'alimentation ne semble pas modifier l'absorption de l'énalapril et la biodisponibilité de l'énalaprilate.

IV. C. LE LISINOPRIL

IV. C.1. Rappels de pharmacocinétique (101)

L'absorption digestive du lisinopril est d'environ 25% de la dose ingérée. Le pic sérique se situe entre la 6ème et la 8ème heure après la prise orale.

Il n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée dans les urines. Sa demi-vie d'élimination, après prise unique, est de 41 heures. Cependant, après administration répétée, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 2 à 3 jours et la demi-vie effective d'accumulation est de 12 heures.

IV. C.2. Alimentation et lisinopril

Nous n'allons rapporter ici qu'une seule étude concernant l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du lisinopril.

Elle a été menée par MOJAVERIAN (70) qui a donné à 18 sujets en bonne santé, deux comprimés de 20 mg de lisinopril dans les conditions suivantes : à jeun et immédiatement après un petit déjeuner standard comportant un oeuf frit, 2 tranches de pain, 20g de confiture d'orange, 2 tranches de bacon, 150 ml de lait écrémé et 100 ml de jus d'orange. Ce repas était donc de 524 Kcal avec 15% de protéines, 40% de lipides et 45% d'hydrates de carbone.

Les profils de concentration plasmatique et d'excrétion urinaire ont été les mêmes dans les deux cas.

Aucune différence significative n'a été observée concernant les Cmax, les Tmax et les AUC.

Les concentrations urinaires retrouvées dans les douze heures suivant l'administration orale furent, à jeun et en postprandial, respectivement de 27 et 26% de la dose ingérée.

D'autre part, MOJAVERIAN n'a pas observé de modifications de la réponse des pressions artérielles dans les deux régimes.

En conclusion, l'alimentation ne semble pas avoir d'effet sur l'absorption et la biodisponibilité du lisinopril.

IV. D. LE PERINDOPRIL

IV. D.1. Rappels de pharmacocinétique (101)

Par voie orale, l'absorption du périndopril est rapide et relativement importante (65 à 70%).

Le périndopril est transformé en périndoprilate, métabolite actif.

La demi-vie plasmatique du périndopril est d'environ 1 heure. Le pic de concentration plasmatique du périndoprilate est atteint en 3 à 4 heures.

La fixation aux protéines est peu importante, de l'ordre de 30% mais est concentration-dépendante.

Outre le périndoprilate actif, le périndopril donne naissance à 5 métabolites inactifs.

Le périndoprilate est éliminé par voie urinaire et la demi-vie de sa fraction libre est de 3 à 5 heures environ. La dissociation de la liaison du périndoprilate à l'enzyme de conversion de l'angiotensine conduit à une demi-vie effective de 25 heures.

IV. E.2. Alimentation et périndopril

LECOCQ et Coll. (50) se sont intéressés à l'influence de l'alimentation sur la pharmacocinétique du périndopril et de ses métabolites mais aussi sur l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion obtenue avec ce traitement.

Vingt personnes en bonne santé ont participé à l'étude. Elles ont absorbé 4 mg de périndopril avec un verre d'eau, à jeun ou au sein d'un petit déjeuner de 440 Kcal, comportant 20g de

protéines, 17 g de lipides, et 50 g d'hydrates de carbone.

Il se composait de 150 ml de lait écrémé, 100 ml de jus d'orange, un oeuf, 5 tranches de toast, 20 g de fromage, 20 g de marmelade d'orange, et 100 ml de café ou de thé non sucré.

Les résultats obtenus furent les suivants:

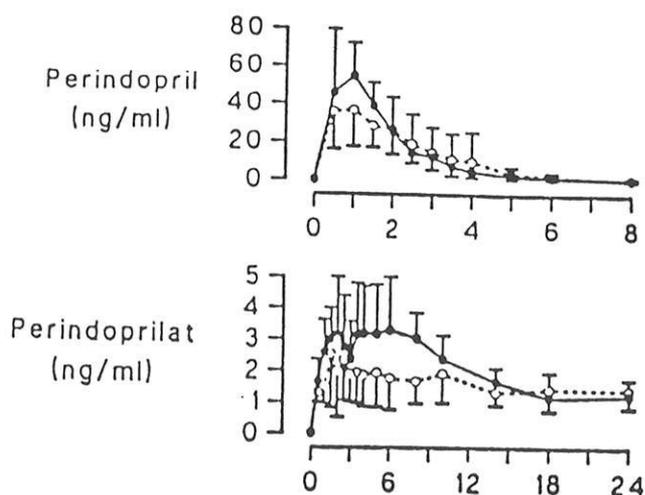
- une petite diminution de l'AUC du périndopril avec la nourriture (108 ± 37 ng.h/ml au lieu de 121 ± 53 ng.h/ml) est apparue ; la différence ne fût pas significative,

- l'alimentation n'a pas modifié la demi-vie et l'élimination urinaire de ce médicament,

- par contre le repas a diminué significativement la clairance métabolique du périndopril en son métabolite actif, le périndoprilate (72 ± 32 ml/mn au lieu de 102 ± 57 ml/mn). Quand le périndopril est administré au cours d'un repas, l'AUC du périndoprilate diminue de 35 à 42%.

- l'alimentation a diminué aussi l'excrétion urinaire du périndoprilate,

- les autres paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été diminués par la nourriture.



- FIG. 3 : Concentrations plasmatiques du périndopril et du périndoprilate après administration de 4 mg de périndopril en l'absence (●) ou en présence (○) de nourriture.-

Par ailleurs l'AUC de l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion a été significativement plus basse lorsque l'administration du périndopril a été faite au cours du repas.

Mais la diminution de la clairance métabolique du périndopril en périndoprilate n'était pas corrélée avec la diminution de cette AUC.

Ces modifications de la disponibilité du périndoprilate peuvent être dues à une diminution de l'absorption du périndopril, à une augmentation de l'élimination du périndoprilate ou à une diminution de conversion du périndopril en périndoprilate.

Les concentrations urinaires de périndopril et de ses métabolites mesurées pendant les 96 heures suivant l'administration ont montré que

l'alimentation ne modifiait pas l'absorption du médicament.

La nourriture réduit donc la formation du périndoprilate sans en modifier son élimination, elle doit donc jouer au niveau de la déestérification du périndopril en périndoprilate. Elle peut en effet influencer l'activité d'estérases spécifiques impliquées dans le métabolisme du périndopril. D'autres études sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Quoiqu'il en soit la nourriture diminue l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion observée après administration du périndopril. Il semble préférable de prendre ce médicament en dehors des repas bien que les conséquences cliniques n'aient pas été étudiées.

IV. E. LE QUINAPRIL

IV. E.1. Rappels de pharmacocinétique (101)

Après administration par voie orale le quinapril est rapidement absorbé, son pic plasmatique apparaissant dès la 1ère heure.

Évaluée d'après les quantités de quinapril et de ses métabolites retrouvés dans les urines, son absorption est de l'ordre de 60%.

Après absorption, il est hydrolysé en son métabolite principal le quinaprilate, puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le pic sérique de ce métabolite apparaît environ 2 heures après l'administration du quinapril. Le quinaprilate est éliminé essentiellement par voie rénale.

IV. E.2. Alimentation et quinapril

FERRY (25) a étudié les effets d'un petit déjeuner standard sur la pharmacocinétique du quinapril et de son métabolite actif.

Vingt sujets en bonne santé ont reçu 40 mg de quinapril à jeun et après un petit déjeuner standard comportant 2 tranches de pain beurrées, 120 ml de lait, 20 g de cornflakes, 175 ml de jus d'orange, 2 petites cuillères de sucre et 2 tasses de café ou de thé. Dans les deux cas, le médicament a été administré avec 200 ml d'eau.

Les Cmax et les AUC du quinapril ne furent pas significativement différentes. Par contre le Tmax dans les conditions postprandiales fût plus long : 1,08 contre 0,67h.

Les Cmax et les AUC du quinaprilate furent également similaires dans les deux cas. Le Tmax fût aussi plus long avec la prise du médicament en postprandial : 1,88 contre 1,46h.

Ces modifications n'altèrent vraisemblablement pas l'effet thérapeutique du quinapril.

V. AUTRES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS

V. A. LA DIHYDRALAZINE

V. A.1. Rappels de pharmacocinétique (14)

Après administration orale, la résorption digestive de la dihydralazine est rapide et complète. La dihydralazine se métabolise en hydralazine qui est le produit efficace.

Le produit se concentre au niveau des parois vasculaires entraînant une vasodilatation par effet direct sur la cellule musculaire lisse.

L'inactivation de la molécule se fait pour un faible part par élimination rénale de produit inchangé ; la plus grande partie est inactivée par acétylation au niveau du foie.

Or ce phénomène d'acétylation est variable d'un individu à l'autre : il existe des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides. Pour une même dose de produit, les acétyleurs lents auront une concentration plasmatique de produit actif plus élevée que les acétyleurs rapides. De ce fait les acétyleurs lents sont plus exposés aux complications liées au traitement par la dihydralazine.

La durée d'action du produit est comprise entre 8 et 12 heures.

L'élimination est presque totale en 24 heures, essentiellement donc sous forme d'hydrazones, de médicament inchangé et de faible quantité d'hydralazine (< 15%).

V. A.2. Alimentation et dihydralazine

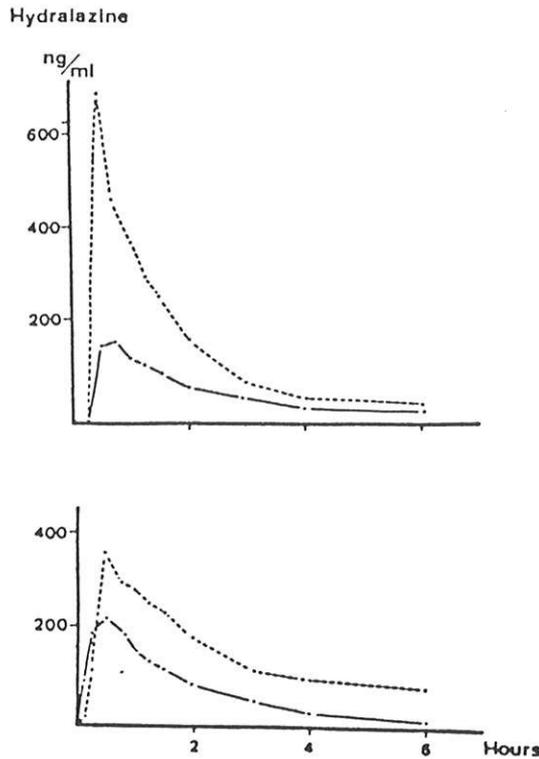
Plusieurs études ont été faites à ce sujet.

La première présentée dans ce chapitre a été conduite par MELANDER et Coll. en 1976.(61)

Cinq sujets en bonne santé ont pris 50 mg d'hydralazine sous forme de 2 comprimés de 25 mg non enrobés, ou sous forme d'1 comprimé de 50 mg enrobé. Les comprimés furent pris avec 100 ml d'eau à jeun ou immédiatement après un petit déjeuner standard.

Ce petit déjeuner comportait 150 ml de lait écrémé, 100 ml de jus d'orange, 1 oeuf, 2 morceaux de pain grillé, 5 g de margarine, 20 g de marmelade d'orange, et 20 g de fromage ; soit un apport énergétique de 440 Kcal avec 20% de protéines, 35% de lipides, et 45% de carbohydrates.

Chez chaque sujet, avec chaque forme galénique, les C_{max} et les AUC d'hydralazine furent significativement plus importantes quand le médicament a été pris en postprandial.(cf.fig.1)



- FIG.1. Taux plasmatiques (ng/ml) d'hydralazine non métabolisée chez des sujets en bonne santé après administration orale de 50 mg d'hydralazine, à jeun (.-) ou après un repas standard (.....) ; 1ère courbe (comprimé enrobé de 50 mg), 2ème courbe (2 comprimés non enrobés de 25 mg).

D'après MELANDER, il est raisonnable de penser que l'augmentation de la biodisponibilité de l'hydralazine par la prise concomitante de nourriture est liée aux caractéristiques physicochimiques du médicament. Il a été montré que la stabilité de la molécule variait considérablement sous différentes conditions physicochimiques ; ainsi les différents nutriments mais également les modifications gastro-intestinales occasionnées par les repas doivent jouer un rôle non négligeable.

MELANDER conclue, en disant que quelque soit le mécanisme en cause, le fait qu'apparemment 2 à

3 fois plus d'hydralazine entrent dans la circulation générale quand le médicament est pris avec le repas, doit être pris en compte lorsqu'il est prescrit.

SHEPHERD (90) critique les résultats de cette étude en disant que la méthode de dosage employée était non spécifique, détectant d'autres métabolites majeurs et surestimant de ce fait les concentrations réelles d'hydralazine.

Pour étudier les effets de l'alimentation sur l'hydralazine, SHEPHERD a donc utilisé une méthode plus spécifique et a également mesuré les changements du débit sanguin hépatique par l'intermédiaire de la clairance du vert d'indocyanine.

Le protocole d'étude fût différent de celui de l'étude de MELANDER et il est difficile de comparer les résultats. Ces divergences ont d'ailleurs fait l'objet d'un échange de lettres (66).

Quoiqu'il en soit, SHEPHERD a donné à six sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle 1mg/kg d'une solution d'hydralazine à jeun et 45 mn après un repas standard. Les Cmax ont diminué de 46,2% et les AUC de 45,7% lorsque le médicament a été pris avec le repas.

D'après SHEPHERD, ces modifications ne peuvent être expliquées par les changements de débit hépatique.

Par ailleurs les réductions de concentrations plasmatiques ont été associées à des réductions de l'effet vasodépresseur de la molécule. Il est possible que la nourriture augmente la conversion intravasculaire de l'hydralazine en hydrazone.

Deux ans avant SHEPHERD, LIEDHOLM (52) a fait une étude sur l'influence de l'alimentation sur l'hydralazine en s'intéressant à l'hydralazine "réelle" et à l'hydralazine "apparente".

En effet, comme nous l'avons déjà dit, il semble que l'hydralazine mesurée au niveau plasmatique résulte d'hydrazones et que l'hydralazine "réelle" ne représente qu'une petite fraction de l'hydralazine apparente.

LIEDHOLM a utilisé dans son étude deux formulations : une formulation conventionnelle à libération immédiate et une formulation à libération prolongée.

Les personnes participant à l'étude comprenaient des acétyleurs lents et rapides.

Elles ont pris 50 mg d'hydralazine à jeun avec 100 ml d'eau ou avec un petit déjeuner standard.

Le petit déjeuner avait la même composition alimentaire que celui utilisé dans l'étude de MELANDER.

A la fois chez les acétyleurs lents et rapides, les Cmax et les AUC de l'hydralazine "apparente" furent nettement plus élevées, avec la formulation conventionnelle, après le repas qu'à jeun. Les Tmax ne furent pas affectées.

Les taux d'hydralazine "réelle" furent trop bas pour être mesurés correctement.

C'est pourquoi, LIEDHOLM a donné à six patients 100 mg d'hydralazine sous formulation conventionnelle. L'AUC de l'hydralazine "réelle" a significativement augmenté. Aucune différence au niveau de la Cmax n'a été observée.

Chez la plupart des sujets, l'hydralazine "réelle" représentait moins de 10% de l'hydralazine apparente.

Par ailleurs, l'alimentation n'a, semble-t-il, pas affecté la biodisponibilité de la forme à libération prolongée.

En conclusion, la prise concomitante de nourriture augmente la biodisponibilité de l'hydralazine "apparente", qu'elle soit administrée sous forme enrobée ou non et quelque soit le statut acétyleur du patient.

Il semble également que l'alimentation augmente la biodisponibilité de l'hydralazine "réelle" active.

Comme l'absorption de l'hydralazine est complète, ces modifications de biodisponibilité sont vraisemblablement dues à une réduction de l'effet de premier passage hépatique. Le fait que la biodisponibilité de la forme à libération prolongée ne soit pas affectée par le repas va dans ce sens : la forme à libération immédiate doit saturer les systèmes enzymatiques hépatiques.

Tous ces mécanismes sont compliqués et nécessitent davantage de recherches. Il semble de toute façon recommandé de prendre l'hydralazine dans une relation bien définie par rapport aux repas pour avoir la même efficacité thérapeutique dans un traitement au long cours.

V. B. LA PRAZOSINE

V. B.1. Rappels de pharmacocinétique (14,101)

La prazosine, alpha-1-bloquant, administrée per os est absorbée à 90%. Sa biodisponibilité est cependant réduite de 50% par un effet de premier passage hépatique.

La concentration plasmatique maximum est obtenue en 1 à 2 heures, avec une demi-vie plasmatique de 2 à 4 heures ; l'élimination et donc l'effet antihypertenseur de la prazosine est plus long que ne le laisse prévoir la demi-vie, l'efficacité d'une dose orale de prazosine étant de 10 à 24 heures.

La prazosine est fixée à 97% aux protéines plasmatiques. Elle est essentiellement métabolisée par le foie par déméthylation et conjugaison pour former des métabolites inactifs ou peu actifs qui sont éliminés dans la bile.

V. B.2. Alimentation et prazosine

VERBESSELT et Coll. (100) ont étudié l'influence de la nourriture sur la pharmacocinétique et la tolérance du prazosine.

Dix-huit patients normotendus ont été soumis à un protocole bien spécifique. Ils ont tout d'abord été divisés en deux groupes de 9 personnes.

Le groupe A a suivi le protocole suivant :

- 1er jour : 2 mg de prazosine après un petit déjeuner standard (2 sandwiches, 1 tranche de jambon ou de fromage, café, lait ou thé),
- 2ème jour : pas de prazosine, régime normal,
- 3ème jour : 2 mg de prazosine après un repas standard (steak, petits pois, carottes, pommes de terre bouillies, 1 orange et de l'eau),
- 4ème jour : pas de prazosine, régime normal,
- 5ème jour : 2 mg de prazosine à jeun.

Le groupe B a suivi le protocole suivant :

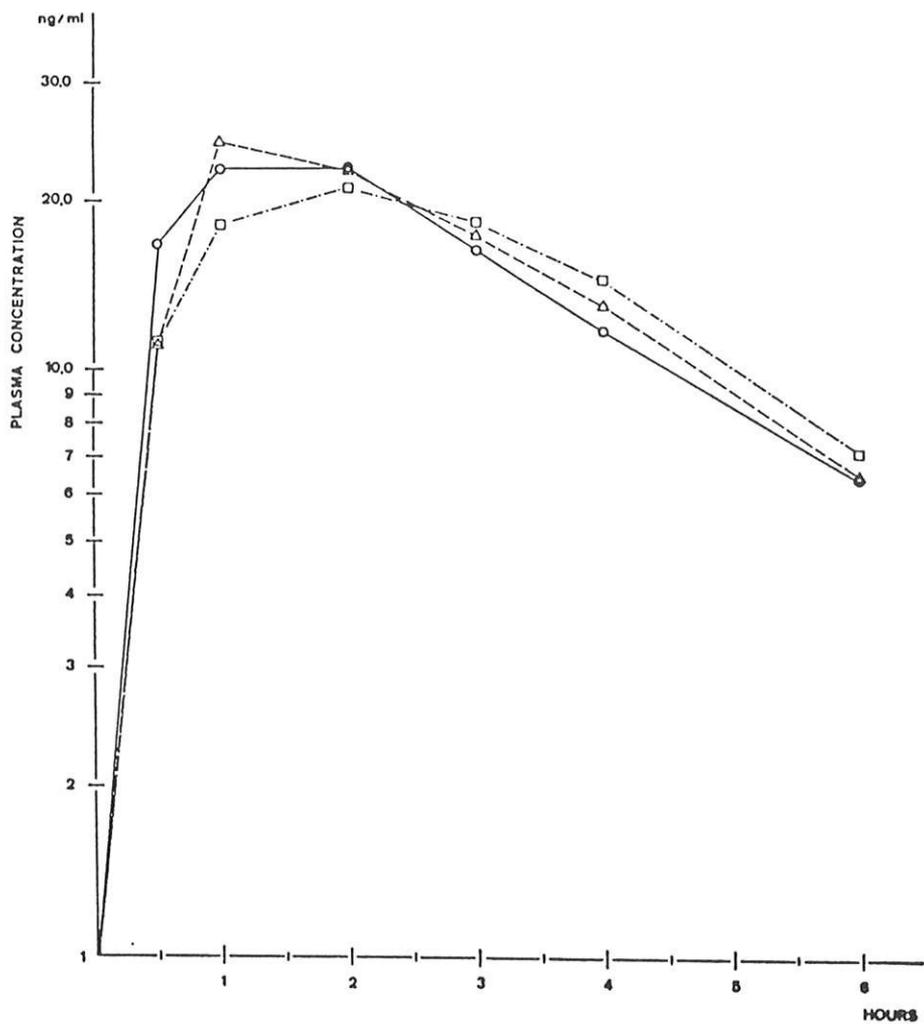
- 1er jour : 2 mg de prazosine à jeun,
- 2ème jour : pas de prazosine, régime normal,
- 3ème jour : 2 mg de prazosine après le repas standard,
- 4ème jour : pas de prazosine, régime normal,
- 5ème jour : 2 mg de prazosine après le petit déjeuner standard.

La prazosine a été rapidement absorbée et les pics plasmatiques ont été atteints 1 à 2 heures après la prise.

De grandes différences de concentration plasmatique ont été observées entre les sujets prenant le même traitement.

Chez certains sujets seulement, l'ingestion de nourriture a retardé l'absorption du médicament.

Les AUC n'ont pas été statistiquement différentes comme le montre la figure 2.



- FIG. 2 : concentrations plasmatiques moyennes de prazosine dans trois circonstances différentes ; à jeun ____, après un petit déjeuner _._._._., après un repas _ _ _ _ _.

La prévalence des effets secondaires a été supérieure chez les sujets qui ont pris la prazosine à jeun.

Deux sujets ont présenté une hypotension orthostatique après l'administration du médicament.

Or, avec la prise concomitante de nourriture ces sujets n'ont plus souffert de cet inconvénient.

En conclusion, si le contenu gastrique ne semble pas retardé l'absorption de façon marquée, la prise de prazosine après un repas réduit significativement non seulement le nombre total des effets indésirables mais également ceux induits par une chute exagérée de la pression artérielle.

Il est donc conseillé de prendre la prazosine au sein d'un repas.

VI. CONCLUSION

En regard de ces différentes études, nous pouvons dire que l'alimentation exerce sur la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique, des effets divers selon le médicament considéré.

Il est difficile de trouver des similitudes d'action de la nourriture sur ces médicaments, d'autant plus que les études n'ont pas été faites sur les mêmes sujets et n'ont pas utilisé les mêmes protocoles de traitement et d'alimentation.

Il en existe peut-être une en ce qui concerne les molécules métabolisées par les mêmes systèmes enzymatiques (propranolol et métoprolol). Mais pour rechercher cette similitude, d'autres études doivent être menées en utilisant peut-être les mêmes protocoles sur des médicaments présentant des paramètres pharmacocinétiques semblables.

Nous avons vu également que, pour la plupart des médicaments, les variations interindividuelles en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques pouvaient être importantes, et que dans ces cas-là, même si l'alimentation exerçait une quelconque influence, cela ne pouvait avoir qu'une incidence clinique mineure.

L'influence de la nourriture doit surtout être considérée pour des médicaments présentant des marges thérapeutiques étroites et bien définies.

Par ailleurs il faut noter que la grande majorité des études présentées dans ce chapitre ont porté sur l'influence de l'alimentation sur une dose unique de principe actif ce qui n'est pas la situation la plus fréquemment rencontrée dans tout traitement antihypertenseur. Les modifications observées pour certains médicaments ne seraient peut-être pas les mêmes dans un traitement à long terme. Il serait donc intéressant que les études futures sur ce sujet soient faites sur des traitements à long terme comme celles de SALVETTI ou de ÖHMAN sur le captopril et qu'elles étudient non seulement les modifications pharmacocinétiques potentielles mais également les répercussions cliniques de ces modifications.

Enfin, même si pour certains médicaments la prise orale doit être en relation bien définie par rapport aux repas, il est difficile de penser que des patients souvent polymédicamentés et ne suivant pas toujours leur traitement à la lettre, s'attachent à prendre par exemple la pilule rouge 1/2 h avant le repas, la gélule blanche avant le dessert et le comprimé vert à 4 heures de l'après-midi.

Cette influence de l'alimentation est néanmoins à prendre en compte lorsqu'on se trouve devant un échec thérapeutique et toute étude de pharmacocinétique d'une molécule devrait comprendre l'influence de l'alimentation sur son devenir dans l'organisme et sur son activité thérapeutique.

VII. TABLEAUX RECAPITULATIFS

PRINCIPE ACTIF	NOMS COMMERCIAUX	BIODISPONIBILITE	MOMENT DE PRISE DU MEDICAMENT/ AUX REPAS
Acébutolol	SECTRAL	↓	Hors
Aténolol	TENORMINE ATENOLOL BETATOP <i>BETA-ADALATE</i> <i>TENORDATE</i>	↓	Hors
Bisoprolol	DETENSIEL SOPROL	=	Indifférent
Labétolol	TRANDATE	↑	Pendant
Métoprolol	SELOKEN SELOKEN LP LOPRESSOR	↑	Pendant
Oxprenolol	TRASICOR TRASICOR RETARD <i>TRASIPRESSOL</i> <i>TRASITENSINE</i>	=	Indifférent
Pindolol	VISKEN VISKEN-QUINZE <i>VISKALDIX</i>	=	Indifférent
Propranolol	AVLOCARDYL AVLOCARDYL LP	↑	Pendant
Sotalol	SOTALEX	↓	Hors

- Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de quelques bêta-bloquants. Conséquence sur le moment de prise des médicaments par rapport aux repas.-

(les noms commerciaux en italique sont les associations médicamenteuses)

PRINCIPE ACTIF	NOMS COMMERCIAUX	BIODISPONIBILITE	MOMENT DE PRISE DU MEDICAMENT/AUX REPAS
bumétanide	BURINEX	retardée	Hors
furosémide	LASILIX	↓	Hors
hydrochloro-thiazide	ESIDREX	↑	Pendant
amiloride	MODAMIDE	↓	Hors
triamtérène	TERIAM	↑	Pendant
hydrochloro-thiazide + triamtérène	ISOBAR PRESTOLE	↑	Pendant
hydrochloro-thiazide + amiloride	MODURETIC	↓	Hors
spirono-lactone	ALDACTONE	↑	Pendant
canrénone	PHANURANE	↑	Pendant

- Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de quelques diurétiques. Conséquence sur le moment de prise des médicaments par rapport aux repas. -

PRINCIPE ACTIF	NOMS COMMERCIAUX	BIODISPONIBILITE	HORAIRE DE PRISE DU MEDICAMENT/ AUX REPAS
Nifédipine	ADALATE	=	Indifférent Pendant ¹
Nicardipine	LOXEN	↓	Hors
Nitrendipine	BAYPRESS NIDREL	=	Indifférent
Vérapamil	ISOPTINE	=	Indifférent

1 pour éviter les effets secondaires

- Influence de la nourriture sur la biodisponibilité de quelques inhibiteurs calciques. Conséquence sur le moment de la prise du médicament par rapport aux repas. -

PRINCIPE ACTIF	NOMS COMMERCIAUX	BIODISPONIBILITE	HORAIRE DE PRISE DU MEDICAMENT/ AUX REPAS
captopril	CAPTOLANE LOPRIL CAPTEA <i>ECAZIDE</i>	↓	Hors ¹
énalapril	RENITEC	=	Indifférent
lisinopril	PRINIVIL ZESTRIL <i>PRINIZIDE</i> <i>ZESTORETIC</i>	=	Indifférent
perindopril	COVERSYL	↓	Hors
quinapril	KOREC ACUITEL	=	Indifférent

1 bien que le repas ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité du captopril

- Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de quelques inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Conséquence sur le moment de la prise des médicaments par rapport aux repas -

(les noms commerciaux en italique sont les associations médicamenteuses)

PRINCIPE ACTIF	NOMS COMMERCIAUX	BIODISPONIBILITE	HORAIRE DE PRISE DU MEDICAMENT/ AUX REPAS
dihydra- lazine	NEPRESSOL	↑	Pendant
prazosine	MINIPRESS ALPRESS	=	Pendant ¹

1 pour éviter les effets secondaires

- Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de deux autres médicaments antihypertenseurs. Conséquence sur le moment de la prise des médicaments par rapport aux repas. -

BIBLIOGRAPHIE



- 1) **AIACHE J. M., AIACHE S.**
 Les Actualités Pharmaceutiques
 1979 Juin n°156 p. 45-51
 Protéines et médicaments : effet bénéfique ou
 indésirable ?

- 2) **AIACHE J. M.**
 Pharm. Actahelv.
 1980 (55) p. 210-220
 Influence des régimes alimentaires sur
 l'absorption des médicaments

- 3) **AIACHE J. M.**
 J. Pharm. Belg.
 1984 39 (3) p.173-184
 Aliments et médicaments

- 4) **AUSTRALIAN NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH
 COUNCIL DIETARY SALT INTAKE IN MILD
 HYPERTENSION**
 The Lancet
 1989 (25) p.399-402
 Fall in blood pressure with modest reduction in
 dietary salt intake in mild hypertension

- 5) **BAILEY D. G. et Coll.**
 The Lancet
 1991 (337) p.268-269
 Interaction of citrus juices with felodipine
 and nifedipine

- 6) **BEERMANN B., GROSCHINSKY-GRIND M.**
 Eur. J. Clin. Pharmacol.
 1978 (13) p.125-128
 Gastrointestinal absorption of hydrochloro-
 thiazide enhanced by concomitant intake of food

- 7) **BEERMANN B., GROSCHINSKY-GRIND M.**
 Clinical pharmacokinetics
 1980 (5) p.221-245
 Clinical pharmacokinetics of diuretics
- 8) **BEERMANN B., MIDSKOV C.**
 Eur. J. Clin. Pharmacol.
 1986 (29) p.725-727
 Reduced bioavailability and effect of
 furosemide given with food
- 9) **BELIZAN J.M. et Coll.**
 Jama
 1983 (9) p.1161-1165
 Reduction of blood pressure with calcium
 supplementation in young adults
- 10) **BERNIER J. J.**
 Edition Doin 468 p.
 Les aliments dans le tube digestif
- 11) **BLAUSTEIN M. P., HAMLYN J. M.**
 The New England Journal of Medicine
 1988 (21) p.1068
 Sodium chloride and essential hypertension
- 12) **BOUTIN-PANNETIER M. S. et Coll.**
 Thérapie
 1986 (41) p.397-402
 Influence de l'alimentation sur la
 biodisponibilité des médicaments
- 13) **BURSZTYN P.**
 Ed. John Libbey
 1987 170 p.
 Nutrition and blood pressure
- 14) **CASTAIGNE A., PLOUIN P. F.**
 Lab. Pfizer
 1984 91 p.
 Médicaments de l'hypertension artérielle

- 15) **CHALLENGOR V. F. et Coll.**
 Br. J. Clin. Pharmac.
 1987 (23) p.248-249
 Food and nifedipine pharmacokinetics
- 16) **COCHET B.**
 Médecine et Hygiène
 1979 (37) p. 969-972
 Influence de la nourriture sur la
 biodisponibilité des médicaments
- 17) **COOKE A. R.**
 Gastroenterology
 1972 (62) p. 528-531
 Control of gastric emptying by amino acids
- 18) **COURTOIS P. et Coll.**
 Les Actualités Pharmaceutiques
 1981 n°174 p.28-37
 Une nouvelle classe d'antiangoreux : les
 inhibiteurs calciques
- 19) **CRUICKSHANK J. M., PRICHARD B. N. C.**
 Pharmacokinetics
 1987 p.183
 Beta-blockers in clinical practice
- 20) **DANESHMEND T. K., ROBERTS C. J. C.**
 Br. J. Clin. Pharmac.
 1982 (14) p.73-78
 The influence of food on the oral and
 intravenous pharmacokinetics of a high
 clearance drug : a study with labetolol
- 21) **DARNIS F.**
 Cahiers de Médecine (Europa Médica)
 1974 (15) n°12 p. 637-643
 Foie et métabolisme des médicaments
- 22) **DELCHIER J. C. et Coll.**
 Eur. J. Clin. Pharmacol.
 1988 (34) p.165-171
 Influence of digestive secretions and food on
 intestinal absorption of nicardipine

- 23) **DESBORDES J.**
Ann. Hyg. L. Fr.
1975 (11) n° 4 p.265-269
Les conflits possibles entre aliments et médicaments
- 24) **DESCOTES J., EVREUX J. C.**
Lyon Médical
1982 248(16) p. 183-187
Médicaments et alimentation
- 25) **FERRY J. J. et Coll.**
J. Clin. Pharmacol
1987 (27) p.397-399
Influence of food on the pharmacokinetics of
quinapril and its active diacid metabolite, CI-
928
- 26) **GASCON M. P., DAYER P.**
Médecine et hygiène
1987 (45) p.1265-1269
Repas et médicaments : que faut-il en penser ?
- 27) **GAYTE-SORBIER**
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires
1981 (1469) p. 2195-2197
Médicaments et alimentation
- 28) **GODBILLON J. et Coll.**
Br. J. Clin. Pharmac
1987 (24) p. 335-341
Jejunal and ileal absorption of oxprenolol in
man : influence of nutrients and digestive
secretions on jejunal absorption and systemic
availability
- 29) **GRAHAM D. J. M. et Coll.**
Br. J. Clin. Pharmac.
1985 (20) p.235-285
The metabolism and pharmacokinetics of
nicardipine hydrochloride in man

- 30) **GRIMM R. H. et Coll.**
 The New England Journal of Medicine
 1990 (322)n°9 p.569-573
 The influence of oral potassium chloride on
 blood pressure in hypertensive men on a low-
 sodium diet
- 31) **HIRASAWA K. et Coll.**
 Eur. J. Clin. Pharmacol.
 1985 (28) p.105-107
 Effect of food ingestion on nifedipine
 absorption and haemodynamic response
- 32) **HOMEIDA M. et Coll.**
 Proceedings of the B. P. S.
 1976 Juil. p.969P-970P
 Delayed response to oral bumetanide given after
 meal
- 33) **I. C. I. PHARMA**
 Imp. Dumas
 1990 207 p.
 Les Béta-bloquants
- 34) **ISAL J. P., CAULIN C.**
 Gazette Médicale de France
 1979 (86) p. 1191-1199
 Le métabolisme hépatique des médicaments
- 35) **IZUMI Y. et Coll.**
 Tohoku J. Exp. Med.
 1983 (139) p.279-286
 Influence of food on the clinical effect of
 angiotensin I converting enzyme inhibitor (SQ
 14,225)
- 36) **JACQUE M.**
 Actua. Pharma
 1980 (165) p. 35-39
 Interactions aliments-médicaments

- 37) **JOHN V. A. , SMITH S. E.**
Br. J. Clin. Pharmac.
1985 (19) p.191S-195S
Influence of food intake on plasma oxprenolol
concentrations following oral administration of
conventional and Oros preparations
- 38) **KAHELA P. et Coll.**
Acta pharmacol. et toxicol.
1979 (44) p.7-12
Effect of food, food constituents and fluid
volume on the bioavailability of sotalol
- 39) **KAPLAN N. M.**
Annals of Internal Medicine
1985 (102) p.359-373
Non-drug treatment of hypertension
- 40) **KAPLAN N. M.**
The New England Journal of Medicine
1990 (322)n°9 p.623-624
Potassium supplements for hypertension
- 41) **KELLY M. et Coll.**
Clinical Pharmacology and Therapeutics
1973 (15)n°2 p.178-186
Pharmacokinetics of orally administered
furosemide
- 42) **KESTELOOT H.**
Ann. Nutr. Metab.
1991 (35) p.109-118
Relationship between dietary cations and blood
pressure
- 43) **KIGER J. L. et Coll.**
Int. J. Clin. Pharmacol.
1976 (13) p.228-232
The effect of food and clopamide on the
absorption of pindolol in man

- 44) **KNAPP H. R. et Coll.**
 The New England Journal of Medicine
 1989 (320)n°16 p.1037-1043
 The antihypertensive effects of fish oil
- 45) **LABAUNE J. P.**
 1988 Edition Masson (2ème édition) 598 p.
 Pharmacocinétique - Principes fondamentaux -
- 46) **LACHESE V.**
 Université de Limoges
 1990 Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en
 Pharmacie
 Influence de l'alimentation sur les principaux
 médicaments à visée antihypertensive
- 47) **LAURENT S., KIECHEL J. R.**
 Tempo Médical
 1981 n°95 p.97-109
 Une voie actuelle de la recherche
 pharmaceutique
- 48) **LAW M. R. et Coll.**
 B. M. J.
 1991 (302) p.811-814
 By how much does dietary salt reduction lower
 blood pressure ?
- 49) **LECAILLON J. B. et Coll.**
 Br. J. Clin. Pharmac.
 1985 (19) p.245S-249S
 Influence of food on the absorption of
 metoprolol administered as an Oros drug
 delivery system to man
- 50) **LECOCQ B. et Coll.**
 Clin. Pharm. Ther.
 1990 (47) p.397-402
 Influence of food on the pharmacokinetics of
 perindopril and the time course of angiotensin-
 converting enzyme inhibition in serum

- 51) **LEOPOLD G.**
Journal of Cardiovascular Pharmacology
1986 (8) p.S16-S20
Balanced pharmacokinetics and metabolism of
bisoprolol
- 52) **LIEDHOLM H. et Coll.**
Drug-nutrient Interactions
1982 (1) p.293-302
Influence of food on the bioavailability of
"real" and "apparent" hydralazine from
conventional and slow-release preparations
- 53) **LIEDHOLM H., MELANDER A.**
Clin. Pharmacol. Ther.
1986 40(1) p.29-36
Concomitant food intake can increase the
bioavailability of propranolol by transient
inhibition of its presystemic primary
conjugation
- 54) **LINAS S. L.**
Kidney International
1991 (39) p.771-786
The role of potassium in the pathogenesis and
treatment of hypertension
- 55) **LOBO J. et Coll.**
Eur. J. Clin. Pharmacol.
1987 (32) p.357-360
Inter- and intra-subject variability of
nitrendipine and the effects of food
- 56) **MÄNTYLÄ R. et Coll.**
Br. J. Clin. Pharmacol.
1980 (9) p.435-437
Effect of food on the bioavailability of
labetolol
- 57) **MÄNTYLÄ R. et Coll.**
Int. J. Clin. Pharmacol.
1984 (22)n°11 p.626-629
Impairment of captopril bioavailability by
concomitant food and antiacid intake

- 58) **MCCARRON D. A. et Coll.**
Annals of Internal Medicine
1985 (103) p.825-831
Blood pressure response to oral calcium in
persons with mild to moderate hypertension
- 59) **MCLEAN A. J. et Coll**
Clin. Pharmacol. Ther.
1978 (24) p.5-10
Food, splanchnic blood flow, and
bioavailability of drugs subject to first-pass
metabolism
- 60) **MELANDER A. et Coll.**
Clin. Pharmacol. Ther.
1977 (22) p.100-103
Enhancement by food of canrenone
bioavailability from spironolactone
- 61) **MELANDER A. et Coll.**
Clin. Pharmac. Ther.
1977 (22) p.104-107
Enhancement of hydralazine bioavailability by
food
- 62) **MELANDER A. et Coll.**
Clin. Pharmacol. Ther.
1977 (22) p.108-112
Enhancement of the bioavailability of
propranolol and metoprolol by food
- 63) **MELANDER A.**
Clinical Pharmacokinetics
1978 (3) p. 337-351
Influence of food on the bioavailability of
drugs
- 64) **MELANDER A. et Coll.**
Eur. J. Clin. Pharmacol.
1979 (16) p.327-330
Food-induced reduction in bioavailability of
atenolol

- 65) **MELANDER A., McLEAN A.**
 Clinical Pharmacokinetics
 1983 (8) p.286-296
 Influence of food intake on presystemic
 clearance of drugs
- 66) **MELANDER A. et Coll.**
 1985 p.475
 Concomitant food intake does enhance the
 bioavailability and effect of hydralazine
- 67) **MESSERLI F. H., FROHLICH E. D.**
 Arch. Intern. Med.
 1979 139(6) p.682-687
 High blood pressure
 A side effect of drugs, poisons, and food
- 68) **MODAN M. et Coll.**
 Hypertension
 1991 (17)n°4 p.565-573
 Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia,
 and response to antihypertensive drugs
- 69) **MODI M. W. et Coll.**
 Clin. Pharmacol. Ther.
 1988 44(3) p.268-274
 Influence of posture on hepatic perfusion and
 presystemic biotransformation of propranolol :
 simulation of the food effect
- 70) **MOJAVERIAN P. et Coll.**
 Journal of Pharmaceutical Sciences
 1986 (75) p.395-397
 Effect of food on the bioavailability of
 lisinopril, a nonsulphydryl angiotensin-
 converting enzyme inhibitor
- 71) **MÜLLER H. M. et Coll.**
 Journal of hypertension
 1985 (3) p.S135-S136
 The influence of food intake on
 pharmacodynamics and plasma concentration of
 captopril

- 72) **ÖHMAN K. P. et Coll.**
 Journal of Cardiovascular Pharmacology
 1985 (7) p.S20-S24
 Pharmacokinetics of captopril and its effects
 on blood pressure during acute and chronic
 administration and in relation to food intake
- 73) **OVERDIEK H. W. P. M., MERKUS F. W. H. M.**
 Clin. Pharmacol. Ther.
 1986 (40) p.531-536
 Influence of food on the bioavailability of
 spironolactone
- 74) **PATKI P. S. et Coll.**
 B. M. J.
 1990 1;301 p.1279
 Potassium and magnesium in essential
 hypertension
- 75) **PUICHAVY C.**
 Gazette médicale
 1985 (92) n°6 p.33-34
 Influence de l'alimentation sur le devenir des
 médicaments administrés par voie orale
- 76) **RAM C. V. S. et Coll.**
 Hypertension
 1981 (141) p.1015-1019
 Moderate sodium restriction and various
 diuretics in the treatment of hypertension
- 77) **REGARDH C. G., JOHNSON G.**
 Clinical Pharmacokinetics
 1980 (5) p.557-569
 Clinical pharmacokinetics of metoprolol
- 78) **REITBERG D. P. et Coll.**
 Clin. Pharmacol. Ther.
 1987 (42) p.72-75
 Effect of food on nifedipine pharmacokinetics
- 79) **RESNICK L.M.**
 J. Nutr.
 1987 (117) p.1806-1808
 Dietary calcium and hypertension

- 80) **RIMOY G. H. et Coll.**
 Br. J. Clin. Pharmac.
 1989 (28) p.612-615
 The influence of food on the pharmacokinetics
 of "biphasic" nifedipine at steady state in
 normal subjects
- 81) **ROBERTSON D. et Coll.**
 The American Journal of Medicine
 1984 (77) p.54-60
 Caffeine and hypertension
- 82) **ROCCHINI A. P. et Coll.**
 The New England Journal of Medicine
 1989 (31) p.580-585
 The effect of weight loss on the sensitivity of
 blood pressure to sodium in obese adolescents
- 83) **RODDE D.**
 Le Moniteur de Pharmacies
 1989 (1853) p. 22
 Fixation protéique (I)
- 84) **RODDE D.**
 Le Moniteur des Pharmacies
 1989 (1855) p. 13
 Fixation protéique (II)
- 85) **ROUSE I. L. et Coll.**
 The Lancet
 1983 janv.8314-5 p.5-10
 Blood-pressure-lowering effect of vegetarian
 diet : controlled trial in normotensive
 subjects
- 86) **SALVETTI A. et Coll.**
 Journal of Cardiovascular Pharmacology
 1985 (7) p.S25-S29
 Influence of food on acute and chronic effects
 of captopril in essential hypertensive patients

- 87) SAULNIER J.L., TALBERT M.
1988 Ed. Frison-Roche (2ème édition) 236 p.
Médicaments, heure, tabac et alimentation
- 88) SAULNIER J. L.
Le quotidien du Pharmacien
1988 (637) p. 22-24
Médicaments et alimentation : quelle
interaction ?
- 89) SCHACHTEL B. P. et Coll.
Arch. Intern. med.
1991 (151) p.733-737
Caffeine as an analgesic adjuvant
- 90) SHEPHERD A. M. M.
Clin. Pharmac. Ther.
1984 (36) p.14-18
Effect of food on blood hydralazine levels and
response in hypertension
- 91) SIANI A. et Coll.
B. M. J.
1987 (295)n°6 p.1453-1456
Controlled trial of long term oral potassium
supplements in patients with mild hypertension
- 92) SIMON C.
J. Med. Strasbourg
1984 15(3) p.191-194
Aliments et médicaments
- 93) SINGER P. et Coll.
Hypertension
1990 16(6) p.682-691
Fish oil amplifies the effect of propranolol in
mild essential hypertension
- 94) SINGH R. B. et Coll.
Int. J. Clin. Pharmac.
1990 (28) p.475-479
Effect of calcium and calcium blockers in
hypertension

- 95) **SINGHVI S. M. et Coll.**
 J. Clin. Pharmacol.
 1982 (22) p.135-140
 Effect of food on the bioavailability of
 captopril in healthy subjects
- 96) **SMITH S. J. et Coll.**
 B. M. J.
 1985 (290) p.110-113
 Moderate potassium chloride supplementation in
 essential hypertension
- 97) **SVENSSON C. K. et Coll.**
 Clin. Pharmacol. Ther.
 1983 34(3) p. 316-323
 Effect of food on hepatic blood flow :
 Implications in the food effect phenomenon
- 98) **SWANSON B. N. et Coll.**
 Journal of Pharmaceutical Sciences
 1984 (73) p.1655-1657
 Influence of food on the bioavailability of
 enalapril
- 99) **THULIN T. et Coll.**
 Drug Nutr. Interact.
 1983 (2) p.169-173
 Influence of food intake on antihypertensive
 drugs : spironolactone
- 100) **VERBESSELT R. et Coll.**
 Acta Therapeutica
 1976 (2) p.27-29
 The effect of food intake on the plasma
 kinetics and toleration of prazosin
- 101) **VIDAL**
 dictionnaire des médicaments 1991

- 102) **WALLE T. et Coll.**
Clin. Pharmacol. Ther.
1981 30(6) p.790-795
Food-induced increase in propranolol
bioavailability -- Relationship to protein and
effects on metabolites
- 103) **WALTER-SACK I.**
Klin. Wochenschr.
1987 (65) p.927-935
The influence of nutrition on the systemic
availability of drugs.
Part I : Drug absorption
- 104) **WALTER-SACK I.**
Klin. Wochenschr.
1987 (65) p. 1062-1072
The influence of nutrition on the systemic
availability of drugs.
Part II : Drug metabolism and renal excretion
- 105) **WASSERTHEIL-SMOLLER S.**
Biblthca cardiol.
1987 (41) p.69-84
Complementary role of diet and drugs in the
treatment of hypertension
- 106) **WEINSIER R. L. et Coll.**
The American Journal of Medicine
1991 (90) p.460-468
Obesity-related hypertension : evaluation of
the separate effects of energy restriction and
weight reduction on hemodynamic and
neuroendocrine status
- 107) **WELLING P. G., BARBHAIYA R. H.**
Journal of Pharmaceutical Sciences
1982 (71)n°1 p.32-35
Influence of food and fluid volume on
chlorothiazide bioavailability : comparison of
plasma and urinary excretion methods

- 108) WILLIAMS R. L. et Coll.
Pharmaceutical Research
1987 (4)n°4 p.348-352
Effects of formulation and food on the
absorption of hydrochlorothiazide and
triamterene or amiloride from combination
diuretic products
- 109) WOODCOCK B. G.
Br. J. Clin. Pharmac.
1986 (21) p.337-338
Effect of a high protein meal on the
bioavailability of verapamil
- 110) ZAMAN R. et Coll.
Biopharmaceutics & drug disposition
1984 (5) p.91-95
The effect of food and alcohol on the
pharmacokinetics of acebutolol and its
metabolite, diacetolol

TABLE DES
MATIERES

PLAN	p. 8
INTRODUCTION	p. 27
RAPPELS SUR LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME	p. 30
PREMIERE ETAPE : RESORPTION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE	p. 32
I. LA RESORPTION	p. 33
II. L'EFFET DE PREMIER PASSAGE	p. 45
DEUXIEME ETAPE : LA DISTRIBUTION	p. 49
I. BIODISPONIBILITE	p. 49
II. FIXATION AU NIVEAU DES FRACTIONS SANGUINES	p. 51
III. DISTRIBUTION TISSULAIRE	p. 56
TROISIEME ETAPE : L'ELIMINATION	p. 60
I. LA CLAIRANCE RENALE	p. 61
II. LA CLAIRANCE HEPATIQUE	p. 64
INTERACTIONS ALIMENTS- MEDICAMENTS : CONSIDERATIONS GENERALES	p. 71
CHAPITRE I : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA PHARMACOCINETIQUE	p. 72

I. ALIMENTATION ET RESORPTION DU MEDICAMENT	p. 72
II. ALIMENTATION ET EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE	p. 93
III. ALIMENTATION, DISTRIBUTION ET FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS	p. 96
IV. ALIMENTATION, METABOLISME ET ELIMINATION DES MEDICAMENTS	p. 98

CHAPITRE II : INFLUENCE DE LA BOISSON SUR LA PHARMACOCINETIQUE, L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS p. 103

I. INFLUENCE DE L'EAU	p. 103
II. INFLUENCE DU LAIT	p. 105
III. INFLUENCE DU CAFE ET DES BOISSONS CONTENANT DE LA CAFEINE	p. 106
IV. INFLUENCE DES JUS DE FRUITS	p. 107
V. INFLUENCE DES BOISSONS GAZEUSES, DES SODAS ET DU "PASTIS SANS ALCOOL"	p. 108
VI. INFLUENCE DE L'ALCOOL	p. 110

CHAPITRE III : INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES MEDICAMENTS SELON LEUR FORME GALENIQUE p. 114

I. DIFFERENTES FORMES GALENIQUES	p. 114
II. FORMES GALENIQUES, ALIMENTATION ET TRANSIT INTESTINAL	p. 117

ALIMENTATION ET PRESSION ARTERIELLE p. 122

I. INFLUENCE DE LA PERTE DE POIDS SUR LA PRESSION ARTERIELLE	p. 124
II. INFLUENCE DU SODIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE	p. 126

III. INFLUENCE DU CALCIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE	p. 134
IV. INFLUENCE DU POTASSIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE	P. 142
V. INFLUENCE DU MAGNESIUM SUR LA PRESSION ARTERIELLE	p. 147
VI. LES EFFETS ANTIHYPERTENSEURS DE L'HUILE DE POISSON	p. 149
VII. AUTRES INFLUENCES DU REGIME ALIMENTAIRE SUR LA PRESSION ARTERIELLE	p. 155
VIII. CONCLUSION	p. 159

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR QUELQUES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS	p. 160
---	--------

I. LES BETA-BLOQUANTS	p. 161
II. LES DIURETIQUES	p. 192
III. LES INHIBITEURS CALCIQUES	p. 216
IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION	p. 229
V. AUTRES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS	p. 247
VI. CONCLUSION	p. 258
VII. TABLEAUX RECAPITULATIFS	p. 260

BIBLIOGRAPHIE	p. 265
----------------------	--------

TABLE DES MATIERES	p. 282
---------------------------	--------

RESUME

L'efficacité d'un traitement par voie orale peut être modifiée par la prise concomitante de nourriture.

Après un rappel de pharmacocinétique, les interactions possibles entre aliments et médicaments, entre boissons et médicaments, ont été traitées, de même que l'influence de l'alimentation sur les différentes formes galéniques.

Les effets éventuels de la perte de poids, de certains régimes alimentaires et de certains constituants de l'alimentation sur les pressions artérielles ont été abordées.

Différentes études menées pour connaître l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité et sur l'activité thérapeutique de certains médicaments antihypertenseurs ont été rapportées.

Des tableaux récapitulatifs indiquent le meilleur moment de prise de l'antihypertenseur par rapport aux repas.

MOTS CLES

Alimentation
Antihypertenseurs (traitement)
Pharmacocinétique

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 1

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LIAGRE ép.DUTEIL (Véronique).- Alimentation et traitements antihypertenseurs- 285 p. ; ill. ; tabl. ; (thèse : Méd. ; Limoges ;1992)

RESUME :

L'efficacité d'un traitement par voie orale peut être modifiée par la prise concomitante de nourriture.

Après un rappel de pharmacocinétique, les interactions possibles entre aliments et médicaments, entre boissons et médicaments, ont été traitées, de même que l'influence de l'alimentation sur les différentes formes galéniques.

Les effets éventuels de la perte de poids, de certains régimes alimentaires et de certains constituants de l'alimentation sur les pressions artérielles ont été abordées.

Différentes études, menées pour connaître l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité et sur l'activité thérapeutique de certains médicaments antihypertenseurs, ont été rapportées.

Des tableaux récapitulatifs indiquent le meilleur moment de prise de l'antihypertenseur par rapport aux repas.

MOTS CLES :

- Alimentation
- Antihypertenseur (Traitement)
- Pharmacocinétique

JURY :

Président : Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Juges : Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Monsieur le Professeur MERLE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU
Madame DESMAISON
Monsieur le Docteur ALDIGIER