

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 1990

THESE N° 309

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS
A VISEE ANTIHYPERTENSIVE**

THESE

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le 06 Juin 1990

par

Valérie LACHEZE

née le 26 Juin 1965 à Lyon 7^e

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur BUXERAUD, Professeur.....Président
Madame DESMAISON, Maître de Conférences.....Juge
Monsieur EA KIM, Maître Assistant.....Juge
Monsieur LUC, Pharmacien.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- ◆ DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ◆ ASSESSEURS Monsieur le Professeur GHESTEM (1° Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2° Assesseur)

◆ PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean ALbert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

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

CELS René

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur BUXERAUD,
Professeur des Universités de Chimie Organique,
Chimie Thérapeutique.

Nous avons apprécié la confiance que vous nous avez manifestée, votre gentillesse en toutes circonstances et l'exemplarité de votre enseignement.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A nos Juges

**Madame DESMAISON, Maître de
Conférences des Universités de Biochimie.**

**Nous vous sommes très reconnaissants
d'avoir accepté d'être notre directeur de thèse.**

**Vous avez su nous guider dans la réalisation
de ce travail.**

**Nous vous remercions d'accepter de juger
cette thèse.**

**Monsieur EA KIM, Maître Assistant des
Universités de Pharmacodynamie.**

**Nous vous remercions vivement pour vos
conseils judicieux.**

**Que ce travail soit pour vous le témoignage
de l'estime et du respect que nous vous portons.**

**Monsieur LUC, Pharmacien, nous vous
remercions d'avoir accepté avec beaucoup de
gentillesse de participer à notre jury de thèse.**

**Nous en sommes très touchés et très
reconnaissants.**

Nous tenons à remercier Isabelle, Laurence et Daniel pour leur collaboration qui nous a été précieuse et qui nous a permis l'élaboration de ce travail.

Acceptez ici le témoignage de notre reconnaissance.

A mes parents qui ont su m'encourager tout au long de mes années d'études.

Qu'ils reçoivent ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma profonde affection.

A Laurent, avec tout mon attachement.

A toute ma famille.

A tous mes amis.



PLAN



INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME

I. PHASE BIOPHARMACEUTIQUE

I. 1. La libération

I. 2. La dissolution

II. PHASE PHARMACOCINETIQUE

II. 1. Absorption gastro-intestinale

II. 2. Distribution du principe actif dans les divers compartiments de l'organisme

II. 3. Métabolisation hépatique

II. 4. Excrétion rénale

III. PHASE PHARMACODYNAMIQUE

IV. SCHEMA RECAPITULATIF

CHAPITRE II

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS APRES LEUR ADMINISTRATION ORALE

I. AU NIVEAU DE LA BOUCHE

II. AU NIVEAU DE L'OESOPHAGE

II. 1. Influence de l'eau

II. 2. Conseils à donner au malade

CHAPITRE III

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LA RESORPTION PARTIELLE DES MEDICAMENTS AU NIVEAU DE L'ESTOMAC

I. RAPPELS DE L'ANATOMIE ET DU ROLE DE L'ESTOMAC

I. 1. Fonction mécanique

I. 2. Fonction chimique

II. RESORPTION STOMACALE PARTIELLE DES MEDICAMENTS

II. 1. Paramètres conditionnant la résorption stomacale

II. 1.1. La forme galénique

II. 1.2. Propriétés physico-chimiques

II. 2. Conséquences sur la résorption stomacale

II. 2.1. Rappels des conditions physiologiques à jeun

II. 2.2. Modification des conditions physiologiques dues à l'absorption simultanée d'un liquide (eau)

II. 2.3. Modification des conditions physiologiques dues à l'absorption simultanée d'un repas

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA VIDANGE GASTRIQUE

I. FACTEURS PHYSIOLOGIQUES INFLUENÇANT LA VIDANGE GASTRIQUE

II. CONSEQUENCES DUES A UN ALLONGEMENT DU TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE

II. 1. Défavorables

II. 1.1. Le médicament ne peut libérer son principe actif qu'au niveau intestinal

II. 1.2. Le médicament contient un principe actif qui se dissout seulement en milieu intestinal

II. 1.3. Le médicament contient un principe actif instable en milieu gastrique

II. 1.4. Le médicament contient un principe actif uniquement absorbé dans les parties distales de l'intestin grêle

II. 1.5. Le médicament contient un principe actif dont la destruction en milieu intestinal sera augmentée

II. 2. Favorables

II. 2.1. Principes actifs dont la dissolution est lente

II. 2.2. Médicaments dont le principe actif est une base

II. 2.3. Médicaments dont le principe actif est absorbé au tout début de l'intestin grêle

II. 2.4. Médicament dont le principe actif est absorbé sur court segment

III. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT
SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

III. 1. Les protides

III. 2. Les glucides

III. 3. Les lipides

CHAPITRE V

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS AU
NIVEAU DE L'INTESTIN

I. RAPPELS D'ANATOMIE

II. RAPPELS DU ROLE DE L'INTESTIN

II. 1. Rôle mécanique

II. 2. Rôle chimique

II. 3. Intestin : Organe principal de résorption
des médicaments

II. 4. Mécanismes de résorption

II. 4.1. Diffusion passive

II. 4.2. Diffusion facilitée

II. 4.3. Transport actif

III. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA RESORPTION
INTESTINALE DES MEDICAMENTS

III. 1. Influence du repas considéré dans son
ensemble

III. 1.1. Stimulation des mouvements
péristaltiques

III. 1.2. Stimulation des mouvements
segmentaires

III. 2. Influence de la nature des composants
alimentaires

III. 2.1. Par le biais des sécrétions
digestives qu'ils modifient

III. 2.2. Par une action directe sur la
résorption des médicaments

III. 2.3. Par une action sur le métabolisme
intestinal

CHAPITRE VI

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE FLUX SANGUIN SPLANCHNIQUE

CHAPITRE VII

INFLUENCE DE LA NOURRITURE SUR L'EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

I. CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR L'EXTRACTION HEPATIQUE ET LE METABOLISME DES MEDICAMENTS

I. 1. Formule de Rowland

I. 2. Applications pratiques

I. 2.1. Cas où E est faible (Aiache (2))

I. 2.2. Cas où E est fort (Aiache (4))

II. HYPOTHESES POSSIBLES

II. 1. Alimentation et écoulement sanguin
splanchnique

II. 2. Alimentation et inhibition des enzymes

II. 3. Influence de la composition des repas

CHAPITRE VIII

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA DISTRIBUTION ET LA FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS

I. FACTEURS GENERAUX INFLUENCANT LA DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

I. 1. Loi d'action de masse (Kieckel (51))

I. 2. Loi d'équilibre de Brodie (Kieckel (51))

I. 3. Protéines mises en jeu

I. 4. Paramètres mis en jeu dans la fixation
protéique des médicaments

I. 4.1. Les acides faibles

I. 4.2. Les bases faibles

II. INTERACTIONS ALIMENTS - MEDICAMENTS

II. 1. Etat de surnutrition - obésité

II. 2. Etat de malnutrition protéino-calorique

II. 3. Influence de l'alimentation sur le pH

CHAPITRE IX

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'ELIMINATION DES MEDICAMENTS

I. SUR L'ELIMINATION HEPATIQUE

I. 1. Mécanismes généraux de l'élimination
hépatique

I. 1.1. Captation hépatocytaire

I. 1.2. Biotransformations intra
hépatocytaires

I. 2. Influence de l'alimentation sur le
métabolisme hépatique

I. 2.1. Mécanismes généraux de l'interaction
aliment-médicament à ce niveau

I. 2.2. Exemples de facteurs alimentaires affectant le M.F.O. et le métabolisme des médicaments

II. SUR L'EXCRETION URINAIRE

II.1. Modification de la clairance rénale par l'alimentation

II. 1.1. Mécanismes généraux de la clairance rénale

II. 1.2. Paramètres alimentaires influençant la clairance rénale

II. 2. Illustration à base d'exemples

II. 2.1. Au niveau de la filtration glomérulaire (Walter-Sack (102))

II. 2.2. Au niveau de la sécrétion tubulaire

II. 2.3. Au niveau du pH urinaire

CHAPITRE X

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS

I. TYRAMINE ET AMINES PRESSIVES - HISTAMINE

I. 1. La tyramine

I. 2. Autres amines pressives

I. 3. L'histamine

II. ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K

III. ALIMENTS RICHES EN SOUFRE (SAULNIER (90))

IV. ALIMENTS RICHES EN PYRIDOXINE (VITAMINE B6)

V. ALIMENTS RICHES EN NITRATES (SAULNIER (90))

VI. ALIMENTS RICHES EN SODIUM ET POTASSIUM

VII. ALIMENTS RICHES EN FIBRES

VIII. DIVERS

VIII. 1. Acide nicotinique (Saulnier (90))

VIII. 2. Aliments riches en glycyrrhizine
(Saulnier (90))

VIII. 3. Glutamate de sodium (Saulnier (90))

VIII. 4. Cyclamate de sodium (Saulnier (90))

VIII. 5. Dioxyde de soufre (Saulnier (90))

VIII. 6. Le curry (Saulnier (90))

VIII. 7. Aliments riches en vitamines du groupe B

DEUXIEME PARTIE

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS A VISEE ANTIHYPERTENSIVE

CHAPITRE I

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

II. ETIOLOGIES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

III. REGULATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

III. 1. Régulation nerveuse à court terme de la pression artérielle

III. 2. Régulation différée de la pression artérielle : rôle du système rénine-angiotensine

CHAPITRE II

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES ANTIHYPERTENSEURS

I. LES DIURETIQUES

I. 1. Diurétiques de l'anse de Henlé

I. 2. Diurétiques du segment cortical de dilution

I. 3. Diurétiques distaux

II. LES BETA-BLOQUANTS

II. 1. béta-bloquants à effets de premier passage hépatique intense

II. 2. béta-bloquants à effets de premier passage hépatique faible ou nul

III. LES INHIBITEURS CALCIQUES

IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

V. LES MEDICAMENTS DOMINANT LE TONUS SYMPATHIQUE A ACTION CENTRALE

VI. LES VASODILATATEURS DIRECTS

VII. LE CHOIX D'UN ANTIHYPERTENSEUR

VIII. PRESENTATION DES ANTIHYPERTENSEURS ORAUX UTILISES EN THERAPEUTIQUE EN 1989

CHAPITRE III

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIHYPERTENSEURS

I. ALIMENTATION ET HYPERTENSION

I. 1. Alimentation : facteur de risque

I. 2. Alimentation : facteur d'irrégularité de l'effet thérapeutique

I. 3. Alimentation : facteur de modification de l'effet thérapeutique

I. 4. Alimentation : effet sur la dynamique sanguine

II. ABSENCE DE MODIFICATION DE LA BIODISPONIBILITE DES ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION

II. 1. antihypertenseurs n'ayant aucun paramètre pharmacocinétique affecté par l'alimentation

II. 1.1. Les diurétiques

II. 1.2. Les bêta-bloquants

II. 1.3. Les inhibiteurs calciques

II. 1.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

II. 2. antihypertenseurs ayant leur vitesse de résorption ralentie par l'alimentation

II. 2.1. Les diurétiques

II. 2.2. Les bêta-bloquants

II. 2.3. Les inhibiteurs calciques

II. 2.4. Les vasodilatateurs

II. 2.5. antihypertenseurs divers

II. 3. antihypertenseurs ayant leur vitesse et intensité de résorption augmentées par l'alimentation

II. 3.1. Les bêta-bloquants

III. DIMINUTION DE LA BIODISPONIBILITE DE CERTAINS
ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION

III. 1. antihypertenseurs dont seule la
biodisponibilité est diminuée par l'alimentation

III. 1.1. Les diurétiques

III. 1.2. Les inhibiteurs calciques

III. 2. antihypertenseurs ayant leur intensité de
résorption et biodisponibilité diminuées par
l'alimentation

III. 2.1. Les diurétiques

III. 2.2. les béta-bloquants

III. 3. antihypertenseurs ayant leur intensité,
vitesse de résorption et leur biodisponibilité
diminuées par l'alimentation

III. 3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de
conversion

III. 3.2. antihypertenseurs à action centrale

III. 4. antihypertenseurs ayant leur vitesse de
résorption accélérée et leur biodisponibilité
diminuée par l'alimentation

III. 4.1. Les béta-bloquants

IV. AUGMENTATION DE LA BIODISPONIBILITE DE CERTAINS
ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION

IV. 1. antihypertenseurs dont seule la
biodisponibilité est augmentée par l'alimentation

IV. 1.1. Les diurétiques

IV. 2. antihypertenseurs ayant leur vitesse de résorption diminuée et leur biodisponibilité augmentée par l'alimentation

IV. 2.1. Les bêta-bloquants

IV. 3. antihypertenseurs ayant leur intensité de résorption et leur biodisponibilité augmentées par l'alimentation

IV. 3.1. Les diurétiques

IV. 3.2. Les bêta-bloquants

IV. 3.3. Les vasodilatateurs

V. APPLICATIONS PRATIQUES

V. 1. médicaments pour lesquels aucune information précise n'est disponible

V. 2. médicaments pour lesquels l'effet d'une prise alimentaire simultanée à leur absorption a été étudié

V. 2.1. médicaments dont l'absorption est augmentée par l'alimentation

V. 2.2. médicaments dont l'absorption est diminuée par l'alimentation

V. 2.3. médicaments dont l'absorption est ralentie mais la biodisponibilité non modifiée

V. 2.4. Cas particuliers

VI. TABLEAUX RECAPITULATIFS

VI. 1. Les diurétiques hypokaliémiants

VI. 2. Les diurétiques hyperkaliémiants

VI. 3. Les bêta-bloquants

VI. 4. autres classes

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT SUR L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DU MEDICAMENT

I. LES FACTEURS NUTRITIONNELS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. 1. Le sodium (Na^+)

I. 1.1. Démonstrations de la corrélation étroite entre les apports en sel et le niveau de la pression artérielle

I. 1.2. Mécanismes physiopathologiques

I. 2. Le potassium (K^+)

I.2.1. Démonstration du rôle antihypertenseur du K^+

I. 2.2. Mécanismes physiopathologiques

I. 3. Les graisses

I. 3.1. Démonstration du rôle physiologique des acides gras dans l'hypertension artérielle

I. 3.2. Mécanismes physiopathologiques des Acides gras polyinsaturés (n-3)

I. 4. Le calcium (Ca^{++})

I. 4.1. Démonstration du rôle physiologique du Calcium dans l'hypertension artérielle

I. 4.2. Mécanismes physiopathologiques

II. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT SUR L'ACTIVITE
OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS

II.1. Influences des ions Na⁺ et k⁺ sur les
antihypertenseurs

II. 1.1. L'ionogramme urinaire

II. 2.2. Les sodium et les antihypertenseurs

II. 1.3. Le potassium et les antihypertenseurs

II. 2. Influence des lipides sur les
antihypertenseurs

II. 3. Influence du calcium sur les antihypertenseurs

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

L'efficacité thérapeutique apparaît conditionnée, non seulement par la découverte de produits aptes à exercer de manière intrinsèque une certaine action mais aussi par la biodisponibilité des médicaments.

Cette dernière, qui tient sous son étroite dépendance l'efficacité thérapeutique, intègre des facteurs aussi divers que la dose, le rythme des administrations, la forme galénique, l'âge, l'état de grossesse, les interactions médicamenteuses...

Un autre facteur qui modifie la biodisponibilité, et auquel on s'intéresse depuis peu de temps est la consommation d'aliments simultanément à l'ingestion du médicament.

En effet, le repas peut modifier les processus physiologiques et retentir sur l'action pharmacodynamique du médicament. Or, il n'est pas rare d'observer que les prescriptions médicales recommandent de prendre le médicament à l'heure du repas.

"Ces indications sont elles dictées par des préoccupations d'ordre pharmacocinétique ou biopharmaceutique, ou permettent-elles la simplification de la prescription ? On penche plutôt pour la deuxième hypothèse : le malade n'oubliera pas de se nourrir donc de prendre son médicament" (Aiache (2)).

Et pourtant, lorsque le malade arrive avec une ordonnance rédigée de la façon suivante "un comprimé trois fois par jour", il demandera au pharmacien à quel moment et dans quelles conditions il faut absorber le médicament. Celui-ci est alors bien souvent incapable de lui répondre car les indications données par les laboratoires sont très fragmentaires et peu précises.

Le pharmacien s'aligne alors sur les prescriptions des médecins (Aiache (4)). L'ordonnance est adressée au pharmacien pour la mise en place d'une thérapeutique, et celui-ci est tenu de délivrer le produit qui lui a été demandé et qui soit conforme aux spécifications signalées. Sous cet angle, on peut soutenir que les pharmaciens sont normalement tenus à une "obligation de résultat", c'est-à-dire une obligation de fournir une prestation précise et bien déterminée (Viala (100)).

Mais nul n'ignore que par ailleurs, le pharmacien d'officine est astreint à certaines vérifications et contrôles de la prescription. Sous cet angle, l'intéressé ne saurait être tenu qu'à une "obligation de moyens".

C'est-à-dire que le débiteur n'est en revanche tenu qu'à faire preuve de prudence et de diligence. Il doit développer le contenu potentiel de l'ordonnance pour le traduire et le rendre opérationnel pour le malade (Viala (100)).

Mais faut-il encore posséder les connaissances ! En ce qui concerne le bon usage des médicaments, elles sont encore

limitées. Les années à venir vont probablement s'y intéresser et conduire à des révisions de nos connaissances et modifier nos comportements en ce domaine.

Aussi, il ne s'agira plus seulement de trouver de nouveaux médicaments, mais aussi d'utiliser au mieux ceux dont nous disposons déjà.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LE DEVENIR DES MÉDICAMENTS DANS L'ORGANISME

La voie orale, pour des raisons de confort, de facilité d'emploi est de loin la voie d'administration la plus utilisée. Cependant administré Peros, le médicament doit pour exercer son activité pharmacologique, atteindre son site d'action en franchissant diverses étapes que les pharmaco- logues ont pris l'habitude de regrouper en trois grandes phases (3, 34, 54).

I. PHASE BIOPHARMACEUTIQUE

Selon Aiache (3), cette phase est constituée par l'ensemble des événements écoulés entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif. On la décompose généralement en trois étapes principales.

I. 1. LA LIBERATION

C'est la désintégration de la forme galénique solide (comprimé, gélule, granule) suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles afin d'obtenir une dispersion fine du principe actif dans le milieu aqueux du site d'administration.

Cela facilite l'étape suivante de la mise à disposition.

I. 2. LA DISSOLUTION

Une substance ne peut-être résorbée que sous forme dissoute, faisant de l'étape de dissolution un facteur limitant de la résorption. Elle consiste donc en la formation progressive d'une dispersion moléculaire aqueuse ou ionique.

II. PHASE PHARMACOCINETIQUE

Elle débute par l'absorption gastro-intestinale.

II. 1. ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE

La résorption est un processus qui concerne les composés dissous dont la forme est non ionisée, suffisamment liposoluble. Ces composés passent de leur lieu d'application dans la circulation générale en "traversant" une barrière biologique qui constitue en thérapeutique une difficulté supplémentaire à surmonter.

Dans le cas d'une absorption gastro-intestinale, le produit résorbé passe dans la circulation porte avant d'atteindre le foie. L'intensité de l'intervention hépatique est variable dès le premier contact du foie : c'est l'effet de premier passage hépatique.

La conjonction des deux phénomènes (résorption et effet de premier passage hépatique) détermine la quantité de médicament administré qui atteint la circulation générale : c'est la biodisponibilité de la substance médicamenteuse.

Ayant atteint la circulation générale, le médicament se répartit dans l'organisme.

II. 2. DISTRIBUTION DU PRINCIPE ACTIF DANS LES DIVERS COMPARTIMENTS DE L'ORGANISME

Le médicament résorbé entre dans les différents constituants de l'organisme (organes, tissus...).

Le principe actif quitte le milieu circulant pour subir également les étapes ultimes de sa destinée dans l'organisme.

II. 3. METABOLISATION HEPATIQUE

La plupart des médicaments sont métabolisés en composés hydrosolubles, le plus souvent inactifs, grâce à un système enzymatique (cytochrome P.450) dont l'activité peut être modifiée, amplifiée ou réduite par des inducteurs ou inhibiteurs des biotransformations. On parle encore de clairance métabolique.

II. 4. EXCRETION RENALE

Le rein est le principal organe d'excrétion du principe actif inchangé et des métabolites plus hydrosolubles. Il s'agit de la clairance rénale.

(Il existe également une élimination biliaire avec une réabsorption entérohépatique.

L'addition de tous ces processus permet d'apprécier la clairance totale du médicament.)

III. PHASE PHARMACODYNAMIQUE

Le rôle du médicament est d'agir sur les cellules cibles puisque le principe actif a une activité déterminée sur un site donné de ces cellules.

L'administration du médicament a pour objectif un effet thérapeutique optimal pour un effet toxique minimal. Pour chaque malade, il existe une relation entre l'effet thérapeutique et la dose administrée. Celle-ci ne saurait malheureusement être généralisée, en raison de l'existence de multiples variables comme la susceptibilité individuelle, l'âge, le poids, les états pathologiques, ..., l'alimentation.

Ces différentes étapes entre l'administration du principe actif et l'obtention de l'effet pharmacothérapeutique correspondent à ce qu'on appelle souvent le système L.A.D.M.E. (Libération - Absorption - Distribution - Métabolisme - Elimination).

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 peut être récapitulé sous forme de schéma.

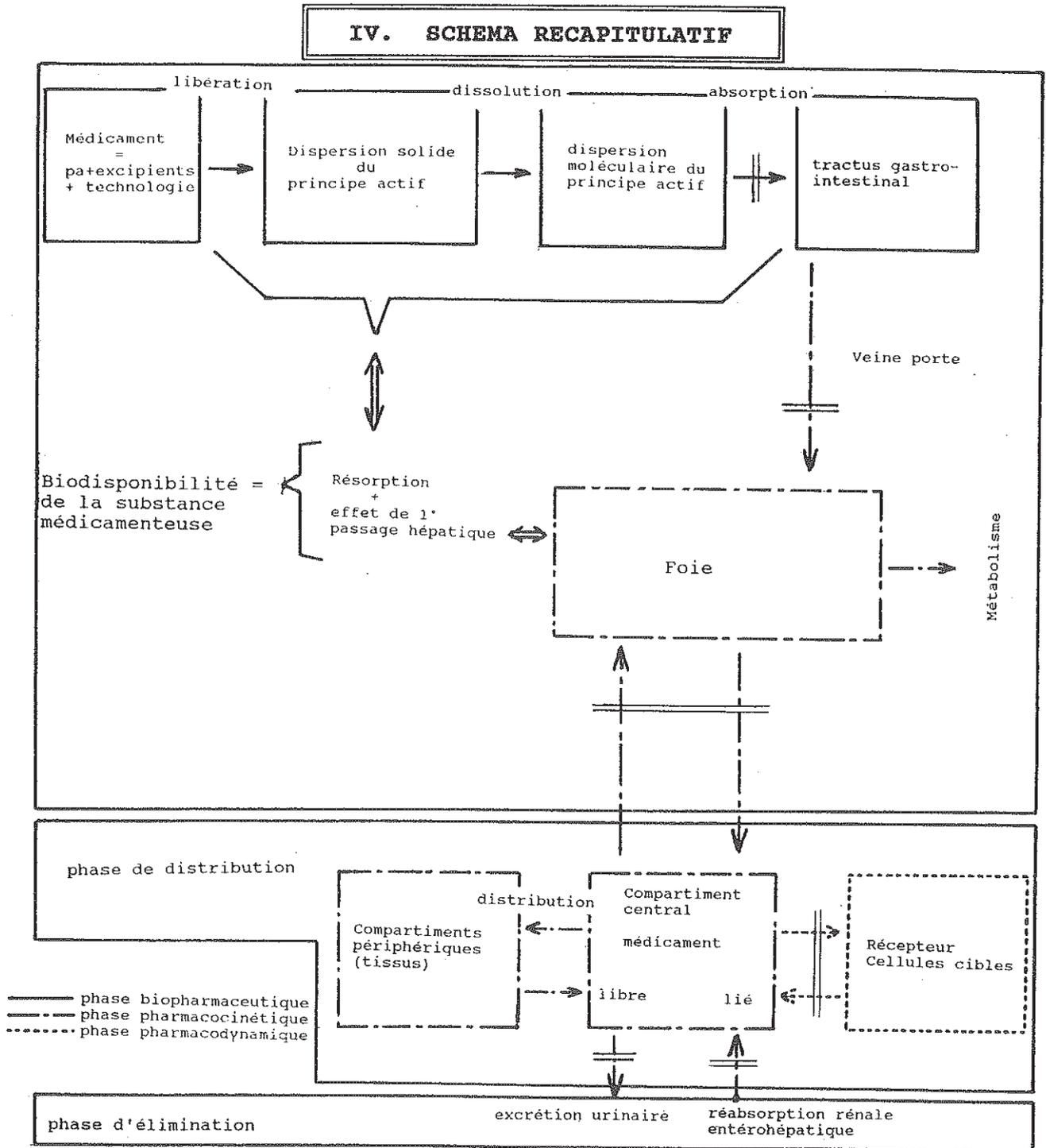


FIGURE 1

REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE DIVERS ASPECTS DE LA MISE A DISPOSITION (PH BIOPHARMACEUTIQUE), DU DEVENIR D'UN PRINCIPE ACTIF DANS L'ORGANISME (PH PHARMACOCINETIQUE) ET DE LA REponse PHARMACOLOGIQUE.

CHAPITRE II

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS APRES LEUR ADMINISTRATION ORALE

Le trajet que va suivre la forme pharmaceutique après son administration orale jusqu'à son lieu d'absorption comporte de nombreuses étapes.

Certaines d'entre elles ne feront que retarder leur arrivée dans le sang tandis que les autres conduiront à une destruction d'une partie du principe actif.

De plus, l'ingestion de nourriture modifie plusieurs aspects de la physiologie du tube digestif : le médicament pris simultanément se retrouve alors dans un nouvel environnement susceptible d'entraver le cheminement classique qu'il suit en période de jeûne.

I. AU NIVEAU DE LA BOUCHE

Dès ce niveau, on peut déjà distinguer deux types d'absorption selon les molécules :

- Formes galéniques nécessitant un temps de séjour long : en effet certaines formes galéniques doivent être maintenues pendant un certain temps dans la bouche. Il s'agit notamment des glossettes que l'on laisse dissoudre sous la langue (ex : RISORDAN*), des lyophilisats (ex : SERMION LYOC*, PARALYOC*, SPASFON LYOC*, ...), des tablettes que l'on suce (ex : SOLUTRICINE*, MAALOX*, ...), des gommes que l'on doit mastiquer... (Vidal 1989).

Le contact salivaire sera donc long. Il permettra grâce aux amylases de libérer certains principes actifs par hydrolyse de l'amidon en maltose.

De plus la prise des repas entraîne des modifications physiologiques : l'afflux de salive qu'il provoque permet une déglutition plus rapide.

Par conséquent tous ces produits seront donc à prendre à jeun ou à défaut à distance des repas afin de ne pas perturber l'action locale des principes actifs.

- Autres formes galéniques : par contre comme l'explique Aiache (4), les autres formes galéniques ne demeurent pas dans la bouche et le temps de séjour est trop faible pour qu'il puisse se produire une absorption. Cependant, toujours selon Aiache (3), la salive permet d'amorcer la dissolution de certains principes actifs basiques mais le pH salivaire (voisin de 6,5-7) est insuffisant pour altérer une forme galénique gastrorésistante.

Exemples de principes actifs basiques :

Aminosides	Amphétamines
Antidépresseurs	Cimétidine
Neuroleptiques	Macrolides
Isoniazide	

(Saulnier (90)).

II. AU NIVEAU DE L'OESOPHAGE

Le médicament dégluti arrive dans l'oesophage. La progression du bol alimentaire est due aux mouvements volontaires sur le tiers de l'oesophage (muscles striés). Ensuite une onde péristaltique provoque la propagation par un resserrement annulaire tout au long de l'oesophage : cela est dû aux muscles lisses.

II. 1. INFLUENCE DE L'EAU

La durée du transit pour un solide est de dix secondes, ce qui explique qu'aucune absorption n'est possible à ce niveau (Aiache (4)).

On peut encore accélérer le transit des médicaments vers le duodénum par la prise d'un verre d'eau. L'action thérapeutique sera plus rapide. On peut même noter parfois une augmentation de biodisponibilité en raison d'une meilleure désagrégation de la forme galénique et d'une amélioration de la dissolution gastrique.

La Théophylline, l'Amoxicilline, l'Aspirine, l'Erythromycine seront ingérés avec un grand verre d'eau pour les raisons pharmacocinétiques évoquées (Saulnier (90)). La durée du transit passe alors à une seconde (Aiache (4)).

II. 2. CONSEILS A DONNER AU MALADE

Lors de la délivrance des formes orales solides, il faut toujours conseiller de quelle manière prendre une forme solide. Saulnier (88) explique que l'on doit tremper le comprimé dans l'eau trois secondes, le mettre sous la langue, déglutir sans jeter la tête en arrière et boire immédiatement un grand verre d'eau (100 ml).

En effet, le rôle de l'oesophage étant négligeable en ce qui concerne les phénomènes d'absorption il conviendra de réduire au maximum le temps de contact du médicament afin d'éviter deux risque possibles :

- 1 - Un retard de la vitesse d'absorption : ainsi certaines formes solides orales peuvent être retenues plus d'une heure dans l'oesophage avant de se désintégrer. Ce retard devient préjudiciable à l'activité des médicaments comme les analgésiques ou hypnotiques qui nécessitent un pic plasmatique élevé.

- 2 - Un risque d'agressivité locale de certains principes actifs : cela est partiellement évité si l'on avale le comprimé en position assise, et que l'on ne s'allonge pas dans les cinq minutes suivant l'administration.

CHAPITRE III

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LA RESORPTION PARTIELLE DES MEDICAMENTS AU NIVEAU DE L'ESTOMAC

I. RAPPELS DE L'ANATOMIE ET DU ROLE DE L'ESTOMAC

L'oesophage s'ouvre par le cardia sur l'estomac. Tout ce qui a été absorbé par voie orale va y séjourner plus ou moins longtemps, jusqu'à ce qu'un mécanisme d'évacuation gastrique l'amène à travers le pylore vers le duodénum.

L'estomac est une poche en forme de J majuscule de 1 à 1,5 litre, de pH compris entre 1 et 3,5.

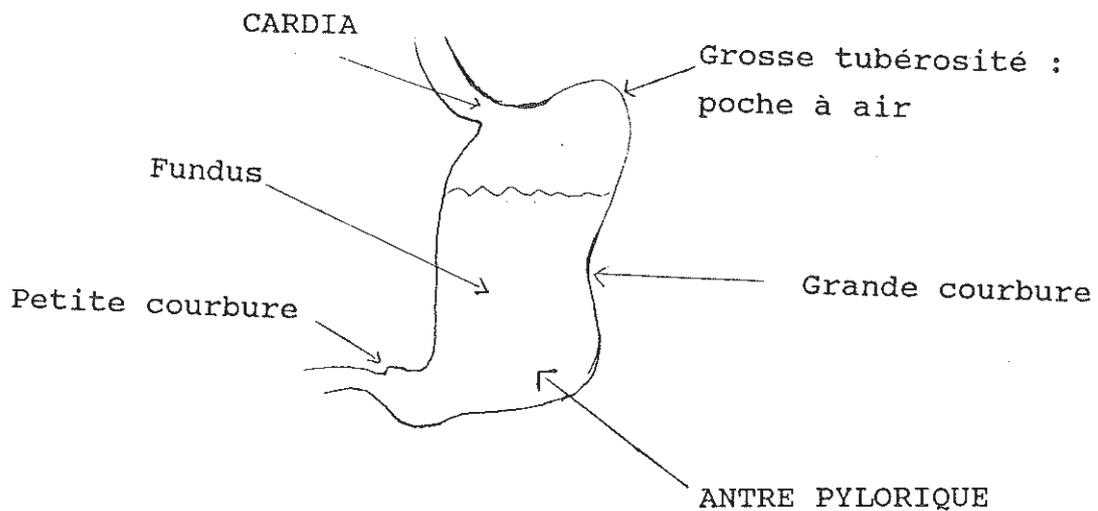


FIGURE 2 ANATOMIE DE L'ESTOMAC IMPLIQUE DANS LA RESORPTION DES MEDICAMENTS

Ses fonctions sont doubles : mécanique et chimique.

I. 1. FONCTION MECANIQUE

L'estomac assure le brassage mécanique des aliments et des médicaments.

Le séjour de l'aliment est variable. Il est d'autant plus long que l'abondance et la consistance de ces aliments sont importantes.

Il faut donc qu'une partie du contenu gastrique ait été réduite à une consistance fluide ou semi-fluide convenable pour l'intestin grêle.

Ce temps appelé évacuation gastrique dépend également de facteurs nerveux et humoraux. Ces derniers sont soumis à l'influence des graisses, acides gras, acides aminés, ..., du volume du repas.

En ce qui concerne les médicaments, la plupart sont sous forme liquide ou en suspension, sous forme de comprimés rapidement délitables ou de granules dont le diamètre est inférieur à deux millimètres.

Leur évacuation gastrique se fait alors avec le liquide ingéré tandis que les autres auront le devenir des solides plus ou moins digestibles (Bernier (12)).

I. 2. FONCTION CHIMIQUE

Les constituants alimentaires subissent une transformation chimique grâce aux sécrétions de la muqueuse gastrique.

La composition de cette sécrétion gastrique varie selon les zones.

Quant aux médicaments d'une manière générale (les détails seront développés dans le chapitre suivant), nous pouvons dire que les sécrétions jouent également un rôle dans la dégradation des formes médicamenteuses.

Les médicaments sont généralement mieux résorbés au niveau intestinal que gastrique.

II. RESORPTION STOMACALE PARTIELLE DES MEDICAMENTS

Le phénomène de résorption digestive des médicaments est un processus dynamique.

II. 1. PARAMETRES CONDITIONNANT LA RESORPTION STOMACALE

II. 1.1. LA FORME GALENIQUE

Le principe de base de l'absorption d'un médicament étant que cette absorption ne peut avoir lieu que si le principe actif est en solution, toute forme galénique solide doit avant tout se désagréger. La biodisponibilité d'un médicament varie donc selon la forme galénique ingérée (Aiache (5)).

Différentes études ont permis de savoir ce que deviennent les formes galéniques au contact du milieu stomacal : on peut établir une classification des formes galéniques en allant par exemple de la forme la plus rapidement disponible à la forme la moins rapidement disponible (Bernier (12)) :

- Solutions,
- Suspensions,
- Capsules molles,
- Gélules,
- Comprimés ou gélules gastro-résistantes.

A côté de la forme galénique, d'autres facteurs en rapport direct avec la nature du principe actif peuvent influencer la résorption stomacale.

La nature du principe actif joue bien sûr un grand rôle, notamment dans sa capacité à s'ioniser ainsi que dans son degré d'hydrosolubilité et de liposolubilité.

II. 1.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Parmi les conditions nécessaires à la résorption d'un principe actif, nous avons vu que, quel que soit son type de libération, il doit se dissoudre avant d'être absorbé.

Cela est fonction du :

pKa : la plupart des médicaments se comporte comme des acides ou des bases faibles, caractérisés par leur pKa ; le pKa étant par définition, le pH pour lequel les formes ionisées et non ionisées sont en proportions égales (Labaune (54)).

La connaissance du pH du milieu de libération et de dissolution, ainsi que de la constante de dissociation K_a ou du pKa de ces principes actifs, permettra d'en déduire le niveau de résorption théorique d'une substance médicamenteuse (Aiache (5)).

On peut établir des règles générales en schématisant de la façon suivante la résorption des acides :

(Cf figure 3 page suivante)

% de la forme non ionisée

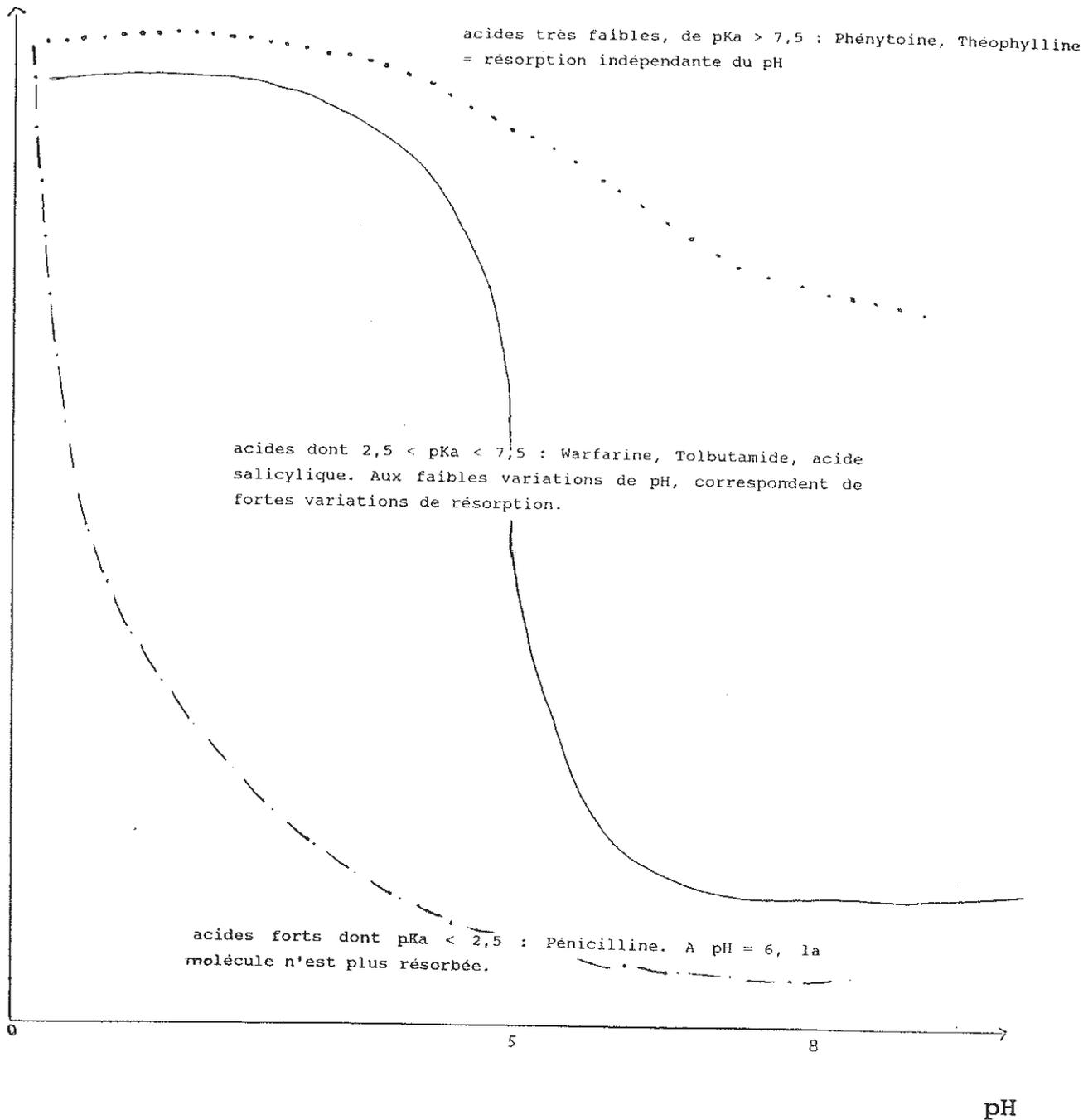


FIGURE 3 : INFLUENCE DU PH GASTRO-INTESTINAL ET DU PKA DES MEDICAMENTS SUR LEUR RESORPTION DIGESTIVE.

Pour les bases, on peut réaliser le même raisonnement.

En conclusion, on peut dire que le milieu acide paraît favoriser à prime abord l'absorption des acides faibles puisqu'il favorise la forme non ionisée, tandis que le milieu basique (intestin) favorise plutôt l'absorption des bases faibles.

En plus du pKa on doit tenir compte d'une autre caractéristique des médicaments concernant la valeur de leur coefficient de partage.

Coefficient de partage :

Le coefficient de partage constitue un reflet de la liposolubilité de la forme non ionisée du médicament. Plus sa valeur est grande, plus la substance médicamenteuse est liposoluble, en sachant bien que seule la fraction non ionisée est liposoluble (Labaune (54)).

Or il faut rappeler que, schématiquement, les substances non ionisées et liposolubles franchissent beaucoup plus aisément les membranes cellulaires que les substances ionisées et hydrosolubles.

Ainsi le Furosémide de pKa = 3,8 a donc une résorption gastrique rapide mais elle est incomplète du fait de sa faible liposolubilité (Giroud (36)). Cependant même si la liposolubilité apparaît comme une propriété primordiale, (les membranes étant de nature lipidique) la substance doit pour être résorbée présenter une certaine hydrosolubilité.

Un composé comme le Dicoumarol peu hydrosoluble n'est que très faiblement résorbé ; en effet, une quantité très limitée de produit se trouve en solution, ce qui freine le passage à travers les membranes.

Il en est de même pour l'huile de paraffine.

TABLEAU I : INFLUENCE DU COEFFICIENT DE PARTAGE SUR LA RESORPTION DES β^- QUI SONT TOUS DES BASES DE PKA COMPRIS ENTRE 8,7 A 9,8 (GIROUD (36)).

Substances très lipophiles :	coeff.de partage
Penbutolol	50
Propranolol	5,39
Alprénolol	3,27
Substances lipophiles :	
Oxprénolol	0,43
Bétaxolol	
Métoprolol	
Timolol	
Acébutolol	
Pindolol	0,12
Très hydrophyles :	
Sotalol	
Aténolol	0,01
Nadolol	
Practolol	

Ces conditions étant remplies, il faut, pour que la résorption se fasse, que la substance soit dissoute.

Dissolution du principe actif : La solubilisation d'un principe actif dépend du pH du milieu dans lequel il se trouve. Les études de biodisponibilité ont révélé depuis longtemps que les médicaments légèrement acides (salicylés, quinolones, diurétiques...) sont moins solubles en milieu acide alors que les bases le sont moins en milieu alcalin (Aiache (5)).

D'une manière générale, les médicaments ne sont donc que partiellement résorbés au niveau stomacal et semblent l'être mieux au niveau intestinal. Cela s'explique par les caractéristiques physico-chimiques des médicaments, qui comme on vient de le voir sont bien souvent un facteur limitant à l'absorption mais également par leur bref séjour dans l'estomac ainsi que par la surface limitée de la membrane gastrique par rapport à la membrane intestinale (Labaune (54)).

II. 2. CONSEQUENCES SUR LA RESORPTION STOMACALE

De tous les travaux menés, il ressort que tout repas a une influence sur la libération et/ou l'absorption des principes actifs. Lors des études pharmacocinétiques ou de biodisponibilité, il est nécessaire de prévoir des repas standards pour permettre une meilleure reproduction des résultats.

Dans un premier temps nous montrerons que le catabolisme du repas peut avoir une influence sur la résorption stomacale ; allongement du temps de séjour dans l'estomac, augmentation de l'activité des sécrétions gastriques telles sont les principales modifications qu'entraîne la prise de nourriture.

Or pour une forme à libération conventionnelle, la vidange gastrique sera l'un des facteurs limitant pour la mise à disposition de l'organisme de certains principes actifs. (cela est moins vrai pour une forme à libération prolongée : le décalage de l'absorption ne sera alors pas toujours visible).

Dans un deuxième temps, nous nous attacherons à démontrer l'influence de la nature de l'aliment sur

l'activité du médicament. En effet, on peut évoquer l'influence directe d'un composant alimentaire sur l'absorption d'un principe actif ainsi que sur la libération du principe actif à partir de la forme galénique. Ainsi tout phénomène, tel le colmatage des pores par des composants alimentaires (huiles...) modifiera la mise à disposition du principe actif.

II. 2.1. RAPPELS DES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES A JEUN

A jeun, la faible quantité de liquide gastrique, au pH voisin de 1 entraîne la dissolution et provoque la destruction de substances sensibles à l'acidité. La viscosité élevée ralentit le transit, ce qui retarde l'absorption des molécules résorbées au niveau intestinal.

Toutes ces conditions peuvent être améliorées par l'absorption d'un certain volume d'eau (Aiache (3)).

II. 2.2. MODIFICATION DES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES DUES A L'ABSORPTION SIMULTANEE D'UN LIQUIDE (EAU)

- La prise d'un liquide aqueux hâte d'une part la désagrégation de toute forme orale solide et augmente d'autre part la dissolution des substances peu hydrosolubles.

En effet Welling (106) a pu montrer que la biodisponibilité des principes actifs est différente selon qu'ils auront été avalés avec ou sans eau ; cela est à mettre en rapport avec les coefficients de partage des différentes molécules.

Le volume de boisson est sans conséquence sur l'absorption de l'Ampicilline alors que les concentrations d'Amoxicilline sont réduites avec un petit volume d'eau au cours de la prise à jeun. L'Amoxicilline étant quatre fois moins hydrosoluble que l'ampicilline, il est probable que la réduction de la boisson gêne davantage la dissolution de l'Amoxicilline.

D'autre part, il démontre que la résorption d'un même principe actif (par exemple : la Théophylline) dépend du volume d'eau ingéré et, que d'une manière générale un volume d'eau important (250 ml) entraîne un pic sérique plus élevé ou une vitesse d'absorption plus rapide qu'un faible volume d'eau (25 ml) (Welling (105)).

- La prise d'un verre d'eau diminuera en outre la viscosité du suc gastrique, de façon favorable à la dissolution (Aiache (3)), ce qui peut conduire à une amélioration de l'absorption.

- D'autre part l'absorption de liquide provoque la dilution du médicament, ce qui accroît la surface de contact. Contrairement au principe de diffusion du principe actif en fonction du degré de concentration, on constate que l'absorption est plus intense pour des solutions diluées que concentrées. Cela serait en rapport avec la vidange gastrique qui serait retardée lorsqu'on a une solution hypertonique alors qu'une solution hypotonique active les tensiorécepteurs gastriques qui stimuleraient la vidange gastrique (Aiache (5)).

- Enfin, la prise d'un verre d'eau, entraînera toujours par effet de dilution, un abaissement de l'acidité qui est un facteur de retardement de la vidange gastrique (Aiache (5)).

Il faut donc conseiller au malade de prendre ses médicaments avec un verre d'eau, celui-ci aidant à la résorption. Cela est respecté en général, mais le plus souvent cette boisson est prise au cours d'un repas.

II. 2.3. MODIFICATION DES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES DUES A L'ABSORPTION SIMULTANEE D'UN REPAS

Nous avons vu les conditions de résorption d'un principe actif en II. 1.

Schématiquement, un repas considéré dans son ensemble, élève le pH gastrique, favorise la dissolution et influence le mouvement des molécules à travers les membranes.

- Elévation du pH gastrique : paramètre très important dans l'absorption des principes actifs selon la théorie de la "pH partition hypothesis" (Saulnier (90)).

Cette variation de pH gastrique provoque un changement de l'état d'ionisation de la molécule. La prise alimentaire neutralise l'acidité gastrique. De ce fait l'aspirine par exemple n'existe pratiquement plus sous forme non ionisée ce qui aura pour conséquence une très faible résorption stomacale. Par conséquent lorsque l'on veut que l'aspirine ait une action rapide, il faut le prendre à jeun avec un grand verre d'eau.

Toute modification du pH gastrique peut avoir des conséquences non négligeables sur la solubilisation des médicaments. Barr et coll. (6) ont montré que la solubilité dans l'eau de la tétracycline est cent fois plus élevée pour

un pH compris entre un et trois que pour un pH compris entre cinq et six.

- Favorisation de la dissolution : parallèlement à ce procédé chimique, un deuxième mécanisme, mécanique cette fois, assure la dissolution des médicaments. Des contractions selon (Aiache (3)), commencent cinq à dix minutes après l'arrivée des aliments dans l'estomac. Il y aurait alors un "brassage" dans la région pylorique. Donc si l'on prend un médicament en début de repas, il se trouvera rapidement dans la pylorique où il peut subir une libération progressive avant passage dans l'intestin.

- Influence sur le mouvement des molécules à travers les membranes : la durée de contact étant allongée, le pic plasmatique se trouve réduit et étalé mais la biodisponibilité ne varie pas forcément.

CHAPITRE IV

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LA VIDANGE GASTRIQUE**

La substance active mêlée au bol alimentaire, arrive au pylore. Tandis qu'à jeun une substance séjourne dans l'estomac de dix à trente minutes, lorsqu'elle est absorbée en même temps que la nourriture, l'évacuation débute seulement de une à quatre heures après et de façon intermittente (trois fois par minute).

Cette vidange gastrique est sous la surveillance d'un double contrôle : nerveux et hormonal, et cela grâce à des récepteurs notamment duodénaux.

Le temps de séjour dans l'estomac détermine la vitesse de transport vers les sites d'absorption maximale situés pour la plupart dans l'intestin grêle.

Il faut noter qu'il existe une relation inverse entre le temps de vidange gastrique et la vitesse : plus le temps est long, plus basse est la vitesse.

Cette vitesse est influencée par un certain nombre de facteurs.

**I. FACTEURS PHYSIOLOGIQUES INFLUENÇANT
LA VIDANGE GASTRIQUE**

TABLEAU II FACTEURS PHYSIOLOGIQUES RETARDANT ET ACCELERANT LA VIDANGE GASTRIQUE

Le temps de séjour gastrique	
Augmente avec : (selon Aiache (3,5))	Diminue avec : (selon Aiache (5), Bernier (12), Saulnier (90))
<ul style="list-style-type: none">- La viscosité- L'acidité- La température- L'hypertonie des solutions salines ou sucrées	<ul style="list-style-type: none">- Le volume intragastrique- L'état physique- Le gaz carbonique

**II. CONSEQUENCES DUES A UN ALLONGEMENT
DU TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE**

II. 1. DEFAVORABLES

Selon Aiache (4), un allongement du temps de séjour du médicament au niveau de l'estomac peut être défavorable lorsque le médicament ingéré correspond à un des cas suivants.

**II. 1.1. LE MEDICAMENT NE PEUT LIBERER SON PRINCIPE
ACTIF QU'AU NIVEAU INTESTINAL (AIACHE (4))**

C'est essentiellement le cas des formes galéniques à délitement ou à dissolution entérique. Dans ce cas, on aura donc un retard de l'effet thérapeutique. Parfois le retard est tel que cela peut favoriser la destruction prématurée de l'aspirine (exemple : ASPIRINE PH 8*).

**II. 1.2. LE MEDICAMENT CONTIENT UN PRINCIPE ACTIF
QUI SE DISSOUT SEULEMENT EN MILIEU INTESTINAL**

Dans ce cas, l'augmentation de la durée du séjour gastrique sera défavorable aux substances acides puisque

théoriquement la dissolution et l'absorption sont réduites en milieu acide (Aiache (4)).

II. 1.3. LE MEDICAMENT CONTIENT UN PRINCIPE ACTIF INSTABLE EN MILIEU GASTRIQUE

C'est le cas des pénicillines (notamment la G) qui subissent une hydrolyse ; la rupture de la liaison β lactame entraîne la perte de l'activité comme l'a démontré Schwartz (Bernier (12)).

II. 1.4. LE MEDICAMENT CONTIENT UN PRINCIPE ACTIF UNIQUEMENT ABSORBE DANS LES PARTIES DISTALES DE L'INTESTIN GRELE

Tout ralentissement au niveau supérieur va différer l'arrivée des principes actifs au site ; c'est le cas de la vitamine B₁₂ qui est essentiellement absorbée au niveau de l'iléon. Son effet thérapeutique sera retardé mais non diminué (Jacque (45)).

II. 1.5. LE MEDICAMENT CONTIENT UN PRINCIPE ACTIF DONT LA DESTRUCTION EN MILIEU INTESTINAL SERA AUGMENTEE

En présence d'aliments, la vidange gastrique se fera plus lentement. Le principe actif se présentera de façon plus graduelle au niveau des enzymes destructrices.

Celles-ci disposeront d'une plus longue période de temps pour agir. Parmi les médicaments dont la biodisponibilité sera ainsi diminuée, Aiache (5) cite la Probanthine.

Au contraire, il existe des médicaments pour lesquels un retard de la vidange gastrique sera un atout favorable.

II. 2. FAVORABLES

II. 2.1. PRINCIPES ACTIFS DONT LA DISSOLUTION EST LENTE (COCHET (18))

C'est le cas de Spironolactone, dont la préparation macrocristalline voit sa biodisponibilité augmenter de façon significative lorsqu'elle est absorbée avec de la nourriture (Cochet (18)).

Le retard de vidange gastrique permet grâce à la présence des sucs gastriques un mouillage adéquat "des grains" (Saulnier (88)).

II. 2.2. MEDICAMENTS DONT LE PRINCIPE ACTIF EST UNE BASE

Le pH acide est favorable à la dissolution des bases ; la fraction soluble qui parvient à l'intestin est alors rapidement absorbée (Aiache (5)).

II. 2.3. MEDICAMENTS DONT LE PRINCIPE ACTIF EST ABSORBE AU TOUT DEBUT DE L'INTESTIN GRELE

En ralentissant la vidange gastrique, les aliments font que les molécules passent plus lentement au niveau des sites d'absorption (Aiache (5)).

Par conséquent, en se présentant de façon plus étalée dans le temps, on minimise la saturation et donc on augmente la résorption.

C'est le cas par exemple de l'Hydrochlorothiazide (Saulnier (88)).

II. 2.4. MEDICAMENT DONT LE PRINCIPE ACTIF EST ABSORBE SUR COURT SEGMENT

Selon Cochet (18), les substances comme l'Alpha méthyl dopa ont intérêt à être administrées avec une solution visqueuse. L'absorption de cette *acide aminé* se fait selon un mécanisme de transport actif saturable. La viscosité retardera la vidange gastrique et évitera la saturation des transporteurs. L'absorption sera accrue.

La vidange gastrique apparaît comme l'un des éléments déterminant de la résorption digestive, conditionnant la vitesse d'arrivée du médicament au duodénum. Elle constitue un facteur limitant de cette résorption.

Elle est aussi influencée par les nutriments qui possèdent une certaine spécificité d'action.

<p>III. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT</p> <p>SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS</p>

La nature du composant alimentaire est susceptible de modifier la cinétique et l'activité du médicament.

Ainsi les recherches personnelles de Cardot (16) montrent que la prise d'un repas a une influence quel que soit sa composition sur la libération et/ou sur l'absorption de la Théophylline. Cependant, cet effet varie selon que le repas est riche en glucides, lipides ou protides.

Il convient donc, lors d'études pharmacocinétiques d'un même molécule de prévoir plusieurs repas standards.

Nous pouvons voir par quels mécanismes chacun des éléments constitutifs de nos rations alimentaires modifient la résorption.

III. 1. LES PROTIDES

La plupart des produits d'hydrolyse des protéines sont capables d'inhiber la motilité gastrique quand ils sont présents dans l'intestin grêle.

Cooke et coll. ont montré in vivo à l'aide de six amino-acides que le ralentissement de la vidange gastrique est en relation avec la concentration molaire de l'acide-amino. Pour des concentrations molaires différentes on enregistre des modifications de la pression osmotique et donc de la vidange gastrique. (Cooke et coll. (19)).

La composition gastrique intervient au niveau du contrôle de la sécrétion, et donc du pH gastrique. Le volume de sécrétion d'entérogastrine est proportionnel à la richesse protidique du repas. La gastrine stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique et par ce biais là ralentit la vidange gastrique.

III. 2. LES GLUCIDES

Comme pour les protéides, l'action négative des glucides sur la vidange est due essentiellement à la modification de la pression osmotique qu'ils provoquent en fonction de leur concentration (Saulnier (90)).

Certains aliments glucidiques contiennent une forte proportion de pectines qui augmentent la viscosité du bol gastrique. Cette augmentation peut modifier la biodisponibilité en freinant la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique. Elle peut aussi réduire la vitesse de dissolution et ralentir la diffusion des molécules dissoutes vers les membranes absorbantes.

Enfin, les glucides favoriseraient également la dissolution de certains médicaments insolubles. Par conséquent, ils sont contre-indiqués dans les traitements aux sels de Bismuth (Gayte-Sorbier (34))

III. 3. LES LIPIDES

Selon Puichavy (77), ce sont les lipides qui retardent le plus la vidange gastrique et ceci par le biais d'osmorécepteurs duodénaux et également par la stimulation de la sécrétion d'entérogastrine.

La durée de leur évacuation gastrique peut augmenter de plus de six heures.

Il ne faut pas non plus négliger l'importance de la longueur de la chaîne des acides gras sur la modification de la vitesse de la vidange. Pour des chaînes d'acides gras longues de deux à dix atomes, le ralentissement est faible, mais celui-ci devient réellement visible lorsque l'acide gras possède plus de douze atomes (Hunt et Knox (42)).

De même l'action des triglycérides insaturés est plus marquée que celle des triglycérides saturés (exemple : l'huile d'olive).

Ainsi l'absorption d'un repas gras augmente l'intensité de résorption de nombreux médicaments par un retard de vidange gastrique. Celui-ci permet une meilleure désintégration et solubilisation des principes actifs liposolubles. Les concentrations sériques moyennes obtenues après un repas riche en lipides sont pratiquement doublées ; par contre on note un retard dans l'absorption (Crownse (21)).

Les médicaments subissant l'influence des lipides appartiennent à des classes variées ; par exemple :

- Les Antivitamines K : (Acénocoumarol, Fluin-
dione ou Phénindione)

- Les Antiépileptiques : (Phénytoïne, Carbamazépine).

- La Griseofulvine (Jacque (45)).

Chaque onde péristaltique stomacale permet d'évacuer une petite quantité d'aliments et/ou de médicaments dans le duodénum, à la suite de quoi le pylore se referme.

L'intestin constitue la quatrième étape de cette étude.

CHAPITRE V

**INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE
DEVENIR DES MEDICAMENTS AU
NIVEAU DE L'INTESTIN**

I. RAPPELS D'ANATOMIE

L'intestin grêle se divise en trois parties :

- Le duodénum, très court (25 cm) où se déversent les sécrétions biliaires et pancréatiques.
- Le jéjunum, très long, très innervé et très vascularisé.
- L'iléon, partie terminale.

Sur toute sa surface, l'intestin grêle est pourvu de villosités en doigts de gants d'un demi millimètre.

II. RAPPELS DU ROLE DE L'INTESTIN

Il est essentiellement mécanique, le rôle chimique étant principalement dévolu aux glandes annexes (que sont le foie et le pancréas) qui déversent leur sécrétion dans la lumière intestinale. La production du suc intestinal est faible.

II. 1. ROLE MECANIQUE

Les mouvements intestinaux que l'on peut observer sont de trois ordres et sont déclenchés lors de l'ingestion des aliments. On a des mouvements :

- pendulaires : oscillations périodiques localisées à une anse.
- segmentaires : ils assurent la fragmentation du chyme stomacal et son brassage.
- péristaltiques : ils ont un rôle sur le transit. Le transit intestinal est d'abord rapide sur le duodénum (15 minutes) puis la progression est beaucoup plus lente dans l'iléon (3 à 6 heures) où il y a davantage de brassage et moins de péristaltisme. Il faut environ cinq à dix heures pour amener le bol du pylore à la valvule iléo caecale.

En ce qui concerne le médicament, son transit peut être beaucoup plus rapide s'il est pris à jeun. La durée du séjour, d'après (Aïache (4)) s'étale de vingt-cinq à cent dix-huit minutes, la moyenne étant de soixante-douze minutes.

II. 2. ROLE CHIMIQUE

La sécrétion intestinale proprement dite est réalisée au niveau de l'intestin grêle. Le suc contient beaucoup d'enzymes tels les enzymes protéolytiques, glucidolytiques, l'entérokinase. Ils participent à la libération du principe actif.

A côté de cela, il y a d'autres sécrétions qui sont d'origine :

- Hépatiques : elle est riche en mucine très visqueuse ainsi qu'en acides et sels biliaires qui joueront également un rôle dans la résorption.

- Pancréatiques : elle est également visqueuse (mucine).

II. 3. INTESTIN : ORGANE PRINCIPAL DE RESORPTION DES MEDICAMENTS

L'intestin grêle est le principal siège de l'absorption puisque nous venons de voir qu'il est pourvu d'une riche vascularisation mais également d'une grande surface d'absorption (200 m²). Cette surface est due à la longueur de l'intestin et à la présence de villosités qui constituent l'unité anatomique et fonctionnelle assurant la résorption des nutriments et des médicaments.

Le nombre de villosités diminue du jéjunum à l'iléon et la vitesse de résorption des médicaments diminue parallèlement (Labaune (54)).

Un autre facteur favorisant la résorption intestinale est la large gamme de pH que l'on peut trouver.

En effet, le pH varie de cinq à six dans le duodénum et augmente jusqu'à huit au niveau de l'iléon. Ainsi les conditions de pH permettent le passage d'une grande variété de molécules :

- Pour les bases, le pH moins acide par rapport à celui de l'estomac favorise la forme non ionisée absorbable.

- Quant aux acides, l'influence défavorable du pH est amplement compensée par les facteurs vus précédemment ; si bien que la Phénylbutazone de $pK_a = 4,5$ voit son absorption retardée si son arrivée dans l'intestin est retardée (Aiache (5)).

II. 4. MECANISMES DE RESORPTION

Trois mécanismes de résorption des médicaments retiendront notre attention (Labaune (54)).

II. 4.1. DIFFUSION PASSIVE

Au cours de la diffusion passive, le passage au travers de la membrane s'effectue toujours en fonction du gradient de concentration existant des deux côtés de celle-ci, dans le sens de la région fortement concentrée vers la région faiblement concentrée.

La substance est alors dissoute, liposoluble, non ionisée.

II. 4.2. DIFFUSION FACILITEE

La vitesse de passage élevée, n'est pas proportionnelle au gradient de concentration. La présence obligatoire "d'un transporteur" implique des phénomènes de saturation et d'inhibition. L'apport énergétique exigé est faible.

II. 4.3. TRANSPORT ACTIF

Cette fois, le passage de la substance à travers la membrane se fait contre un gradient de concentration. Ce passage est rendu possible grâce à un apport d'énergie fourni par l'hydrolyse de l'A.T.P.. La Méthyldopa et la Lévodopa sont résorbées ainsi.

La résorption intestinale d'un médicament est susceptible de subir des variations selon le moment de son administration orale par rapport à celui de la prise de nourriture.

**III. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA
RESORPTION INTESTINALE DES MEDICAMENTS**

III. 1. INFLUENCE DU REPAS CONSIDERE DANS SON ENSEMBLE

Le repas influence plutôt l'activité mécanique de l'intestin.

III. 1.1. STIMULATION DES MOUVEMENTS PERISTALTIQUES

En stimulant les mouvements péristaltiques, la nourriture modifie la motilité intestinale. Celle-ci est le plus fréquemment augmentée même s'il existe certains aliments qui ralentissent le transit comme par exemple le riz, les carottes, le chocolat...

Une augmentation du péristaltisme entraîne une durée de séjour intestinal trop courte ce qui peut entraver :

- La libération du principe actif à partir de la forme galénique.
- La dissolution du principe actif libéré.
- L'absorption d'un principe actif dissout (Aiache (4)).

Seront alors particulièrement gênés :

- Les formes entériques ou retardés.
- Les principes actifs s'absorbant uniquement à certains niveaux de l'intestin. Par exemple la Papavérine, la Riboflavine, le Fer, le Ca^{++} dont l'absorption est duodénale.
- Les principes actifs ayant une dissolution lente (Digoxine).
- Les principes actifs peu liposolubles.

III. 1.2. STIMULATION DES MOUVEMENTS SEGMENTAIRES

L'ingestion d'aliments améliore par ce biais là la résorption (Aïache (4)) puisque :

- L'agitation du milieu favorise la vitesse de dissolution.
- La surface absorbante est augmentée (la fragmentation du contenu intestinal accroît le contact avec les villosités).

Cependant, la viscosité du bol alimentaire ralentira cette diffusion des molécules dissoutes vers les membranes absorbantes.

La nature des aliments ingérés a également des conséquences sur l'absorption des médicaments.

III. 2. INFLUENCE DE LA NATURE DES COMPOSANTS ALIMENTAIRES

III. 2.1. PAR LE BIAIS DES SECRETIONS DIGESTIVES QU'ILS MODIFIENT

Lorsque le repas contient des substances irritantes, on observe une augmentation de la sécrétion de mucine, génératrice de viscosité. Elle est alors capable de ralentir le délitement ou la dissolution de la substance active (Saulnier (90)).

Cette mucine peut également être responsable de phénomènes de complexations dûs aux ions métalliques qu'elle contient. Il en est ainsi pour les tétracyclines, les anticholinergiques, la Streptomycine, les hypotenseurs de type ammoniums quaternaires (Saulnier (90)).

La sécrétion biliaire, elle, est plutôt favorisée par la consommation de graisses ou d'extraits de viande. Elle prolonge le transit intestinal et augmente la dissolution des molécules liposolubles. Celles-ci sont ensuite libérées dans le liquide intestinal afin d'être résorbées. C'est le cas, selon Saulnier (90) de la Griséofulvine, Phénytoïne, Tocophérol, Carbamazépine, Hydralazine mais également des vitamines liposolubles (A.D.E.K.), la Sulfadiazine, la Phénolphaléine et certains stéroïdes.

A l'inverse, certains principes actifs chargés positivement (Néomycine, Kanamycine) peuvent former des complexes non absorbables avec les acides biliaires chargés négativement après leur conjugaison (Aiache (3)).

D'autres principes actifs (Nystatine, Polymyxine) auront leur absorption diminuée par les sels biliaires (Aiache (3)).

III. 2.2. PAR UNE ACTION DIRECTE SUR LA RESORPTION DES MEDICAMENTS

Divers mécanismes sont en causes. Parmi eux sont cités :

- Des phénomènes de complexations ou chélation : par exemple, on observe une inhibition de l'absorption des tétracyclines notamment celles de première génération lorsqu'elles sont ingérées avec un produit laitier (lait, beurre, fromage...).

- Des phénomènes de précipitations : selon Lestradet (57), l'acide phytique contenu en grande quantité dans les céréales (son) mais aussi dans les oeufs, produits lactés, a pour propriété de former avec les métaux et tout particulièrement le Ca^{++} , Mg^{++} , Fer, Zinc de plus en plus utilisés en thérapeutique, des complexes chimiques insolubles. Ceux-ci sont pratiquement inattaqués par les sucs digestifs. Les oligo-éléments seront donc pris à distance des repas.

- Des phénomènes de compétition vis-à-vis du même transporteur : on peut observer un retard de l'effet thérapeutique de la Lévodopa, acide aminé précurseur de la Dopamine dont l'absorption utilise le même système de transport que certains acides aminés ingérés lors d'un repas protidique (Saulnier (88)).

- Des phénomènes de séquestrations : selon Desbordes (25), on note une séquestration possible des médicaments solubles dans les lipides (huile alimentaire, graisses animales ou végétales). C'est ainsi que l'huile de

paraffine, non résorbable empêche l'absorption des vitamines liposolubles (A.D.E.K.)

III. 2.3. PAR UNE ACTION SUR LE METABOLISME
INTESTINAL

Lorsque l'Ethynyloestradiol est ingéré avec un gramme d'acide ascorbique, sa biodisponibilité augmente en moyenne de 40 à 60 %. Cela résulte d'une diminution de la sulfoconjugaison du stéroïde.

Lorsque de telles doses de vitamines C sont ingérées pendant un mois par les utilisatrices de contraceptifs oraux, l'action de ces derniers est accrue (Walter sack (102)).

CHAPITRE VI

**INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE
FLUX SANGUIN SPLANCHNIQUE**

La circulation lymphatique intervient modestement dans la résorption des médicaments.

Elle est "empruntée" par de très grosses molécules, très liposolubles. Le flux sanguin intestinal constitue un facteur limitant à leur résorption (Aiache (2)).

Par contre les autres molécules utilisent la voie sanguine (le flux splanchnique allant de l'intestin vers le foie en passant par le système porte).

L'absorption gastro-intestinale est facilitée par l'accroissement du gradient de concentration entre les cellules de la muqueuse gastro-intestinale et les capillaires selon l'équation :

$$V = k \times S \times (C_e - C_i)$$

V : vitesse de pénétration

k : constante perméabilité

S : surface disponible

($C_e - C_i$) : gradient de concentration

S'il n'existait pas de flux sanguin, on annulerait la résorption quand $C_e = C_i$.

Mais en fait le flux sanguin entraîne à tout instant les molécules résorbées ce qui fait que l'on n'arrive jamais à cet équilibre de concentration et donc les gradients de concentration sont maintenus.

En conséquence, pour les molécules très liposolubles ou celles qui sont capables de passer à travers les pores (c'est-à-dire les molécules qui ont une constante de perméabilité très grande), le facteur limitant sera le gradient de concentration. D'où, plus le flux sanguin sera

élevé, plus C_2 sera petit et le gradient sera élevé et plus la vitesse de pénétration sera grande.

Donc toutes les molécules, y compris les aliments susceptibles de faire varier le flux sanguin intestinal provoquent une modification de la résorption. Aiache (4) montre que chez le sujet sain, l'ingestion d'aliments modifie de façon notable le flux sanguin splanchnique et ce en fonction de la composition des aliments.

L'absorption d'un repas enrichi en glucides fait chuter le débit sanguin splanchnique de 1065 à $975 \text{ ml.mn}^{-1} \text{ m}^{-2}$.

Par contre l'ingestion d'un aliment liquide riche en protéines augmente ce débit de $1160 \text{ ml.mn}^{-1} \text{ m}^{-2}$ à $1570 \text{ ml.mn}^{-1} \text{ m}^{-2}$. La résorption sera de ce fait améliorée.

D'une manière générale, le repas entraîne une augmentation du débit splanchnique. De plus, l'augmentation de ce débit splanchnique permet au principe actif de rejoindre le foie plus rapidement et à une concentration plus élevée par l'intermédiaire de la circulation porte.

CHAPITRE VII

**INFLUENCE DE LA NOURRITURE SUR
L'EFFET DE PREMIER PASSAGE
HEPATIQUE DES MEDICAMENTS**

Beaucoup de médicaments quasi-totalement absorbés ont une biodisponibilité incomplète parce qu'ils subissent une transformation métabolique presystémique intensive lors de leur premier passage à travers la muqueuse gastro-intestinale et le foie (Boutin - Pannetier (14)). Ce métabolisme peut également se produire dans le sang présystémique et les poumons.

Comme pour toute approche sur la biodisponibilité chez l'homme, les expérimentations consistent à comparer les concentrations d'un même médicament après administration orale et administration dans une veine périphérique ; le métabolisme reflète alors l'ensemble des transformations dans la muqueuse gastro-intestinale, le sang splanchnique et le foie mais exclut les effets pulmonaires.

Ces transformations aboutissent le plus généralement à une perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale bien que parfois elles conduisent à l'apparition des métabolites actifs (exemple : Imipramine).

Les médicaments qui subissent l'effet de premier passage sont les bases faibles lipophiles et les esters d'acides faibles (Melander (67)) ; par exemple, la plupart des analgésiques narcotiques, des antidépresseurs tricycliques et phénothiazidiques ainsi que beaucoup de β -bloquants.

Cependant, la prévision d'un effet de premier passage hépatique est difficile car en plus de la structure chimique générale elle dépend de la nature des substituants. On peut citer l'ensemble des β ayant des structures chimiques voisines mais, qui selon leur effet de premier passage hépatique peut être classé en trois catégories (Rodde (82)).

Composés subissant un effet de premier passage intense :

- Propranolol Acébutolol
- Métoprolol Oxprénolol
- Labétolol

Composés subissant un effet de premier passage faible :

- Aténolol Practolol
- Nadolol

Composés subissant un effet de premier passage limité :

- Pindolol ...

Ne pouvant donc le déduire, on peut calculer la fraction du médicament extraite par un organe :

$$E = \frac{\text{clairance hépatique}}{Q}$$

E : Coefficient d'extraction hépatique.

Clairance hépatique : volume de sang totalement épuré par unité de temps.

Q : flux sanguin hépatique.

Nous connaissons actuellement quelques coefficients d'extraction et il est estimé que ceux-ci sont bas lorsque $E < 0,3$ (Cf tableau III) (Saulnier (90)).

TABLEAU III : MEDICAMENTS A FORT COEFFICIENT D'EXTRACTION
HEPATIQUE (SAULNIER (90))

1) **Antiarythmiques** :

Lidocaïne	:	(XYLOCARD*)	:	0,83
Vérapamil	:	(ISOPTINE*)	:	0,80 - 0,90

2) **Bétabloquants** :

Alprénolol	:	(APTINE*, GUBERNAL*)		
Métoprolol	:	(LOPRESSOR*, SELOKEN*)	:	0,55 - 0,70
Oxprénolol	:	(TRASICOR*)	:	0,60
Labétolol	:	(TRANDATE*)	:	0,60 - 0,70
Propranolol	:	(AVLOCARDYL*)	:	

3) **Analgésiques** :

Morphine			:	0,5 - 0,75
Naloxone	:	(NARCAN*)		
Pentazocine	:	(FORTAL*)	:	0,80
Péthidine	:	(DOLOSAL*)	:	0,60 - 0,95
Propoxyphène	:	(ANTALVIC*)	:	0,95
		(PROPOFAN*)		

4) **Antidépresseurs** :

Imipramine	:	(TOFRANIL*)	:	0,5
Nortriptyline	:	(PSYCHOTYL*)	:	0,50 - 0,75

5) **Divers** :

Acide acétylsalicylique		(ASPIRINE*)		
Chlorpromazine	:	(LARGACTIL*)		
Isoprénaline	:	(ALEUDRINE*, ISOPREL*)		
Nitroglycérine	:	(TRINITRINE*)		
Paracétamol	:	(DOLIPRANE*)		
Papavérine	:	(SOLURUTINE*, PAPAVERINE*)		
Prazosine	:	(MINIPRESS*)		
Méthotrexate	:	(METHOTREXATE*)		

I. CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR L'EXTRACTION
HEPATIQUE ET LE METABOLISME DES MEDICAMENTS

I. 1. FORMULE DE ROWLAND

La formule mathématique de Rowland fournit le coefficient d'extraction hépatique d'une substance à partir du flux sanguin hépatique et de la liaison aux protéines.

Ces deux paramètres sont en corrélation avec la consommation d'aliments.

$$E = \frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}}$$

$C_{\text{entrée}}$: Concentration à l'entrée du foie

C_{sortie} : Concentration à la sortie du foie

$$E = \frac{F_u \times Cl \text{ intr}}{Q + F_u \times Cl \text{ intr.}}$$

Cl intr : Capacité d'extraction maximale des cellules hépatiques indépendantes du flux sanguin hépatique (Rodde (82)). Elle représente l'activité enzymatique des hépatocytes.

F_u : Fraction du médicament lié aux protéines.

I. 2. APPLICATIONS PRATIQUES

I. 2.1. CAS OU E EST FAIBLE (Aiache (2))

Si E est faible (E < 0,3) alors,

$$F_u \times Cl \text{ intr} < Q + F_u \times Cl \text{ intr}$$

$$\Leftrightarrow Q > Cl \text{ intr}$$

$$\Leftrightarrow \frac{F_u \times Cl \text{ intr}}{Q}$$

Or Cl hépatique = E x Q

$$\Leftrightarrow Cl \text{ hépatique} = \frac{F_u \times Cl \text{ intr}}{Q} \times Q$$

$$\Leftrightarrow Cl \text{ hépatique} = F_u \times Cl \text{ intr}$$

Si E est faible, l'augmentation du flux hépatique Q qu'entraîne la nourriture a peu d'influence. L'élimination hépatique de la substance dépend alors de :

- Sa liaison aux protéines plasmatiques (Fu) :
A toute augmentation de la défixation corres-

pondra une augmentation de la métabolisation. L'alimentation peut néanmoins intervenir à ce niveau là. Saulnier (90) cite le cas d'un repas riche en graisses qui entraîne une élévation du taux d'acides gras libres à forte affinité pour l'albumine plasmatique.

La diminution possible de l'Amidopyrine par ce biais là a été rapportée. Inversement, et sans que la cause en soit connue, la Quinine et le Diazépam sont plus fortement liés aux protéines plasmatiques après un repas riche en lipides.

- L'activité enzymatique (Cl intr). La clairance intrinsèque peut être augmentée par une induction enzymatique ou diminuée par une inhibition enzymatique.

I. 2.2. CAS OU E EST FORT (Aiache (4))

Si E est fort ($E > 0,75$ selon (Saulnier (90))) alors,

$$F_u \times Cl \text{ intr} > Q + F_u \times Cl \text{ intr}$$

$$\Leftrightarrow Q \ll Cl \text{ intr}$$

$$\text{or } Cl \text{ hépatique} = Q \times E$$

$\Leftrightarrow Cl \text{ hépatique} = Q \times 1$

A l'opposé donc, lorsque le coefficient d'extraction est fort, toutes les molécules arrivant au foie, libres ou liées sont extraites. Les quantités de médicaments éliminées par le foie dépendent du flux hépatique. La nourriture intervient donc de façon plus importante dans le second cas.

Cependant actuellement, il n'existe aucune règle générale capable de décrire l'effet de l'alimentation sur le métabolisme présystémique des médicaments.

En effet, la nourriture peut réduire le métabolisme présystémique de quelques médicaments mais pour certains d'entre eux la biodisponibilité n'en sera pas pour autant affectée (exemple : Nortriptyline).

De même il ne semble pas y avoir un seul mécanisme capable d'expliquer comment et pourquoi la nourriture intervient dans le métabolisme présystémique du médicament. Mélander (69) en 1988 a tenté de discuter les théories possibles qui pourraient expliquer les effets observés de l'alimentation sur les biotransformations du médicament à fort coefficient d'extraction avant qu'il atteigne la circulation générale.

II. HYPOTHESES POSSIBLES

II. 1. ALIMENTATION ET ECOULEMENT SANGUIN SPLANCHNIQUE

Une première hypothèse a été retenue pour expliquer l'augmentation de l'aire sous la courbe du Propranolol causée par l'administration simultanée de nourriture. Elle suggère que l'augmentation passagère du flux splanchnique pourrait faire échapper une quantité plus élevée du médicament au métabolisme présystémique ; cela parce que le rapport d'extraction hépatique est une fonction décroissante monotone de Q (Melander (69)) :

$$E = \frac{Cl}{Q}$$

Il en résulte donc dans le cas d'un Q élevé une rapide concentration du principe actif au niveau du foie, entraînant un dépassement possible des capacités d'inactivation. Il y aurait un phénomène de saturation des enzymes microsomiaux modifiant ainsi la fraction libérée dans la circulation systémique (Boutin-Pannetier (14)).

Cependant d'autres observations suggèrent qu'une variation de Q n'est pas le facteur le plus important de l'effet alimentaire. En effet, il a été trouvé pour la Propafénone une augmentation moyenne de 120 % de l'aire sous la courbe après une prise de nourriture. Des augmentations de

cette ampleur sont trop importantes pour être causées par des variations de Q (Q est rarement supérieur à 50 % du rendement cardiaque et donc il y a une limite supérieure, fixée physiologiquement quant à la contribution des variations de Q) (Melander (69)).

D'autres mécanismes ont donc été proposés.

II. 2. ALIMENTATION ET INHIBITION DES ENZYMES

Une récente étude de Liedholm et Melander (59), en 1986 a montré que le repas peut avoir une action sur les réactions enzymatiques. Ainsi, l'augmentation du taux plasmatique du Propranolol provoquée par la nourriture s'accompagne d'une réduction de l'aire sous la courbe du Propranolol conjugué.

Par contre, il ne semble pas y avoir de réduction des métabolites hydroxylés et déalkylés du Propranolol. Cela nous amène à penser qu'un ou plusieurs éléments nutritifs spécifiques puissent inhiber la conjugaison primaire du Propranolol.

La nourriture a également une action inhibitrice sur les réactions d'acétylation ; cela entraîne une réduction de la clairance présystémique de l'Isoniazide, des sulfamides, de la Procainamide (Rodde (82)).

Par contre, il n'y aurait aucune modification de cette clairance pour les composés métabolisés par déméthylation (Amitryptiline, Codéine, Dextropropoxyfène, Prazosine).

Mais l'inhibition des enzymes ne peut être la seule explication puisqu'un apport simultané d'aliments peut

réduire le métabolisme présystémique non seulement du Propranolol, du Labétolol mais aussi du Métoprolol qui ne subit pas de conjugaison primaire.

Cela accentue la complexité des interactions aliments-médicaments.

Alors que l'apport concomitant de la nourriture peut augmenter la biodisponibilité de certains médicaments en réduisant leur métabolisme présystémique, un apport répété d'aliments riches en protéines et/ou cuits sur du charbon peut réduire le taux plasmatique de nombreux médicaments.

Ceci est dû probablement à l'effet des protéines sur les enzymes.

II. 3. INFLUENCE DE LA COMPOSITION DES REPAS

Boutin-Pannetier (14) retient l'explication suivante : la forte teneur en protéines augmente le flux sanguin splanchnique et limite l'extraction hépatique du Propranolol par diminution de la diffusion dans les tissus.

Walter-Sack (102) cite les effets immédiats de composants alimentaires particuliers.

Par exemple, lorsque les purines sont absentes au moment de l'administration d'Allopurinol et de son métabolite actif l'Oxypurinol, ces derniers sont transformés en ribosides.

Cette transformation est réduite par l'ingestion de purines alimentaires. Il y aurait une inhibition de la transférase hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HG-

Prt) par l'hypoxanthine dérivée des purines-ribosides et non de l'allopurinol riboside.

Toutes ces études sont faites à court terme ; l'influence à long terme des différentes habitudes alimentaires sur les taux plasmatiques et les effets de médicaments à clairance hépatique très élevée est difficile à prédire.

CHAPITRE VIII

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LA DISTRIBUTION ET
LA FIXATION PROTEIQUE DES
MEDICAMENTS**

**I. FACTEURS GÉNÉRAUX INFLUENÇANT LA
DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS**

La distribution est l'étape qui décrit la répartition du principe actif dans les différents tissus et organes.

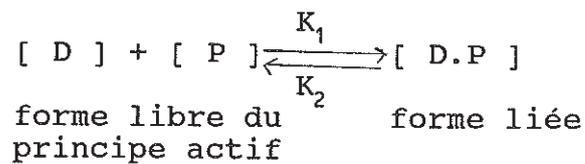
Lorsque le médicament est introduit par voie orale, la quantité du principe actif distribuée est celle qui aura été résorbée.

Beaucoup de facteurs influencent la distribution ; par exemple :

- Les caractéristiques physico-chimiques (notamment la liposolubilité).
- L'irrigation des organes.
- La fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires.

I. 1. LOI D'ACTION DE MASSE (Kieckel (51))

En général, la diffusion du principe actif et sa liaison aux protéines suit la loi d'action de masse que l'on peut décrire :



[D] : Concentration en drogue libre

[P] : Concentration des protéines fixatrices

$$\text{D'où } K_a = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[D.P]}{[D] + [P]} = \frac{\text{forme liée}}{\text{forme libre x protéine}}$$

K_a : Constante d'association

La réaction de fixation protéique est réversible.

La durée de l'effet est limitée.

La constante K d'affinité dépend du nombre de sites et de l'affinité de la protéine considérée. Plus K est élevé, plus la liaison sera stable.

I. 2. LOI D'EQUILIBRE DE BRODIE (Kieckel (51))

Elle s'appuie sur le fait que seule la fraction libre est diffusible rapidement au travers des membranes. C'est la fraction active de la dose administrée.

La fixation protéique joue le rôle d'un effet retard.

I. 3. PROTEINES MISES EN JEU

Les protéines susceptibles de fixer des médicaments dans le compartiment plasmatique sont nombreuses.

Le rôle de chacune d'entre elles n'est pas toujours parfaitement connu (Rodde (83)). La protéine la plus étudiée est l'albumine ; c'est en effet la plus abondante.

Les globulines (α , β , γ) peuvent jouer également un rôle important dans la fixation des médicaments. Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) présentent une affinité particulière vis-à-vis de certains produits.

Enfin, l'intervention possible de l'orosomucoïde (α_1 glycoprotéine acide) n'a été prise en considération que récemment.

Remarquons au passage que les médicaments peuvent être fixés au niveau des éléments figurés du sang, c'est-à-dire essentiellement les hématies.

I. 4. PARAMETRES MIS EN JEU DANS LA FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS

Les paramètres diffèrent en fonction des caractéristiques physico-chimiques des médicaments (Rodde (84)). On distingue classiquement les produits se comportant comme des acides faibles ionisés d'une part, et d'autre part les produits ayant le comportement de bases faibles ionisées.

I. 4.1. LES ACIDES FAIBLES

Ils se fixent essentiellement sur l'albumine, de manière réversible, avec une affinité souvent élevée. Le nombre de

sites de fixation étant faible, cela entraîne d'éventuels phénomènes de saturation.

La quantité de médicaments liés, n'est véritablement importante que lorsque le pourcentage de fixation est égal ou supérieur à 80 %. Les médicaments "acides faibles" appartiennent à des classes pharmacologiques très différentes ; par exemple Tillement (98) cite :

- Les anticoagulants oraux.
- Les AINS.
- Les sulfamides antibactériens.
- Sulfamides diurétiques.
- Les hypocholestérolémiantes.
- Les glucocorticoïdes.
- Les dérivés de l'acide barbiturique.
- Diphénylhydantoïne.

I. 4.2. LES BASES FAIBLES

Ces derniers sont fixés non seulement par l'albumine mais aussi par les lipoprotéines, les gammaglobulines et l'alpha-1-glycoprotéine acide. Au regard de la fixation sur l'albumine, on remarque que celle-ci est également réversible, mais ce qui les différencie des substances "acides faibles" sont : l'affinité souvent faible, le nombre de sites de fixation et les phénomènes de saturation peu probables.

Les possibilités d'interaction apparaissent donc moins fréquentes.

Parmi les médicaments "bases faibles" citons :

- la plupart des β ,
- de nombreux antidépresseurs tricycliques,

- des neuroleptiques,
- analgésiques centraux et divers médicaments cardio-vasculaires (exemple : Prazosine, Disopyramide, Vérapamil, Dipyridamole, Digitaline) (Rodde (84), Tillement (98)) .

La fixation protéique peut subir des variations au cours de situations multiples : âge, états pathologiques, interactions médicamenteuses ou non (exemple : alimentaires).

II. INTERACTIONS ALIMENTS - MEDICAMENTS

Au niveau de la distribution et de la fixation protéique des médicaments les interactions sont plutôt mineures et les graves effets de surdosage ou toxicité sont plutôt en rapport avec l'état nutritionnel. En effet, l'état nutritionnel en excès ou en manque retentit sur le sort du médicament.

II. 1. ETAT DE SURNUTRITION - OBESITE

Lors de surnutrition, le produit lipophile (Antipyrine, Diazépam...) se trouve réparti plus largement.

Le risque de surdosage est d'autant plus grand que les sites de fixation de l'albumine, bloqués par le taux élevé d'acides gras libres ne sont plus disponibles pour la forme libre du médicament.

Les acides gras libres, mais aussi l'urée, la bilirubine, l'acide urique, quelques hormones (oestrogènes et thyroxine) se comportent comme de véritables inhibiteurs physiologiques (Aïache (1)).

II. 2. ETAT DE MALNUTRITION PROTEINOCALORIQUE

Dans les états de malnutrition protéino-calorique, l'absorption du médicament est presque toujours diminuée.

Cependant le médicament absorbé trouve sa forme active augmentée, conséquence du peu de sites de fixation à l'albumine sérique et de la déficience de la fonction hépatique de détoxification.

Il faut donc être très prudent dans la posologie des médicaments administrés à de tels sujets souffrant d'hypo-albuminémie.

Cependant assez souvent, le principe actif est plus vite éliminé par le foie et le rein et donc la concentration à l'équilibre du principe actif non lié est relativement stable.

On peut citer d'après Aiache (4) la Tétracycline, la Phénylbutazone, la Sulfadiazine, les salicylés, la Warfarine, le Chloramphénicol.

A l'inverse les sulfamides, les anticoagulants, les digitoxines qui se fixent facilement sur les protéines ne doivent pas être administrés au cours d'un repas riche en albumine (Jacque (45)).

II. 3. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LE PH

Enfin, selon Gayte-Sorbier (34) le pH intervient également sur le rapport fraction libre du médicament sur fraction liée aux protéines plasmatiques.

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.

Chez l'homme, un régime alcalinisant est recommandé dans les traitements par les aminosides telles la Gentamycine ou la Kanamycine. L'acidose interdit l'administration de l'Acétazolamide et des Salicylates (Desbordes (26, 30, 31)).

Au contraire, un régime acidifiant favorise l'action des tétracyclines, des bétalactamines, des macrolides et des hypnotiques (Desbordes (5, 27, 28, 29)).

CHAPITRE IX

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR L'ELIMINATION DES
MEDICAMENTS**

I. SUR L'ELIMINATION HEPATIQUE

A part les hormones polypéptidiques, et notamment l'insuline, les médicaments traversent le foie tôt ou tard.

I. 1. MECANISMES GENERAUX DE L'ELIMINATION HEPATIQUE

I. 1.1. CAPTATION HEPATOCYTAIRE

Le mécanisme exact de la pénétration du médicament dans l'hépatocyte est encore inconnu.

Les médicaments liposolubles peuvent franchir la membrane cellulaire de l'hépatocyte qui comporte les phospholipides selon un mécanisme qui correspond à la diffusion.

I. 1.2. BIOTRANSFORMATIONS INTRA HEPATOCYTAIRES

L'hépatocyte effectue la "détoxication" des molécules étrangères par trois mécanismes souvent intriqués (Isal (43)) :

- Il élimine un grand nombre de médicaments par voie biliaire, qu'il aura d'abord transformés.

- Il transforme les substances liposolubles en composés plus hydrophiles. Si ceux-ci repassent dans la circulation générale, ils seront moins aptes à traverser les membranes cellulaires ; ils seront donc moins toxiques. Leur élimination sera rénale.

- Par catalyse enzymatique, il est le lieu de nombreuses biotransformations médicamenteuses. Les métabolites sont souvent moins actifs et moins toxiques que les médicaments initiaux.

Le métabolisme des drogues nécessite plusieurs mécanismes qui peuvent être classés en deux groupes (Rodde (82)) :

- Réactions de phase I : elles regroupent l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse, la décarboxylation, l'alkylation.

Ce métabolisme se passe essentiellement dans le réticulum endoplasmique par l'intermédiaire des monooxygénases dépendantes du cytochrome P₄₅₀.

- Réactions de phase II : elles regroupent les réactions de conjugaison (sulfo, glucurono, glycyconjuguaisons).

Le métabolisme hépatique peut être influencé par des mécanismes multiples dont l'alimentation.

I. 2. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LE METABOLISME HEPATIQUE

De nombreuses observations laissent suggérer que l'alimentation entraîne des modifications de l'activité du système enzymatique. Elle peut être amplifiée ou réduite par des substances accélérant ou diminuant les biotransformations.

I. 2.1. MECANISMES GENERAUX DE L'INTERACTION ALIMENT-MEDICAMENT A CE NIVEAU

Les facteurs alimentaires peuvent aussi bien affecter les réactions de phase I que de phase II.

L'oxydation est de loin la réaction la plus fréquente. Elle est catalysée par un système de monooxygénases dépendantes du cytochrome P₄₅₀ généralement connu sous le nom de "mixed function oxydase" ou M.F.O.. Le système de monooxygénase est composé de la cytochrome P₄₅₀, la cytochrome P₄₅₀ réductase associée à du NADPH, la phosphatidylcholine (Rodde (82)).

Nous pouvons alors noter deux types de modifications résultant de l'action de l'alimentation sur le métabolisme des médicaments :

- Induction enzymatique : l'induction enzymatique est un phénomène d'apparition graduelle (latence de l'ordre de douze heures au moins) caractérisée pour le cytochrome P₄₅₀ par une modification structurale dont l'importance est fonction de l'aliment inducteur et de l'état de nutrition.

En effet une caractéristique essentielle du cytochrome P_{450} est que ce système a de multiples formes encore appelées isozymes. Ceux-ci apparaissent grâce à différents inducteurs, représentés entre autres par l'alimentation. Dès lors on peut comprendre que cette multiplicité est d'une importance capitale pour étudier les effets des facteurs alimentaires sur le métabolisme des médicaments (Yang (111)).

Comme l'a résumé Waxman (104) en 1986, plusieurs caractéristiques importantes de l'induction et expression des P_{450} se présentent comme suit :

1) Un inducteur peut alors provoquer plusieurs formes des P_{450} et affecter les différents P_{450} de façons diverses.

Par exemple le Phénobarbital induit les formes $P_{450}-P_{B4}$, $P_{450}-P_{B1}$ mais réduit la forme $P_{450} 2c$.

2) Des composants qui n'ont aucune relation du point de vue structural peuvent provoquer les mêmes isozymes P_{450} .

Par exemple $P_{450} j$ est provoqué à la fois par l'Acétone et l'Isoniazide.

3) De plus, selon Yang (111), il existe une spécificité de substrats.

Par exemple, le $P_{450} b$ ($P_{450}-P_{B4}$) est plus efficace pour catalyser la N-déméthylation du benzphétamine que pour métaboliser d'autres substrats, tandis que le $P_{450} e$ (BNF-B) est plus efficace pour l'oxydation d'hydrocarbures polyaromatiques tels que le benzo<a>pyrène que d'autres substrats.

4) La spécificité n'est pas absolue du fait qu'un isozyme P_{450} peut métaboliser différents types de substrats (certains à taux élevés, d'autres à taux beaucoup plus bas). Boutin-Pannetier (14) rapporte également que le métabolisme des produits (test à l'Antipyrine notamment) est sous la dépendance de différentes formes du cytochrome P_{450} douées d'une spécificité différente selon les substrats et d'un contrôle régulateur également différent.

Nous verrons ultérieurement que de nombreux facteurs alimentaires sont connus comme des inducteurs d'isozymes P_{450} spécifiques. On peut s'attendre à ce que l'ingestion de ces composés augmente les teneurs de certains isozymes P_{450} mais ne provoque aucun changement dans les teneurs des autres P_{450} . A cause de la spécificité de substrats des différents isozymes P_{450} , les modifications du P_{450} laissent supposer une augmentation du métabolisme de certains médicaments mais peuvent n'avoir aucun effet sur le métabolisme d'autres médicaments (Yang (111)).

- Inhibition enzymatique : Darnis (23) explique que l'activité du cytochrome P_{450} peut être affaiblie par différents mécanismes qui entraîneront soit :

- sa destruction,
- sa transformation en une forme hypoactive,
- un phénomène de compétition à son niveau.

En ce qui concerne la teneur en réductase NADPH-P₄₅₀, celle-ci peut être réduite dans certaines conditions alimentaires. Ainsi une déficience en Riboflavine ou un apport de ses antagonistes peuvent provoquer une réduction de la teneur de cette enzyme. Cela parce que la Riboflavine est le précurseur à la fois du FAD et FMN (enzymes de la réductase NADPH-P₄₅₀ (Yang (111))).

Une réduction de l'activité de la réductase retarderait le transfert des électrons de NADPH vers P₄₅₀ et aurait pour conséquence une diminution des activités des monooxygénases.

De même, l'environnement phospholipidique est important pour le fonctionnement optimal des monooxygénases. Il est possible que certains aliments modifient le métabolisme des médicaments en affectant l'environnement phospholipidique ou l'interaction entre NADPH-P₄₅₀ et P₄₅₀. Ce point n'a pas encore été clairement démontré (Yang (111)).

I. 2.2. EXEMPLES DE FACTEURS ALIMENTAIRES AFFECTANT LE M.F.O. ET LE METABOLISME DES MEDICAMENTS

- Conséquences métaboliques du jeûne :

* induction de P₄₅₀ ac (Yang (111))

Il a été observé chez des rats mâles, que pendant le jeûne les activités des aminopyrine-N déméthylase ont diminué tandis que celles de l'aniline-p-hydroxylase, ont augmenté (Gram 1970).

* différences de sexes et d'espèces (Yang (111))

Pour comprendre l'influence du jeûne sur le métabolisme hépatique des médicaments on peut prendre en compte ces

résultats expérimentaux : Kato et Gillette en 1965, puis Gram en 1970 ont rapporté que pendant le jeûne les activités d'hydroxylase hémobarbital de la N-déméthylase aminopyrine ont augmenté chez les rates mais diminué chez les rats. On peut penser que des isozymes P_{450} spécifiques masculins aient diminué pendant le jeûne.

C'est pourquoi il est indispensable de préciser les méthodes et les médicaments employés lorsque l'on décrit un effet alimentaire sur le métabolisme.

De façon similaire il existe des différences entre les espèces.

* importance de la durée du jeûne (Yang (111))

Il est important de faire la distinction entre les effets d'un jeûne sévère à long terme et ceux d'un jeûne à court terme.

Chez les rats, par exemple, l'activité de la déméthylase de la benzphétamine n'a pas augmenté de façon significative après un jeûne de vingt-quatre heures mais a augmenté de 40 % après soixante-douze heures de jeûne (Tu et Yang 1983).

Cela peut être dû soit :

- A une réduction en teneur protéique microsomiale pendant le jeûne sévère.
- A une réduction des isozymes P_{450} responsables du métabolisme de ces substrats.

On voit donc que le jeûne n'aura pas toujours la même conséquence sur la prise des médicaments. Dans certains cas, il provoquera une induction enzymatique alors que dans

d'autres cas il entraînera une inhibition. Ces résultats sont aléatoires car les conditions expérimentales ne sont pas les mêmes (sexe, espèces, durée du jeûne...).

On est donc obligé de faire des études molécules par molécules pour connaître l'influence du jeûne, même si l'on est en mesure d'expliquer depuis peu les résultats.

Ainsi le Phénobarbital (Gayte-Sorbier (34)), inducteur enzymatique voit son catabolisme diminuer lorsqu'il est pris à jeun. Le taux sérique du barbiturique se trouve ainsi accru et par suite la durée du sommeil qu'il provoque.

Par contre, le Méprobamate ingéré à jeun voit son catabolisme augmenter. Cela est également vrai pour les Sulfamides qui agissent alors encore plus vite car les dérivés sulfo et glycoconjugués conservant une fonction amine libre, restent actifs (exemple : QUAM* Vidal 1985).

Cependant, en modifiant l'activité enzymatique, l'alimentation peut induire des variations du métabolisme d'un médicament.

- Conséquences métaboliques des facteurs alimentaires :

* remarque (Yang (111))

Certains facteurs alimentaires sont aussi bien des inducteurs que des inhibiteurs des monooxygénases dépendantes du cytochrome P_{450} . Par exemple, l'éthanol et le butylate d'hydroxyanisole peuvent servir d'inhibiteur des réactions catalysées par les P_{450} .

Cependant l'ingestion à long terme de ces facteurs peut provoquer l'induction des P_{450} . C'est pourquoi, avec un même facteur alimentaire, il est possible que le métabolisme d'un

médicament soit retardé lors d'expériences à court terme mais accru lors d'études à long terme.

* influence des lipides

En 1986, Wade a comparé un régime sans graisse à celui enrichi en huile de maïs chez les rats. L'huile de maïs a provoqué une augmentation du catabolisme d'une variété de substrats comme, par exemple, l'Aniline, l'Aminopyrine, la Morphine, l'Hexobarbital...

De nombreuses autres études ont montré qu'une alimentation comprenant 10 % d'huile de maïs augmente les activités enzymatiques (Yang (111)).

Ainsi, les acides gras saturés et monoinsaturés sont généralement moins efficaces pour augmenter le métabolisme du médicament que les acides gras polyinsaturés, lorsqu'on les donne à des teneurs de 10 ou 20 % de l'apport énergétique total.

Les résultats montrent que la teneur de l'isozyme $P_{450} b + c$ augmente chez les rats suivant l'alimentation à base d'huile de maïs, mais que l'augmentation était moindre chez ceux qui avaient une alimentation sans graisses (Yang (111)).

* influence des protéines

D'une manière générale les protéines sont des inducteurs enzymatiques. Plusieurs études ont montré que la diminution quantitative et qualitative des protéines réduit la teneur microsomiale des P_{450} et l'activité de la NADPH- P_{450} réductase. C'est ainsi que l'on observait une réduction des activités des monooxygénases lorsque l'on utilisait des substrats tels que la Morphine, l'Aniline, le Phénobarbital, la Strychnine, l'Aminopyrine, le Pyramidon, ... (Yang (111)).

De plus, les auteurs ont remarqué une augmentation du taux de cortisone chez des rats ayant reçu une alimentation pauvre en protéines pendant une à deux semaines. Ils ont suggéré que cette hormone peut avoir une influence sur la baisse de l'activité des monooxygénases (Yang (111)).

Ainsi divers résultats témoignent de l'effet inducteur des protéines sur l'activité hépatique microsomiale du système M.F.O..

Walter-Sack (102) rapporte une expérience menée en 1984 par Krishnaswamy. Cette étude montre que les clairances de l'Amidopyrine et de l'Antipyrine souvent utilisées comme des composés modèles pour caractériser la biotransformation hépatique des médicaments se sont aussi révélées sensibles aux différences d'énergie et d'apport en protéines chez les sujets en bonne santé :

- Lorsque l'apport énergétique était réduit de 3000 à 1800 ou 1500 Kcal/jour avec une teneur protéique constante de 10 %, la clairance à l'Amidopyrine et l'Antipyrine diminuait.

- A une réduction de l'apport énergétique à 1500 Kcal/jour, le fait d'augmenter l'apport en protéines de 10 à 20 % provoquait une augmentation de la dégradation des deux composés.

Ces variations du métabolisme hépatique sont aussi évidentes lorsque l'on raisonne avec les demi vies d'élimination plasmatique : avec un apport constant en protéines de 10 % la $T_{1/2}$ de l'Antipyrine était de 13,8 heures à 3000 Kcal/jour, 15 heures à 1800 Kcal/jour, 16,6 heures à 1500 Kcal/jour.

Lorsque l'apport énergétique est insuffisant, un plus gros apport en protéines semble être nécessaire pour maintenir la biotransformation hépatique du médicament à un certain niveau.

Pendant la nutrition isoénergétique (3000 Kcal/jour) une augmentation de l'apport en protéines (de 5 à 15 %) a correspondu avec une réduction de $T_{\frac{1}{2}}$ de 16,9 à 13,1 heures. Dans d'autres études, augmenter la teneur en protéines de l'alimentation de 40 à 50 % a raccourci la $T_{\frac{1}{2}}$ de l'Antipyrine à moins de 10 heures.

Tout cela a donc une application pratique au niveau de la toxicité des médicaments : un excès en protéines favorise la dégradation hépatique des barbituriques ; le temps de sommeil induit par les barbituriques est inversement proportionnel à la teneur protéique du repas (Simon (93)).

La toxicité du Paracétamol augmente également dans ces conditions.

* influence des glucides

A l'inverse, les glucides sont des inhibiteurs enzymatiques. Ainsi, souvent le rapport protides-glucides dans la composition du repas retentit sur l'activité du produit administré.

Par exemple, un régime pauvre en protides mais riche en glucides accroît la demi-vie plasmatique des deux analgésiques (Antypirine et Phénacétine) de 50 à 60 % par rapport à la normale (alors que le régime inverse les diminuait de 35 à 40 %).

Il apparaît qu'une "privation" en glucose provoque l'induction des P_{450} ac.

Ces résultats suggèrent selon Yang (111) que :

- 1) Les sucres peuvent réduire la concentration cellulaire du P_{450} ac.
- 2) Une forte teneur de glucose alimentaire ou sanguine peut freiner la synthèse de tous les P_{450} s par inhibition d'un dérivé intermédiaire.
- 3) Le fort apport de sucre dans de l'eau de boisson peut réduire l'apport alimentaire protéique (ou d'autres aliments nutritifs) connu pour affecter l'activité des monooxygénases.

On a constaté que le saccharose alimentaire a provoqué une plus forte toxicité de la benzylpénicilline chez les rats que la fécule (amidon). Ainsi les actions spécifiques de différents glucoses sur le système des M.F.O. et leur cytotoxicité restent à préciser.

* influence des vitamines

- La RIBOFLAVINE : vitamine B_2 (Yang (111)).

Une déficience en riboflavine réduit progressivement l'activité de la réductase $NADPH-P_{450}$. Cette réduction est la conséquence d'une diminution de la teneur en FMN et FAD cellulaires (tous deux coenzymes de cette enzyme). Logiquement elle contribue donc à une diminution de l'activité des monooxygénases dépendantes du cytochrome P_{450} .

Cependant, pour compenser la diminution du niveau de la réductase $NADPH-P_{450}$, les teneurs de plusieurs isozymes spécifiques P_{450} peuvent être accrues au début de la phase de déficience en riboflavine.

- La THIAMINE : vitamine B₁ (Yang (111)).

Les rats ayant une alimentation déficiente en thiamine ont des teneurs plus élevées en cytochrome P₄₅₀, cytochrome B₅ et en NADPH c réductase, que ceux qui avaient une alimentation riche en thiamine.

Comme la déficience en thiamine est accompagnée de l'accumulation d'acides cétoniques, on peut suggérer que ceux-ci peuvent jouer le rôle d'inducteurs pour les P₄₅₀ ac et d'autres isozymes de P₄₅₀. Cependant cette possibilité reste à être élucidée.

- La PYRIDOXINE : vitamine B₆ (Walter-Sack (102)).

Un supplément de Pyridoxine diminue la biodisponibilité systémique de la Diphénylhydantoïne et du phénobarbital chez les patients suivant une thérapie antiépileptique.

Les concentrations plasmatiques de la Diphénylhydantaine sont réduites d'environ 35 % lorsque l'on donne 80 à 400 mg de vitamine B₆ pendant 1,5 à 4 semaines. Les taux de Phénobarbital chutent d'environ 45 % lors de l'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de pyridoxine pendant un mois.

- L'ACIDE FOLIQUE : vitamine B₉ (Walter-Sack (102)).

Un supplément de 15 mg d'acide folique pendant deux semaines réduit les teneurs de la Diphénylhydantoïne dans le plasma chez les sujets en bonne santé. Ceci est dû en partie à un accroissement du catabolisme. Il faut donc faire attention, lorsque l'on corrige une déficience en acide folique chez l'épileptique ; on risque de faire chuter les teneurs de l'antiépileptique en dessous de la norme thérapeutique, provoquant ainsi une augmentation de la fréquence et/ou de l'aggravation des crises.

- L'ACIDE ASCORBIQUE : vitamine C.

Chez l'homme, les effets de la vitamine C sur le métabolisme des médicaments sont minimes. Cependant un apport excessif de cette vitamine comme on le pratique trop souvent actuellement inhibe la sulfoconjugaison. Cela conduit à une augmentation des effets ou à l'apparition d'une toxicité médicamenteuse (par exemple : l'Isoprénaline).

- L'AXEROPHTOL : vitamine A (Yang (111)).

Une déficience en vitamine A diminue la teneur microsomiale des cytochromes P_{450} et par suite le métabolisme des substances telles que l'Aminopyrine, l'éthylmorphine, l'Aniline...

Par contre, une alimentation riche en vitamine A provoque une augmentation de l'hydroxylation microsomiale de l'Aniline.

- Le TOCOPHEROL : vitamine E (Yang (111)).

Il a été observé qu'une déficience en alpha-tocophérol diminuait l'activité microsomiale des monooxygénases lorsque la Codéine, l'Ethylmorphine étaient utilisés comme substrats. On s'est rendu compte que la vitamine E et les autres tocophérols affectent seulement des isozymes P_{450} spécifiques. Ainsi, une déficience en vitamine E ne modifie pas la capacité d'induction de l'hydroxylation du benzo<a>pyrène chez les rats.

- La NIACINE : vitamine B_3 (Yang (111)).

Une déficience en vitamine B_3 ou P.P réduit le métabolisme des anesthésiques.

* influence des minéraux

- Le FER

Une déficience en fer de quelques jours chez les souris n'a provoqué aucun changement significatif dans le métabolisme de l'Aniline. Une réduction en fer pendant dix-huit jours augmente le métabolisme de l'Aniline de 30 %.

Ces carences n'ont pas provoqué de changement significatif dans la teneur du cytochrome P₄₅₀. Il est possible que plusieurs de ces modifications soient dues à une ou plusieurs altérations dans la composition microsomiale du cytochrome P₄₅₀ (Yang (111)).

Par ailleurs, il a été montré que de fortes doses de fer entraînaient une augmentation du taux de peroxydases des lipides dépendant de la NADPH. Cela conduit à une destruction des membranes du réticulum endoplasmique et à une diminution de l'activité d'hydroxylation et de déméthylation du système des monooxygénases. Ainsi, il est possible qu'une carence martiale puisse stabiliser les membranes contre l'attaque des peroxydases et permettre ainsi une augmentation des activités du système des monooxygénases (Wills (108)).

- Le CUIVRE (Gayte-Sorbier (34), Yang (111)).

Une carence en cuivre entraîne une réduction de 60 % de l'activité de l'Aniline hydroxylase microsomiale ainsi que de l'activité de l'hexobarbital oxydase, mais ne provoque aucune modification de la benzopyrène hydroxylase. Les activités redeviennent normales lorsque l'on redonne du cuivre en quantité suffisante.

- Le ZINC (Gayte-Sorbier (34), Yang (111)).

Après trente-huit jours d'alimentation déficitaire en zinc, il y a une réduction de 30 % du métabolisme du pentobarbital mais aucun changement dans la teneur de P_{450} .

Après quarante-six jours, on observe alors une réduction de 35 % de l'activité de l'Aminopyrine déméthylase et également une réduction de 20 % de la teneur en cytochrome P_{450} .

Cependant l'activité de l'Aniline hydroxylase (dépendant du cytochrome P_{450}) a été accrue.

- Le CALCIUM (Yang (111)).

Après avoir alimenté pendant quarante jours des rats avec une nourriture carencée en calcium, les intensités du métabolisme oxydatif de l'hexobarbital et de l'Aminopyrine ont chuté de 30 à 50 % par rapport à celles du groupe témoin.

- Le MAGNESIUM (Yang (111)).

Une alimentation déficitaire en magnésium produit un effet complexe sur le système des monooxygénases. Après onze à quatorze jours d'alimentation carencée en Mg^{++} , les métabolismes de l'Aniline et de l'Amidopyrine ont été réduits chez le rat, mais pas ceux de l'acide p.nitrobenzoïque et du pentobarbital.

Cet effet semble être spécifique au magnésium et non lié à une carence générale. Ainsi cet effet est annulé par l'apport de magnésium.

- Le SELENIUM (Gayte-Sorbier (34), Yang (111)).

Une carence en sélénium pourrait affecter le métabolisme hépatique car celui-ci est essentiel pour l'induction des monooxygénases. Cela a été constaté chez des rats.

- Les METAUX LOURDS (Yang (111)).

De fortes teneurs en cobalt, cadmium et autres métaux lourds peuvent provoquer une baisse de la teneur des P_{450} par inhibition de la synthèse de l'hème (l'hème est indispensable à la formation du cytochrome P_{450}) (Darnis (23)).

* influence des produits naturels dans l'alimentation

- Les INDOLES (Walter-Sack (102), Yang (111)).

Certains légumes appartenant à la famille des crucifères, (espèces brassica tels les choux de Bruxelles, les choux, les brocolis, les navets, les choux-fleurs, les épinards) sont naturellement riches en indoles.

Certains de ces composés tels que l'indole, l'indole-3 carbinol, l'indole-3 acétonitrile sont des dérivés biologiquement actifs.

Ce sont des inducteurs de certains isozymes du cytochrome P_{450} dont l'isozyme P_{450} ac.

Une alimentation apportant régulièrement ces dérivés peut réduire la biodisponibilité systémique de la phénacétine de 50 % (comparée à une alimentation ne contenant pas ces indoles). Ainsi de façon pratique, il faut doubler la dose de phénacétine pour obtenir un effet analgésique équivalent.

Ces dérivés indoliques semblent également affecter les réactions de phase II bien que cela varie en fonction du médicament. Ainsi, le métabolisme du Paracétamol est accru lors de la consommation de légumes riches en indoles mais par contre celui de l'Oxazépam n'est pas modifié.

- Les ISOTHIOCYANATES (Yang (111)).

Ces mêmes légumes contiennent également des isothiocyanates tels que le phénylisothiocyanate et le phénethylisothiocyanate qui se sont avérés être des inhibiteurs du métabolisme de la N nitrodiméthylamine Aniline,...

- Les FLAVONES (Yang (111)).

Les flavonoïdes trouvés dans une grande variété de plantes comestibles (exemple : l'orange...) peuvent produire divers effets. Certains flavones affectent les réactions catalysées par la cytochrome P₄₅₀, probablement en agissant au niveau de l'interaction "P₄₅₀-réductase".

Etant donné qu'elle dépend du substrat, l'activité peut être soit stimulée, soit inhibée.

D'autres flavones peuvent induire les isozymes de P₄₅₀.

- Les METHYLYXANTHINES (Walter-Sack (102)).

Elles peuvent elles aussi affecter le métabolisme hépatique, par exemple celui de la Théophylline.

- Les POLLUANTS EVENTUELS DE L'ALIMENTATION.

De nombreux composés peuvent être incorporés dans la nourriture. Ainsi la quantité d'hydrocarbures polycycliques contenue dans un aliment sera, entre autre, fonction du mode de préparation de ce dernier. Par exemple, la cuisson au charbon de bois ou différentes techniques de fumage augmentent cette

quantité. Si la viande grillée au charbon de bois est ingérée régulièrement pendant plusieurs jours, elle peut accroître fortement le catabolisme du médicament (Walter-Sack (102)).

Un autre travail de Kappas (49) confirme l'effet de la viande de boeuf grillée au charbon de bois sur le métabolisme de l'Antipyrine et de la Théophylline. Ces deux médicaments sont métabolisés principalement au niveau hépatique et leur métabolisme reflète l'activité fonctionnelle d'un ou de plusieurs des systèmes d'oxydases dépendant du cytochrome P₄₅₀.

Cinq jours de régime à base de viande grillée au charbon de bois ont conduit à une diminution de 22 % de la T_{1/2} des deux médicaments par rapport aux résultats obtenus avec le même régime mais sans contact direct de la viande avec les braises.

La clairance métabolique a été parallèlement augmentée pendant la "période barbecue" de 30 % pour la Théophylline, 38 % pour l'Antipyrine. Il y aurait là encore une accélération des réactions d'oxydations (Kappas (49)).

La glycuronoconjugaison du Paracétamol n'est par contre pas influencée par la nourriture grillée au charbon (Walter-Sack (102)) ce qui laisserait penser que les réactions de phase II ne sont pas altérées par ce mode de cuisson.

* influence des additifs alimentaires (Yang (111)).

On trouve parmi les additifs alimentaires des antioxydants dont les composés les plus puissants sont le butylate d'hydroxyanisole (BHA) et le butylate d'hydroxytoluène (BHT).

En ce qui concerne le métabolisme des médicaments, il a été découvert qu'un traitement à court terme à base de BHA (de trente minutes à quatre heures) chez des souris, prolongeait le temps du sommeil induit par l'hexobarbital. Au contraire un traitement à long terme (de deux à dix jours) réduisait ce temps.

BHA et BHT peuvent agir comme des inhibiteurs des réactions catalysées par P_{450} . Mais en fonction de la durée de leur administration, ils peuvent alors agir comme des inducteurs de certains isozymes P_{450} .

D'autre part BHA et BHT sont aussi de forts inducteurs de nombreux isozymes catalysant les réactions de phase II.

Enfin, à cause de leur action antioxydante, BHA et BHT peuvent inhiber les réactions dépendant de la peroxydase.

Tous ces résultats nous permettent de comprendre par quels mécanismes un facteur alimentaire peut affecter le métabolisme des médicaments. Ils ont mis en évidence l'importance des isozymes du cytochrome P_{450} jusqu'alors ignorés.

Cependant un bon nombre de ces travaux a été réalisé sur les animaux et nous devons faire attention lorsque nous extrapolons les résultats obtenus, à l'homme.

De plus, il est difficile d'en tirer des conséquences pratiques. Il faudrait étudier les médicaments un par un et dans des conditions expérimentales différentes puisque l'on a vu qu'elles étaient un facteur de variations.

La deuxième grande voie d'élimination d'un médicament est l'excrétion urinaire.

II. SUR L'EXCRETION URINAIRE

Nous pouvons concevoir une influence de la nutrition sur l'excrétion rénale des médicaments autant au niveau glomérulaire que tubulaire.

II.1. MODIFICATION DE LA CLAIRANCE RENALE PAR L'ALIMENTATION

II. 1.1. MECANISMES GENERAUX DE LA CLAIRANCE RENALE

La fonction rénale est caractérisée par trois mécanismes (Kieckel (51)) :

- La filtration passive à travers le glomérule
- la sécrétion active dans les tubules rénaux
- la réabsorption du produit présent dans les tubules vers la circulation systémique.

II. 1.2. PARAMETRES ALIMENTAIRES INFLUENÇANT LA CLAIRANCE RENALE

Le premier mécanisme, c'est-à-dire la filtration glomérulaire peut être modifiée par l'alimentation, notamment

lors d'un régime riche en protéines qui accroît alors la filtration.

La sécrétion tubulaire est un mécanisme actif. Cela implique la possibilité de compétition entre médicament et aliment au niveau du transport (Aiache (3)).

Enfin, la résorption tubulaire d'un produit est dépendante du pH urinaire, ainsi que des propriétés physico-chimiques du médicament. Aussi toute modification du pH urinaire au niveau du tubule pourra modifier le processus d'excrétion du médicament.

Cette influence du pH est d'autant plus marquée que le médicament appartiendra à la classe des acides de pKa compris entre 3 et 7,5 ou à la classe des produits basiques de pKa compris entre 6 et 12 (Kieckel (51)) :

- Une urine acide (pH = 5,1) augmente la fraction ionisée d'une base faible, l'empêchant ainsi d'être réabsorbée. Elle favorise donc son excrétion urinaire.

- Une urine alcaline favorise la réabsorption de cette base faible et prolonge le temps de demi-vie.

Il est donc possible que le type de nourriture ingérée, par son influence sur le pH urinaire, modifie la vitesse d'élimination de certaines substances médicamenteuses.

II. 2. ILLUSTRATION A BASE D'EXEMPLES

II. 2.1. AU NIVEAU DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

(Walter-Sack (102))

L'excrétion des médicaments qui se fait en majorité par filtration glomérulaire peut être modifiée par un repas. En effet, la perfusion rénale et la filtration semblent être liées à la teneur globale en protéines de l'alimentation.

Par exemple, l'excrétion de la Gentamycine augmente d'environ 50 % après ingestion de quatre-vingt dix grammes de protéines. Cela est associé à une réduction de la demi-vie d'élimination qui passe de 3,3 heures à 2,6 heures.

II. 2.2. AU NIVEAU DE LA SECRETION TUBULAIRE

L'élimination rénale de l'Oxypurinol, principal métabolite de l'allopurinol se fait à ce niveau.

On a récemment rapporté que les protéines alimentaires influencent sur la clairance rénale et la demi-vie d'élimination plasmatique de l'Oxypurinol.

Ainsi, lorsque l'on donne une alimentation isoénergétique avec 40 % de protéines (2700 Kcal/jour) pendant deux semaines, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'Oxypurinol était de 17,3 heures. Diminuer les protéines à 15 % lorsque l'on maintenait le même apport énergétique (2600 Kcal/jour) provoque une réduction de la clairance rénale et une prolongation de la demi-vie d'élimination à 27 heures.

Cependant dans ces expériences, les protéines étaient fournies sous forme de viande ce qui implique l'apport de

purines. Or lorsque l'on refait les mêmes expériences, c'est-à-dire apport d'une alimentation isoénergétique (2600 Kcal par jour) avec 15 % de protéines mais cette fois sans purines, il a été constaté que la demi-vie d'élimination plasmatique de l'Oxypurinol était de 40,6 heures.

En conséquence, ces récentes études indiqueraient que c'est l'apport alimentaire en purines plutôt qu'en protéines qui détermine la cinétique de l'Oxypurinol (Walter-Sack (102)).

En dehors de l'Oxypurinol, un bon nombre de médicaments sont excrétés par les systèmes de transport tubulaire qui ont une capacité limitée (Aiache (3)). Deux systèmes de transport interviennent ici. L'un pour les acides organiques (pénicilline, métabolites glycuroniques ou sulfatés), l'autre pour les bases organiques (Quinine, ammoniums quaternaires).

Mais ces deux systèmes ne sont pas spécifiques d'une seule molécule ; une compétition au niveau des transporteurs peut provoquer une rétention appréciable de l'un des deux agents en compétition. Ce mécanisme est connu pour les interactions médicaments - médicaments (par exemple, pénicilline - Probenécide) mais également pour les interactions médicaments - substances endogènes (Walter-Sack (102)). Certaines conditions telles qu'un manque prolongé de nourriture ou une alimentation pauvre en glucides ou une acido cétose diabétique (en cas de jeûne) sont associées à une formation élevée de substrats endogènes qui sont ensuite éliminés par le transporteur tubulaire.

Parmi ces substrats nous notons l'acide urique de structure voisine de celle de l'Oxypurinol ce qui explique qu'il compromette l'excrétion du médicament.

II. 2.3. AU NIVEAU DU PH URINAIRE

Le pH urinaire doit être considéré comme une cause potentielle des variations de l'élimination des médicaments.

Ainsi, pour l'Oxypurinol déjà cité, il faut peut-être envisager ce mécanisme. En effet, dans les études sur l'Oxypurinol, dans un cas les protéines venaient de la viande, tandis que dans l'autre (alimentation sans purines) il s'agissait de protéines du lait (c'est pourquoi le pH urinaire pouvait modifier significativement l'excrétion du médicament) (Walter-Sack (102)).

Cela a été vérifié pour le fluorure dans une autre étude. On avait alors deux types d'alimentation : une riche en viande, l'autre lactovégétarienne. En moyenne le pH urinaire est augmenté de 5,64 à 5,76 pour l'alimentation végétarienne. Ces différences étaient suffisantes pour modifier l'excrétion urinaire du fluorure mais aussi celle du Chlorpropamide (DAONIL^{*}).

En effet, à pH = 7, la clairance rénale de ce dernier est cent fois plus élevée qu'à pH = 5 ce qui entraîne des variations importantes des demi-vies d'élimination plasmatique.

Lorsque l'urine est alcalinisée, la demi-vie est de 12,8 heures. Lorsque l'urine est acidifiée, la demi-vie moyenne est de 49,7 heures (Walter-Sack (102)).

Schématiquement, nous pouvons dire que l'action des bases faibles est limitée par les aliments acidifiant les urines ; celle des acides faibles est atténuée par les aliments alcalinisants.

Le tableau suivant regroupe quelques-uns des aliments susceptibles de modifier le pH urinaire lorsqu'ils sont consommés en quantités importantes (Saulnier (90)).

TABLEAU IV ALIMENTS POUVANT MODIFIER LE PH URINAIRE (SAULNIER (90)).

Aliments acidifiant l'urine	Aliments alcalinisant l'urine
<ul style="list-style-type: none">- viandes, volailles- poissons, crustacés- maïs, lentilles- pâtes (nouilles, macaronis, spaghettis..)- fromages- pain, crackers- prunes, raisins, myrtilles	<ul style="list-style-type: none">- lait, crème, beurre- légumes (sauf maïs, lentilles)- fruits (sauf prunes, raisins, myrtilles)

Les végétaux et fruits sont des alcalinisants car ils apportent beaucoup de sels minéraux et organiques : bicarbonates, citrates (exemple : 200 grammes de fraises apportent 2 grammes de bicarbonate de sodium).

Les aliments protéiques sont acidifiants puisque le catabolisme d'acides aminés conduit à l'élimination de phosphates et sulfates.

Les myrtilles, prunes, raisins sont également très acidifiants car ils contiennent de l'acide benzoïque.

CHAPITRE X

**INFLUENCE DES ALIMENTS SUR
L'ACTIVITE OU LA TOXICITE
DES MEDICAMENTS**

Jusqu'à présent nous avons vu que les régimes peuvent exercer une influence sur les quatre étapes classiques de la pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, excrétion).

Mais en fait les interactions peuvent également porter uniquement sur l'action pharmacodynamique du médicament. Les modifications susceptibles d'être apportées par les aliments sur le comportement attendu des produits pharmaceutiques peuvent affecter l'efficacité souhaitée et également leur innocuité.

Parmi les interférences qui seront citées certaines sont désormais classiques, en particulier la nocivité des aliments riches en tyramine sur les médicaments type IMAO.

I. TYRAMINE ET AMINES PRESSIVES - HISTAMINE

I. 1. LA TYRAMINE

La tyramine fait partie de ces exemples d'interférences que l'on peut qualifier d'historiques.

En effet, bon nombre d'accidents dramatiques puisque parfois mortels, de crises hypertensives peuvent être attribués à la conjonction des effets pharmacodynamiques de la tyramine (amine vasopressive) et les I.M.A.O..

Les premiers IMAO sont des inhibiteurs d'un système d'enzymes appelées amine-oxydases.

On voit donc qu'ils bloquent la dégradation de nombreuses substances (tyramine...) série d'amines qui peuvent être dangereuses pour l'homme.

On aura alors ce que l'on appelle un "effet fromage", c'est-à-dire un risque de crises hypertensives, qui sera d'autant plus élevé que la teneur alimentaire en amine pressive sera importante. Une prise aussi faible que six milligrammes de tyramine peut être dangereuse même jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux (Saulnier (90), Desbordes (28, 29)).

La consommation d'aliments riches en tyramine sera interdite de façon catégorique, c'est-à-dire selon Saulnier (90) :

TABLEAU V : ALIMENTS RICHES EN TYRAMINE

Fromages et produits laitiers	Viandes, poissons, abats
<ul style="list-style-type: none">- gruyère- emmenthal- cheedar- brie- camembert- fromages fermentés (Roquefort...)	<ul style="list-style-type: none">- foie de boeuf ou poulet- saucisses fumées- caviar russe, iranien- viandes, poissons, extraits de viande conservés par salaison ou putrifiés
Fruits et agrumes	
<ul style="list-style-type: none">Avocatsfiguesraisinsgroseilleananas	

Ces remarques ne s'appliquent pas au nouvel IMAO (HUMORYL*) car la Toloxatone, inhibiteur de la forme A de l'enzyme est un inhibiteur compétitif ; lorsque la concentration en substrat (tyramine par exemple) devient trop élevée, l'inhibition ne se fait plus.

Cela évite ainsi toute contrainte alimentaire.

I. 2. AUTRES AMINES PRESSIVES

La DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) présente dans les fèves, haricots verts, se transforme en Dopamine dans

l'organisme. Or pour la même raison que précédemment, les IMAO potentialisent les effets de la Dopamine ce qui peut là encore provoquer une vasoconstriction.

La sérotonine, rencontrée dans les bananes, prunes, ananas, sera contre-indiquée avec une thérapeutique à base d'IMAO (Desbordes (29)).

La phényléthylamine, présente essentiellement dans les fromages est, elle aussi contre indiquée avec les I.M.A.O..

I. 3. L'HISTAMINE

L'histamine, qui bien qu'elle soit hypotensive, peut avoir un effet inverse par le biais des catécholamines dont elle provoque la libération. Celles-ci en effet potentialisent l'action de la tyramine.

TABLEAU VI ALIMENTS RICHES EN HISTAMINE (SAULNIER (90))

Fromage : gruyère charcuterie	Thon et poissons exotiques sauces exotiques
----------------------------------	--

II. ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K

Il a été rapporté que certains aliments riches en vitamine K s'opposent à l'action des anticoagulants oraux.

Cela semble logique puisque ces médicaments s'opposent à la synthèse des facteurs prothrombiniques vitamine K dépendants.

Saulnier (90) cite le cas de certains sujets dont l'observance du traitement est bonne, mais qui ont un taux de prothrombine déséquilibré à cause de la consommation de végétaux riches en vitamine K.

Cependant ces aliments ne semblent pas intervenir si l'apport en vitamine K₁ n'atteint pas 0,5 à 1 mg.

(Cf tableau VII page suivante).

TABLEAU VII ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K (SAULNIER (90)).

Légumes frais		µg / 100 g	
chou frisé	724	chou fleur	27
�pinards	415	chou rouge	19
choux de Bruxelles	177	concombre	15
brocolis	147-200	poireaux	10
laitue	120-130	tomates	6
cresson	88	carottes, c�leri	5
haricots blancs	46	champignons, p.de terre	<1
petits pois	39		
Viandes et oeufs			
foie de boeuf		100-200	
foie de porc		400-800	
viande de porc, boeuf, mouton		100-200	
oeufs		20	

Cependant Walter-Sack (102) mentionne l'existence de dossiers nutritionnels indiquant que ces aliments (végétaux) sont également riches en Indoles dont on a vu qu'ils stimulent le métabolisme du médicament.

La Warfarine étant un substrat pour les systèmes d'enzymes affectés par ces dérivés indoliques, on peut très bien concevoir que les aliments augmentent par ce biais-là l'inactivation de la Warfarine.

III. ALIMENTS RICHES EN SOUFRE (Saulnier (90))

Les aliments antithyroïdiens naturels entravent l'utilisation de l'iode nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Les traitements par l'iode et les extraits thyroïdiens doivent exclure les crucifères et autres aliments qui contiennent des substances antithyroïdiennes comportant un radical soufré (thioxazolidone).

Parmi ces aliments on note les choux (choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, choux blancs), navets, haricots, carottes, épinards, lentilles, poires, fraises, pêches, cacahuètes (Desbordes (31)).

Cependant ces substances antithyroïdiennes semblent être détruites par la cuisson.

IV. ALIMENTS RICHES EN PYRIDOXINE (VITAMINE B₆)

Nous avons vu que la vitamine B₆ présente dans le suc digestif peut stimuler certaines réactions enzymatiques en particulier celle de la décarboxylase des acides aminés catalysant la transformation de la L.Dopa en Dopamine.

Cet effet n'est pas souhaitable au niveau digestif (Jacque (45)).

La pyridoxine peut être également apportée par des aliments (Saulnier (90)).

(Cf tableau VIII page suivante).

TABLEAU VIII ALIMENTS RICHES EN VITAMINE B₆

Produits laitiers	Fruits
farine lactée lait écrémé	avocats noix
légumes de 0,1 à 0,5 mg/100g	viandes et poissons
pois chiche, pois cassés lentilles soja haricots pomme de terre douce	bacon, porc foie, rognons 1 à 2,5 mg/100g muscles de viande 2,5 mg/100g saumon frais thon
Pains et céréales	
produits à base de son germe de blé levure de bière farines de soja, de blé, d'avoine (d'autant plus riches qu'elles sont purifiées)	1 à 5 mg/100g 4 à 6 mg/100g

On ne donne pas de vitamine B₆ aux parkinsoniens traités par la L. Dopa.

V. ALIMENTS RICHES EN NITRATES (Saulnier (90))

Ils présentent le risque de formation de nitrosamines cancérigènes.

Les nitrates de la nourriture transformés en nitrites par les bactéries intestinales ou alimentaires sont susceptibles de former des nitrosamines lorsqu'ils sont ingérés en même temps que certains médicaments dits nitrosables.

Il s'agit de médicaments ayant la structure d'amines secondaires ou tertiaires, comme l'Amidopyrine, Cimétidine...

Les nitrates se trouvent dans l'eau de boisson, dans certains aliments renfermant des résidus d'engrais ou bien dans lesquels ils ont été ajoutés pour donner de la saveur ou de la couleur :

- Charcuterie : nitrates de potassium ou de sodium responsables de la couleur rose de ces aliments.
- Fruits et légumes : radis, salades, épinards, carottes, bettes, ...
- Eaux contaminées par engrais.

Certaines substances peuvent modifier la réaction de nitrosation :

- soit en la catalysant : chlorogénine du café, thiocyanates du chou, formaldéhyde...

- soit en l'inhibant : vitamine C, alphas-tocophérol, cystéine, histidine, glutathion, antioxydants (BHA, BHT...), acide sorbique.

VI. ALIMENTS RICHES EN SODIUM ET POTASSIUM

L'action des électrolytes, leur équilibre, les conséquences de leurs effets sont très importants pour une bonne activité des médicaments. La teneur en sodium et potassium doit être adaptée lors de la prise de certains médicaments :

- diurétiques,
- corticoïdes,
- lithium,
- pyrazolés,
- antihypertenseurs...

Par exemple, les aliments riches en potassium doivent être évités lors de la prise de Spironolactone qui elle même épargne la fuite de potassium (développement dans la seconde partie).

VII. ALIMENTS RICHES EN FIBRES

Les fibres alimentaires en diminuant l'absorption des glucides accroissent l'activité des hypoglycémiantes oraux.

Les acides à courtes chaînes résultant de la dégradation des fibres (amidon, cellulose...) sont des substances hypocholestérolémiantes. Ils augmentent le catabolisme du cholestérol.

Nous conseillerons une alimentation à base de son, haricots secs, lentilles, pruneaux, pain complet, muëсли, épinards... à des sujets absorbant ces médicaments.

Cependant, il faut se rappeler que l'acide phytique du pain complet peut insolubiliser certains cations : 350 grammes pouvant complexer 400 mg de calcium. Ce phénomène "déméralisant" doit être pris en compte lors de thérapeutique nécessitant un apport strict en calcium (corticoïdes, glucosides cardiotoniques...) (Lestradet 57).

VIII. DIVERS

VIII. 1. ACIDE NICOTINIQUE (Saulnier (90))

L'acide nicotinique qu'on ajoute à la viande pour l'empêcher de noircir engendre une hyperglycémie et diminue l'activité des hypoglycémifiants.

VIII. 2. ALIMENTS RICHES EN GLYCYRRHIZINE (Saulnier (90))

L'ingestion de quantités importantes de réglisse a un effet antialdostérone.

Elle provoque la rétention de sodium et d'eau, la fuite de potassium, une hypertension, une alcalose.

Ces inconvénients sont accrus par la prise de digitaliques, d'antiarythmiques, de β (SOTALOL*) ou de diurétiques thiazidiques.

VIII. 3. GLUTAMATE DE SODIUM (Saulnier (90))

Le glutamate de sodium largement utilisé dans la cuisine chinoise, déclenche des céphalées et un flush facial chez certains sujets.

Ce "syndrome chinois" est fréquent et accru chez les malades traités par des médicaments susceptibles de provoquer eux - mêmes ces effets indésirables (dérivés nitrés, antagonistes calciques, calcitonine, chlorpropamide, acide nicotinique).

VIII. 4. CYCLAMATE DE SODIUM (Saulnier (90))

Cet édulcorant forme avec la Lincomycine et la Clindamycine un complexe insoluble et non absorbable, ce qui explique que leur absorption soit réduite quand on les administre avec une alimentation édulcorée avec le cyclamate.

VIII. 5. DIOXYDE DE SOUFRE (Saulnier (90))

La quantité autorisée de cet additif inactive la vitamine B₁.

Il faut donc considérer l'ingestion totale quotidienne de tous les aliments en contenant : vin (Saulnier (90)), fruits, légumes verts, poissons secs...

VIII. 6. LE CURRY (Saulnier (90))

Il potentialise de façon importante l'action des sulfamides hypoglycémiants et notamment celle du Chlorpropamide.

VIII. 7. ALIMENTS RICHES EN VITAMINES DU GROUPE B

Ces aliments peuvent potentialiser l'activité des anticoagulants oraux (Jacque (45)).

En conclusion, les médicaments sont souvent pris au cours des repas ; de nombreuses interactions ont été mises en évidence.

Le sujet a été étudié seulement pendant ces dernières années. Aussi une bibliographie commence juste à se constituer, et met en évidence l'effet de la prise concomitante de nourriture sur la pharmacocinétique, l'activité ou toxicité des médicaments pris molécules par molécules.

Cependant, très souvent il a été constaté que ces résultats sont variables selon les équipes de travail et même lorsque ceux-ci sont identiques, il arrive que les conclusions varient. On ne propose pas toujours les mêmes mécanismes pour expliquer l'interaction.

En effet, les interactions aliments-médicaments et les conséquences cliniques qu'elles entraînent sont un sujet très complexe :

- La composition des repas c'est-à-dire les proportions en glucides, lipides, protéines... est un facteur décisif (de même que le volume d'eau ingéré).
- Un même médicament peut apparaître sous plusieurs formulations, certaines étant alors

plus sensibles que d'autres à cette interaction.

- La maladie peut elle même modifier les paramètres pharmacocinétiques.

- De plus, l'étude est faite dans un pays ayant une alimentation particulière ce qui explique que l'on obtienne des différences de résultats selon le lieu de l'expérimentation. A cela il ne faut pas oublier d'ajouter que le repas n'est jamais le même chaque jour, ce qui est donc un facteur de variation supplémentaire dans les résultats.

DEUXIEME PARTIE

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LES PRINCIPAUX
MEDICAMENTS A VISEE
ANTIHYPERTENSIVE**

S'il est un problème de santé publique qui est un véritable défi, c'est bien l'hypertension artérielle ; 10 % de la population française sont concernés par cette maladie.

Les antihypertenseurs font partie des médicaments les plus prescrits. Aussi apparaît-il intéressant d'étudier l'influence de la nourriture sur ceux-ci afin de pouvoir indiquer au patient les meilleures modalités d'administration ; l'information n'étant que très rarement mentionnée dans le Vidal ou sur les notices.

CHAPITRE I

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Les définitions internationales admises sont celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) :

- La pression artérielle normale est définie par :

* Une pression artérielle systolique (P.A.S.) : $P.A.S. \leq 140$ mm de Hg.

* Une pression artérielle diastolique (P.A.D.) : $P.A.D. \leq 90$ mm de Hg.

- L'hypertension artérielle est définie par la constatation à plusieurs reprises (3 mesures à 15 jours d'intervalle) d'une :

* $P.A.S. \geq 160$ mm de Hg.

* $P.A.D. \geq 95$ mm de Hg.

- L'intervalle entre ces deux valeurs est défini par le terme d'hypertension artérielle limite.

II. ETIOLOGIES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

La déception de la dernière décade a été le fait de la recherche d'une étiologie de cette affection ; étiologie qui semblait être le gage d'une cure radicale et définitive de cette maladie.

Aussi dans 70 % des cas, on parle d'hypertension artérielle dite essentielle (origine inconnue). Mais si les enquêtes étiologiques ont été décevantes, elles ont toutefois permis de retrouver des éléments qui peuvent être considérés comme de véritables facteurs favorisants.

Dans la majorité des cas, il n'y a pas une cause mais plutôt un ensemble de causes. Puisqu'une thérapeutique à vie est controversée pour ce groupe de population à cause des effets secondaires et des coûts élevés, il est fondamental de chercher à connaître ces facteurs de risque afin de les éliminer. Parmi eux, est citée l'alimentation.

III. REGULATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

La régulation artérielle est la résultante de deux forces (Guitard (39)) :

- 1) La puissance contractile du coeur exprimée par le débit cardiaque D.
- 2) La force qui lui est opposée et qui représente la résistance périphérique à l'écoulement du sang R.

Ainsi, on peut écrire que : $PA = D \times R$ (où $D = F \times vl$)

F : fréquence cardiaque

vl : volume d'éjection systolique

Tout facteur qui modifie la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique, le calibre artériel modifie la valeur de la pression et déclenche une action régulatrice qui peut être de deux sortes :

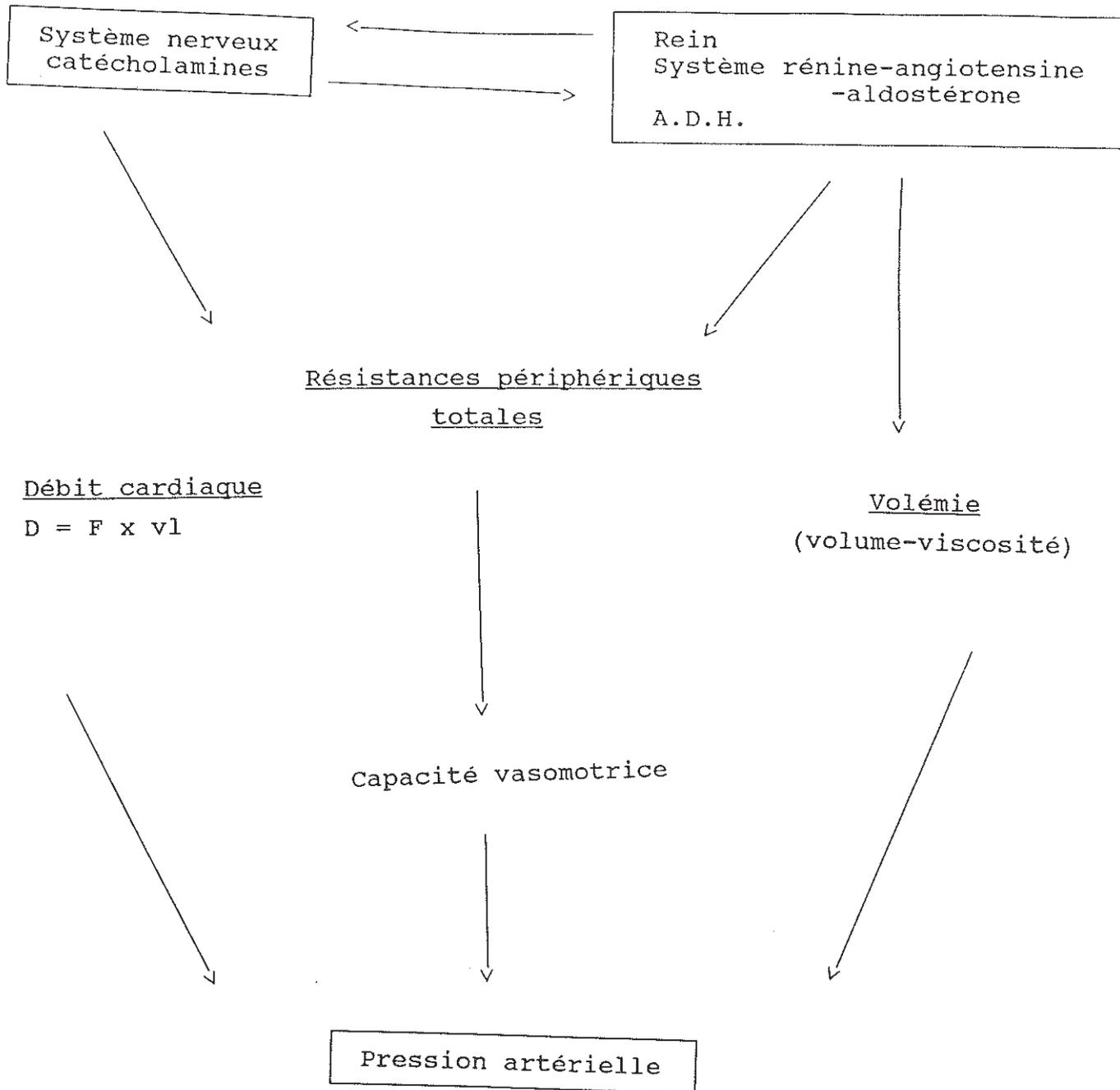
- soit rapide : il s'agit de la régulation nerveuse à court terme
- soit longue : il s'agit de la régulation différée de la pression artérielle par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine (Cf figure 4).

III. 1. REGULATION NERVEUSE A COURT TERME DE LA PRESSION
ARTERIELLE

Au niveau des sinus aortique et carotidien, il existe des barorécepteurs qui sont des récepteurs mécaniques sensibles à la distension sous l'effet de l'augmentation de la pression. Leur stimulation donne naissance à des influx nerveux véhiculés jusqu'aux centres supra bulbaires par les voies afférentes constituées des nerfs de Hering (nerf IX) et de Scion (nerf X) (Cf figure 5).

Ceux-ci stimulent le noyau du tractus solitaire et par suite le noyau moteur du vague : on a donc une augmentation de l'activité vagale. Cette stimulation du p Σ diminue la fréquence cardiaque : on obtient ainsi une bradycardie.(....)

Parallèlement à cela, il existe une inhibition du centre vasomoteur bulbaire grâce à la présence d'un interneurone inhibiteur allant du noyau du tractus solitaire vers le centre vasomoteur bulbaire. On a alors une inhibition du tonus Σ qui au niveau des artérioles provoque une diminution de la vasoconstriction.(.-.-.-.)



La régulation fait intervenir :

- à court terme : le système nerveux
- à moyen terme : le système rénine-angiotensine-, volémie
- à long terme : le système rénal

FIGURE 4

REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE (D'APRES GUITARD (39))

NTS : noyau de tractus solitaire

CVB : centre vasomoteur bulbaire

NMV : noyau moteur du vague

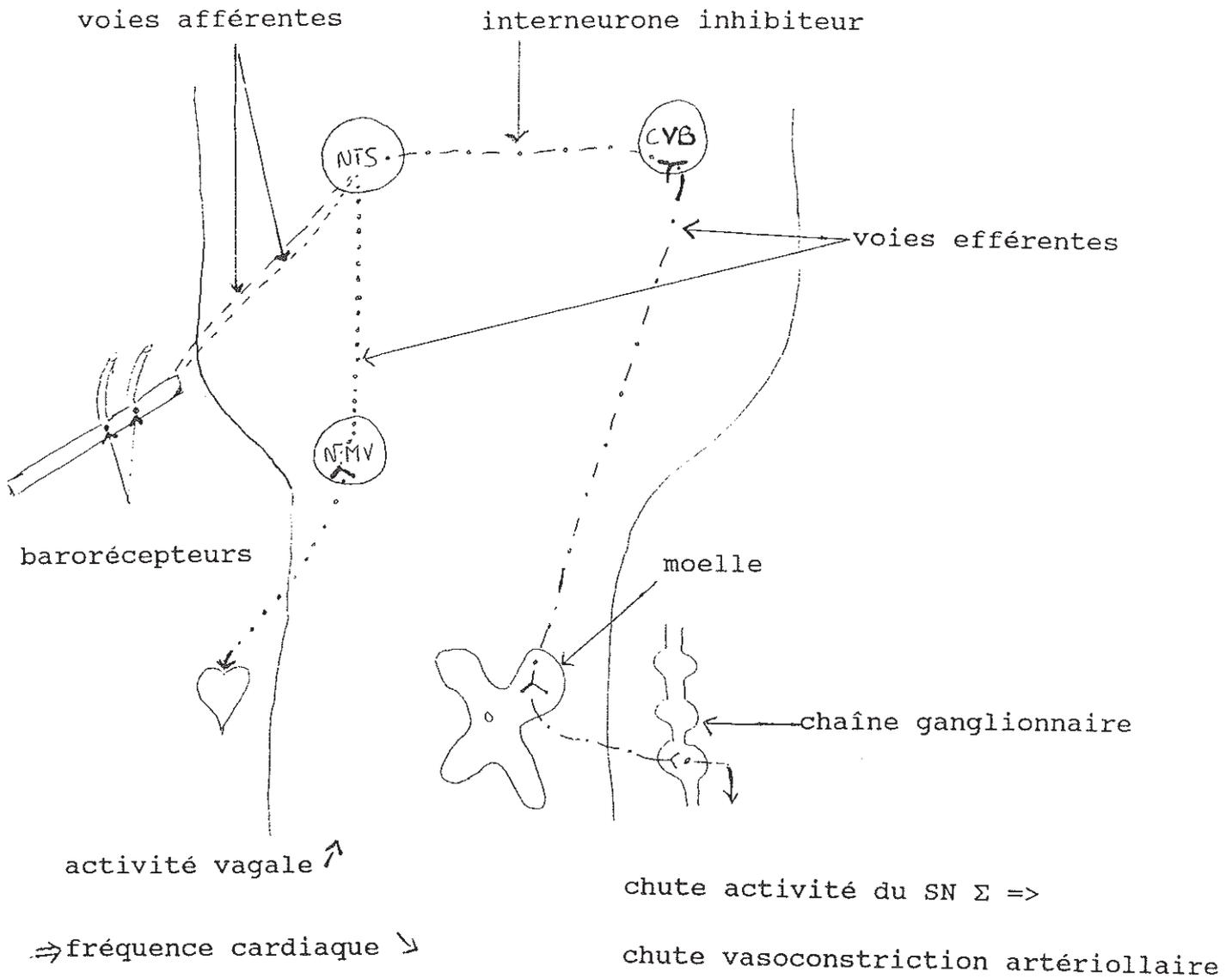


FIGURE 5

REGULATION NERVEUSE DE LA PRESSION ARTERIELLE

L'association de bradycardie et de la diminution des résistances périphériques provoque une diminution de la pression artérielle et un retour à la normale.

C'est la perte de ce baroréflexe qui est une des causes de l'hypertension artérielle observée au cours de la vieillesse, où justement les vaisseaux artériels perdent de leur élasticité.

III. 2. REGULATION DIFFEREE DE LA PRESSION ARTERIELLE : ROLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

Toute réduction de la pression artérielle, et par suite de la diminution de la pression de perfusion au niveau du rein agit sur l'appareil juxta glomérulaire qui secrète la rénine dans ces conditions. Celle-ci protéolyse l'angiotensinogène, molécule à base d'un ensemble de réactions qui auront des conséquences physiologiques.

Le système rénine-angiotensine a donc un rôle de régulation rapide sur la circulation systémique. De plus, il peut contrôler la pression artérielle par un mécanisme plus lent et indirect sur les vaisseaux de certaines parties du rein. On a alors une modification de la diurèse qui va retentir sur le volume sanguin indépendamment de l'aldostérone.

Le système rénine-angiotensine agit donc sur la pression artérielle par :

- une diminution du volume du contenant (=vasoconstriction)
- une augmentation du volume du contenu (=volémie)

(Cela est illustré figure 6).

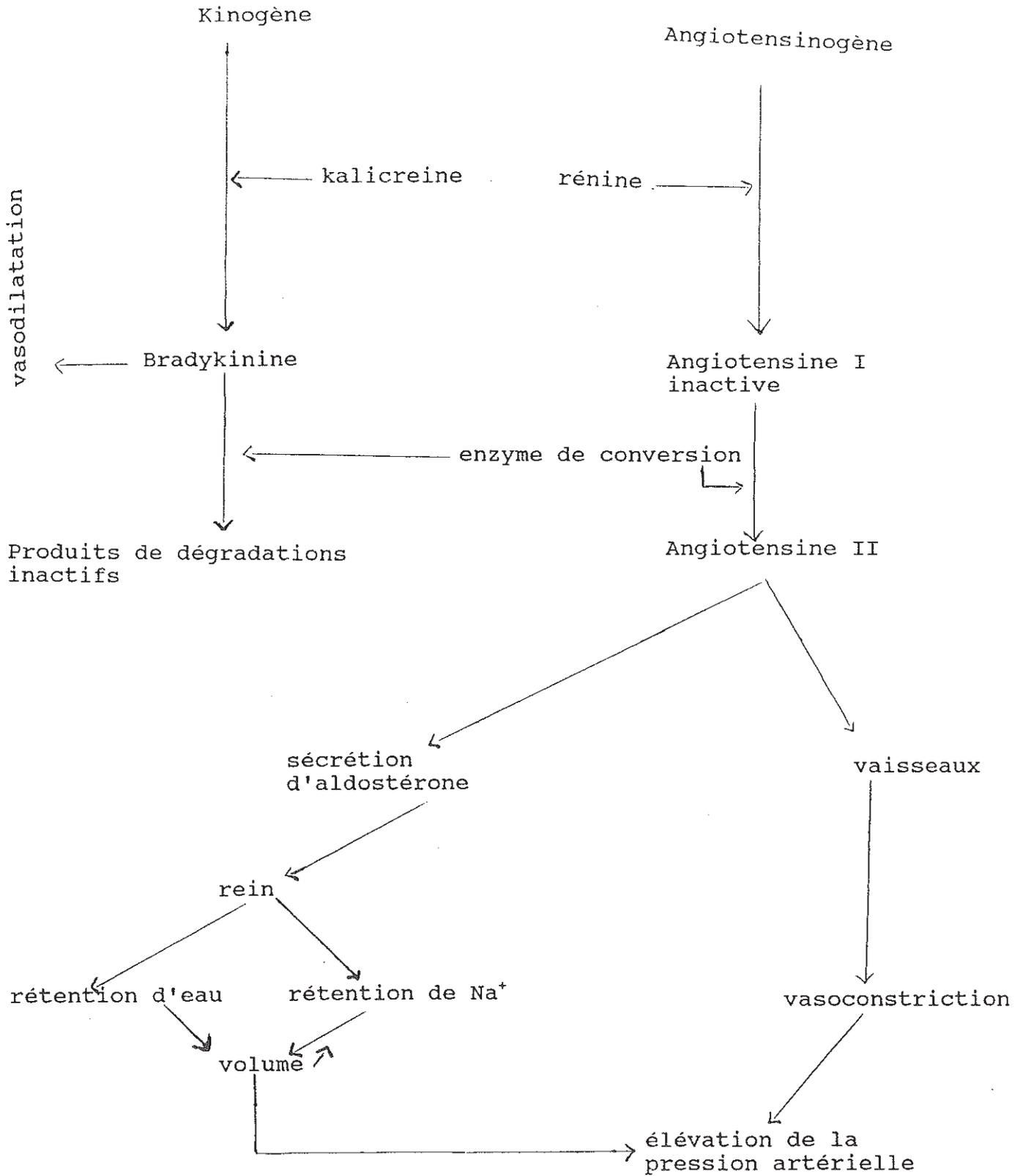


FIGURE 6

ROLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE DANS LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

CHAPITRE II

**CLASSIFICATION
PHARMACOLOGIQUE DES
ANTIHYPERTENSEURS**

I. LES DIURETIQUES

Les antihypertenseurs appartiennent à des classes médicamenteuses variées, et au sein de ces classes, peuvent avoir des modes d'action ou des tolérances diverses.

Les diurétiques augmentent la natriurèse et, en conséquence la diurèse. Cela diminue la volémie, donc le débit cardiaque donc la pression artérielle puisque l'on a vu que $PA = D \times C$.

Cependant leur action est en deux temps :

- au début du traitement, la pression artérielle est liée à une diminution de la volémie.
- dans un deuxième temps, la pression artérielle diminue toujours mais la volémie ne semble plus être abaissée.

D'où plusieurs hypothèses ont été avancées :

- soit ils diminueraient la concentration en sodium du milieu intracellulaire ; en particulier des cellules musculaires lisses, d'où un relâchement.

- soit ils diminueraient la sensibilité des fibres musculaires lisses à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine.

Le sodium filtré au niveau du glomérule est réabsorbé pratiquement à tous les niveaux du néphron. Les diurétiques inhibent cette réabsorption du sodium à différents segments du tubule rénal, ce qui permet de les classer.

I. 1. DIURETIQUES DE L'ANSE DE HENLE

Furosémide : LASILIX* ; LOGIRENE* (+ Amiloride)
Acide étacrynique : EDECRINE*
Bumétanide : BURINEX*

Ce sont eux qui possèdent l'effet natriurétique le plus puissant. Leur intérêt est de conserver leur activité en cas d'insuffisance rénale.

I. 2. DIURETIQUES DU SEGMENT CORTICAL DE DILUTION

Ce sont des diurétiques thiazidiques et apparentés (Indapamide, Clopamide, Acide tiénilique, Chlortalidone, Xipamide...).

L'intensité de l'effet natriurétique de ces dérivés est intermédiaire.

I. 3. DIURETIQUES DISTAUX

Ils inhibent la réabsorption du sodium au niveau du tube distal.

Ils agissent soit :

- directement : Amiloride, Triamtérène (parfois associés à l'Hydrochlorthiazide et à la Cyclothiazide)

- par antagonisme de l'aldostérone : Spironolactone, Canrénone.

L'effet natriurétique des diurétiques distaux est faible, mais peut potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse et thiazidiques.

Par contre, à l'inverse des deux premiers types de diurétiques, ils élèvent la kaliémie.

(Cf figure 7 page suivante).

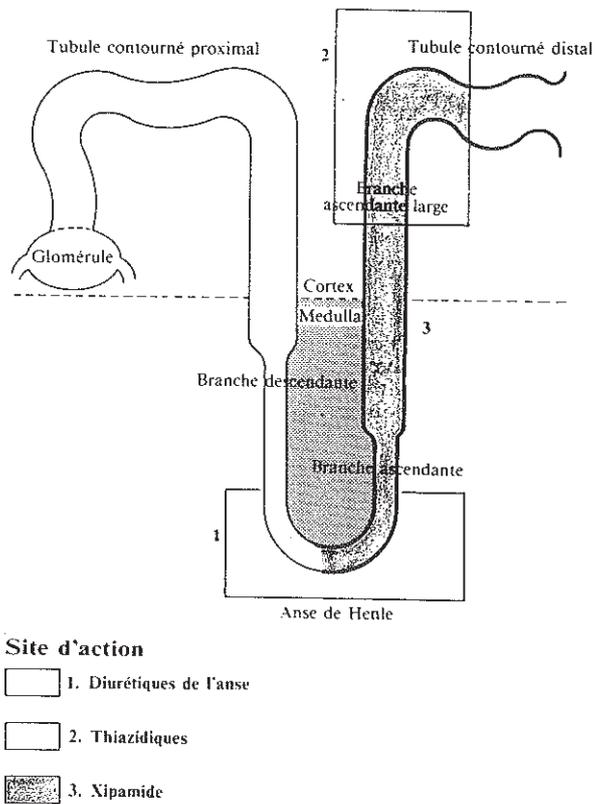


FIGURE 7

ANATOMIE DU NEPHRON ET POINTS D'IMPACT DES DIFFERENTS DIURETIQUES SUR LE NEPHRON.

II. LES BETA-BLOQUANTS

Par blocage des récepteurs béta-adrénergiques, ils empêchent l'action des catécholamines sur leurs récepteurs : les deux types de récepteurs (béta-1 et béta-2) ont des localisations différentes ; leur blocage provoquera donc des effets différents.

Les récepteurs béta-1 sont essentiellement localisés au niveau du coeur et des reins.

L'action des béta-bloquants entraîne :

- au niveau du coeur, une diminution de la fréquence, de la force contractile et du débit cardiaque, accompagnée d'une réduction des besoins en oxygène du myocarde. On a donc une diminution de la pression artérielle.

- au niveau du rein, une diminution de la sécrétion de rénine provoquée, entre autre par stimulation adrénergique. Par suite la production d'angiotensine II sera diminuée ; d'où une baisse des résistances périphériques donc de la pression artérielle.

L'effet hypotenseur des béta-bloquants est dû essentiellement à leur action sur le coeur.

Les récepteurs béta-2 sont surtout présents au niveau des vaisseaux et des bronches.

L'action de ces béta-bloquants s'oppose à une vasodilatation. Il existe cependant des béta-bloquants cardiosélectifs moins vaso et bronchoconstricteurs par suite de leur affinité spécifique pour les récepteurs béta-1 (Guitard (39)).

Les différentes molécules dont le chef de file est le Propranolol, forment une famille homogène.

Elles ont une ressemblance structurale : la chaîne latérale des β^- est comparable à celle de l'Isoprénaline (β^+). Elle possède une fonction amine II substituée par un radical différent selon les cas et responsable de l'interaction avec le récepteur.

Malgré l'appartenance à une même série chimique, on n'observe pas les mêmes conséquences sur la biodisponibilité lorsqu'elles sont administrées avec un repas.

Nous avons déjà vu que le mécanisme en cause était lié au phénomène de premier passage hépatique.

On distingue les béta-bloquants à effets de premier passage hépatique intense de ceux à effets de premier passage hépatique faible voire nul.

II. 1. BETA-BLOQUANTS A EFFETS DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE INTENSE

Propranolol

Acébutolol

Labétolol

Métoprolol

Oxprénolol

II. 2. BETA-BLOQUANTS A EFFETS DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE
FAIBLE OU NUL

Aténolol	Practolol	Pindolol	Bétaxolol
Nadolol	Bisoprolol	Tertalotol	Timolol
Sotalol			

III. LES INHIBITEURS CALCIQUES

Dans l'hypertension artérielle permanente, les résistances périphériques sont élevées ; de nombreuses études ont visé à démontrer que la teneur en Ca^{++} intracellulaire et sa mobilisation étaient anormales. Le Ca^{++} est l'un des supports de la contraction physiologique des muscles lisses. ▲

Toute fibre musculaire lisse est apte à être excitée spontanément, ce qui provoque un phénomène de dépolarisation. Celle-ci permet alors la pénétration de Ca^{++} dans les cellules et libère le Ca^{++} de ses réserves.

Cette augmentation de Ca^{++} intracellulaire libre déplace la calmoduline, protéine masquant les sites de fixation de la myosine, ce qui permet la formation d'actomyosine. Cela favorise la contraction musculaire conduisant à l'élévation des résistances périphériques et de la pression artérielle (Courtois (20)).

Chez l'homme, il a été rapporté que la teneur en Ca^{++} intraplaquettaire était corrélée au niveau de la pression artérielle.

Les inhibiteurs calciques empêchent l'entrée du calcium dans la cellule en bloquant les canaux calciques lents au

niveau des membranes cellulaires cardiaques et vasculaires (Cf figure 8).

Cette entrave du mouvement ionique du calcium se traduit par une diminution de la contractilité et une action vasodilatatrice, qui conduit à une diminution des résistances périphériques et donc de la pression artérielle (Guitard (39)).

On distingue :

- Les dihydropyridines : Nifédipine, Nitrendipine
- Des phényldihydropyridines : Nicardipine, dont l'action est à nette prédominance vasculaire
- Le Dilthiazem dont l'action est à prédominance cardiaque
- Le Vérapamil combine les deux actions.

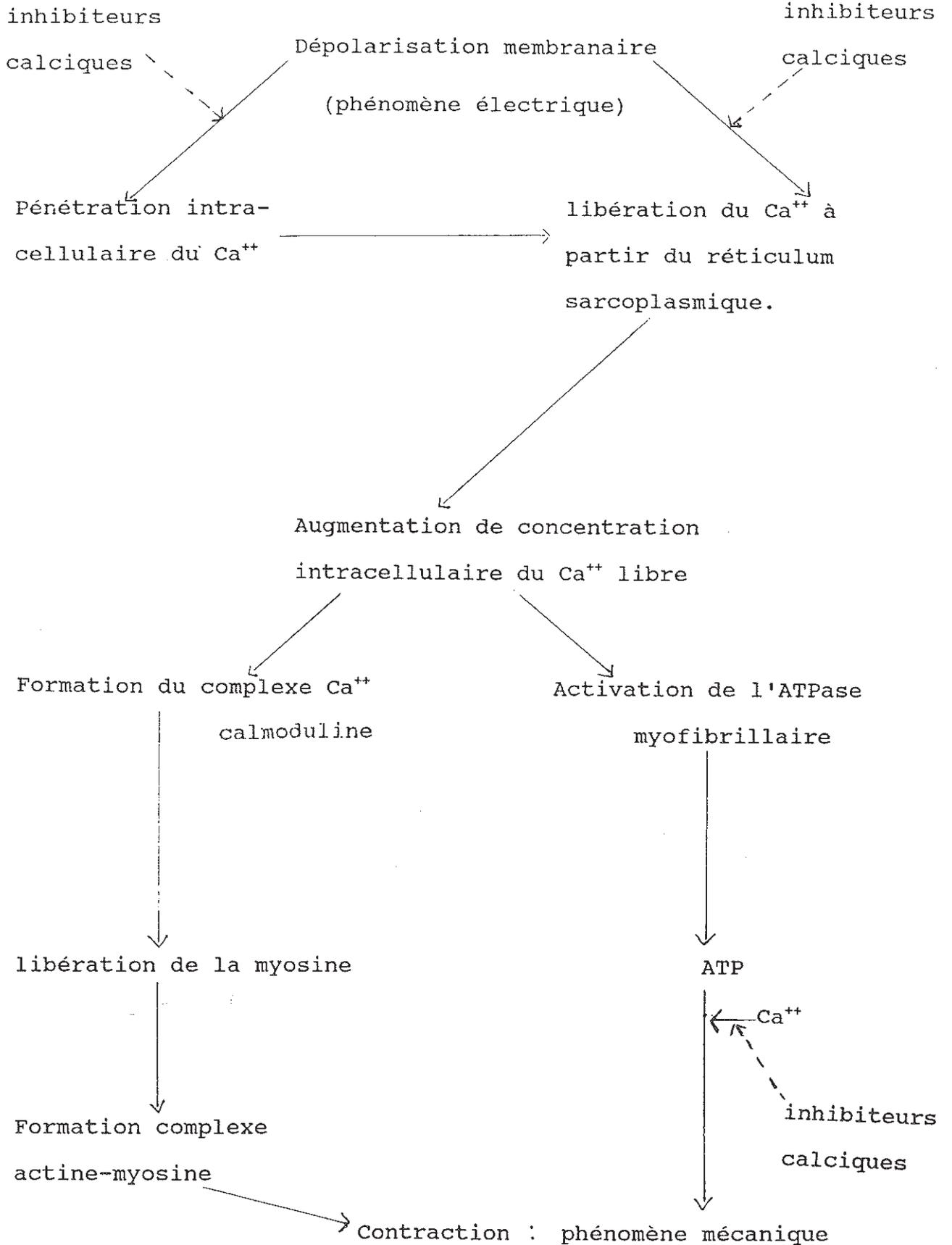


FIGURE 8

CALCIUM ET COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION
D'APRES COURTOIS (20).

IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

En 1960, Laragh met en évidence l'existence d'un système rénine-angiotensine aldostérone. Il a été démontré comment celui-ci influe à la fois sur le tonus artériolaire et le volume sanguin, tout en interagissant avec la plupart des mécanismes neuro-humoraux impliqués dans le contrôle de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion empêchent :

- la formation d'angiotensine II
- la formation d'aldostérone
- la dégradation de bradykinine, et donc par suite évitent l'augmentation de la pression artérielle (Cf figure 6).

Il existe deux types de structures chimiques parmi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

- Ceux qui possèdent comme le Captopril un groupement sulfhydrile (SH).
- Ceux qui n'en possèdent pas : Enalapril, Lisinopril.

V. LES MEDICAMENTS DOMINANT LE TONUS
SYMPATHIQUE A ACTION CENTRALE

L'Alpha-méthyl dopa tout comme la Clonidine possède une action centrale. Il s'agit de dérivé α^+ central.

Dans un premier temps, il y a une brève augmentation de la pression artérielle due aux effets alpha stimulants périphériques.

Ensuite, il est observé une baisse de la pression artérielle durable par stimulation des récepteurs α_2 post sympathiques centraux. Il s'agit des récepteurs α du noyau du tractus solitaire qui à son tour stimule un neurone relais inhibiteur du centre vasomoteur bulbaire. Cela entraîne une diminution du tonus Σ périphérique.

Parallèlement, le système p Σ est activé ; il y a une diminution de la fréquence cardiaque.

VI. LES VASODILATATEURS DIRECTS

Certains antihypertenseurs comme la Dihydralazine, la Prazosine, agissent directement sur les fibres musculaires lisses artériolaires et provoquent un relâchement de celles-ci.

Cela explique la vasodilatation et la chute des résistances périphériques.

VII. LE CHOIX D'UN ANTIHYPERTENSEUR

Pendant très longtemps, le traitement de fond de l'hypertension artérielle utilisait un diurétique. Actuellement cette classe est plutôt réservée aux hypertensions modérées des sujets ayant passé la cinquantaine avec une surcharge (modérée) pondérale et une vie sédentaire.

On ne donne jamais de diurétiques en première intention à un sujet de quarante ans, car ils sont à l'origine d'asthénies et d'élévations de glycémie et lipidémie.

Le choix se fait entre un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un bêta-bloquant :

- si le sujet souffre d'une tachycardie, on donne la préférence aux β .

- si le malade est normal sur ce plan là, on prescrit plutôt un inhibiteur de l'enzyme de conversion car ce sont les médicaments les mieux adaptés à la physiologie.

L'activité rénine est élevée chez le sujet jeune. La conséquence est que la baisse de la pression artérielle est physiologique sans provoquer de tachycardie ou de rétention hydrosodée.

En cas de persistance de l'élévation de la pression artérielle, il est alors possible d'introduire un diurétique.

Les sujets âgés répondent bien aux inhibiteurs calciques et aux antihypertenseurs centraux auxquels on peut ajouter un diurétique en bithérapie si cela s'avère nécessaire.

VIII. PRESENTATION DES ANTIHYPERTENSEURS ORAUX
UTILISES EN THERAPEUTIQUE EN 1989

(dont l'interaction avec l'alimentation est connue).

D.C.I. : Dénomination Commune Internationale
ND^R : Nom déposé

D.C.I.	ND ^R	compr. (mg)	gél. (mg)
<u>DIURETIQUES</u>			
<u>Hypokaliémiants</u>			
<u>De l'anse de Henlé</u> Furosémide	LASILIX LASILIX Faible LASILIX Retard	40 20	60
Bumétanide	BURINEX	1 5	
<u>Thiazidiques et apparentés</u>			
Clopamide	BRINALDIX	20	
Hydrochlorothiazide	ESIDREX	25	
Hydrofluméthiazide	LEODRINE	50	
Bendrofluméthiazide	NATURINE LEO	5	
Indapamide	FLUDEX	2,5	
Acide Tiénilique	DIFLUREX	250	
<u>Hyperkaliémiants</u>			
<u>Antialdostérone</u> Spironolactone	ALDACTONE 50 PRACTON 50 SPIROCTAN 50 SPIROCTAN 75 SPIRONONE μ fine	50 50 75	75 50
Canrénone	PHANURANE		50
<u>Diurétiques en association</u>			
<u>Thiazides avec hyperk⁺ d'action directe</u> Hydrochlorothiazide + Amiloride	MODURETIC	5 50	
Triamtérène + Hydrochlorothiazide	PRESTOLE PRESTOLE		50 25

D.C.I.	ND ^R	compr. (mg)	gél. (mg)
<u>β⁻</u>			
Acébutolol	SECTRAL	200	
Aténolol	TENORMINE	100	
	ATENOLOL		
Bétaxolol	KERLONE	20	
Bisoprolol	SOPROL	10	
	DETENSIEL	10	
Labétolol	TRANDATE	200	
Lévopenbutolol	BETAPRESSINE	40	
Métoprolol	LOPRESSOR	200	
	SELOKEN	100	
		200	
Nadolol	CORGARD	80	
Oxprénolol	TRASICOR	80	
		160	
Propranolol	AVLOCARDYL	40	
	AVLOCARDYL ret.		160
	BEPRANE	40	
	BEPRANE LP 160		160
	BETARYL	40	
Pindolol	VISKEN	5	
	VISKEN-QUINZE	15	
Sotalol	SOTALEX	80	
		160	
Tertalotol	ARTEX	5	
Timolol	TIMACOR	10	
<u>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION</u>			
Captopril	CAPTOLANE	25	
		50	
	LOPRIL	25	
		50	
Périndopril	COVERSYL	4	
Lisinopril	PRINIVIL	5	
		20	
	ZESTRIL	5	
		20	
Enalapril	RENITEC	5	
		20	

D.C.I.	ND ^R	compr. (mg)	gél. (mg)
<u>INHIBITEURS CALCIQUES</u>			
Dilthiazem	TILDIEM LP 300		300
Nifédipine	ADALATE (capsules)	10	
	ADALATE 20 LP	20	
Nicardipine	LOXEN	20	
	LOXEN LP 50		50
Nitrendipine	NIDREL 20	20	
	NIDREL 5	5	
	BAYPRESS	10	
Vérapamil	ISOPTINE 120		120
	ISOPTINE LP 240	240	
	ARPAMYL LP 240	240	
<u>Associations β^- + Inhibiteurs calciques</u>			
Aténolol] BETA-ADALATE ou TENORDATE	20	
Nifédipine		50	
<u>ANTIHYPERTENSEURS A ACTION CENTRALE</u>			
Méthyl dopa	ALDOMET 250	250	
	ALDOMET 500	500	
	EQUIBAR	250	
		500	
Clonidine	CATAPRESSAN	0,15	
<u>VASODILATATEURS</u>			
Prazosine	MINIPRESS 1	1	
	MINIPRESS 5	5	
	ALPRESS LP 2,5	2,5	
	ALPRESS LP 5	5	
Dihydralazine	NEPRESSOL	25	
Urapidil	EUPRESSYL		30
			60
	MEDIATENSYL		30
			60

D.C.I.	ND ^R	compr. (mg)	gél. (mg)
<u>ASSOCIATIONS</u>			
<u>β^- avec vasodilatateurs</u> Dihydralazine Oxprénolol] TRASIPRESSOL	25 80	
<u>β^- avec diurétiques</u> Hydrochlorothiazide Amiloride Timolol] MODUCREN	25 2,5 10	
<u>DIVERS</u>			
Rilménidine	HYPERIUM	1	

CHAPITRE III

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
SUR LES PARAMETRES
PHARMACOCINETIQUES DES
ANTIHYPERTENSEURS**

I. ALIMENTATION ET HYPERTENSION

I. 1. ALIMENTATION : FACTEUR DE RISQUE

La valeur de l'interrogatoire est telle qu'elle peut permettre de détecter cette cause dont la seule correction suffit à normaliser les chiffres de la tension artérielle.

I. 2. ALIMENTATION : FACTEUR D'IRREGULARITE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

L'irrégularité ou l'abandon du traitement est une réalité fréquente. En effet, moins d'un hypertendu sur quatre suit correctement son traitement. Le fait est que l'on condamne facilement l'efficacité d'un traitement antihypertenseur.

Aussi pour accroître les chances d'observance, le médecin après avoir choisi "la stratégie thérapeutique" doit savoir réduire les variations de l'effet thérapeutique.

Nous verrons donc dans un premier temps quels sont les antihypertenseurs qui n'ont pas et ceux qui ont leur biodisponibilité modifiée par la prise concomitante de nourriture.

A chaque fois que cela est possible, le niveau ainsi que le mécanisme de l'interaction seront précisés.

I. 3. ALIMENTATION : FACTEUR DE MODIFICATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE

Il est important de considérer le potentiel de l'alimentation pour éliminer ou réduire les besoins en produits pharmaceutiques. Il est peut être plus facile de prendre un médicament que de changer son mode de vie, mais la plupart du temps les gens affirment qu'ils préféreraient contrôler leur alimentation.

La question qui nous intéressera donc dans un second temps, sera de savoir si certains composés alimentaires tels le Na^+ , K^+ , Ca^{++} , ... augmenteront l'activité ou au contraire la toxicité des médicaments. A partir de là, nous pourrons évoquer la meilleure combinaison possible pour un traitement de l'hypertension artérielle.

I. 4. ALIMENTATION : EFFET SUR LA DYNAMIQUE SANGUINE

Si nous admettons les effets de la nourriture chez les patients sous traitement antihypertenseur, il faut aussi considérer que l'ingestion de nourriture peut affecter la pression sanguine et le rythme cardiaque.

Une étude rapportée par Fagan (33), en 1986, montre cet effet sur soixante-dix sept patients ayant une hypertension artérielle majeure.

Ceux-ci sont observés pendant huit heures après un jeûne de dix heures.

Trente-six continuèrent à jeûner, vingt mangèrent un repas standard et vingt et un mangèrent un repas de leur choix.

Les résultats furent les suivants :

- Pendant le jeûne, la pression sanguine et le rythme cardiaque n'ont pas été modifiés.

- Avec l'alimentation, la pression sanguine diastolique a diminué avec les deux sortes de repas de 3 à 7 millimètres de Hg pendant les quatre heures suivantes.

La pression sanguine systolique a diminué de 6 mm de Hg avec le repas riche en hydrates de carbone et a augmenté chez les patients jeunes. Elle a diminué chez les sujets plus âgés (75-98 ans) avec le repas de leur choix.

Le repas augmente le flux splanchnique chez l'homme, résultant probablement entre autre d'une diminution de la résistance mésentérique. Il diminue également la résistance totale périphérique.

Les malades âgés ne voient pas une augmentation du rythme cardiaque après un repas contrairement aux sujets jeunes (Fagan (33)).

Aussi, l'augmentation du rendement cardiaque qui apparaît chez les jeunes après un repas compense la diminution de la résistance totale périphérique.

Au contraire chez les patients âgés l'incapacité à augmenter la systole cardiaque et le débit cardiaque par installation d'une diminution de la résistance périphérique peut conduire à de fortes diminutions de pression sanguine.

Le fait qu'il n'y ait pas de diminution spontanée de la pression systolique ou diastolique ou d'une augmentation du rythme cardiaque quand les patients ont jeûné, prouve que les

repas sont responsables de la diminution de la pression sanguine et de l'augmentation du rythme cardiaque.

Le fait que la pression sanguine diminue après les repas chez les hypertendus relativement en bonne santé revêt une importance particulière pour l'étude des médicaments antihypertenseurs.

L'amplitude maximale de la diminution de la pression sanguine de 4 à 8 % est identique à l'effet de petites doses de la plupart des drogues antihypertensives.

Par conséquent si un repas est consommé pendant la période d'observation, les changements de pression sanguine et de rythme cardiaque pourront être indûment attribués aux médicaments.

Donc en plus de l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité des antihypertenseurs, il peut y avoir des interactions physiologiques telles que l'effet d'un principe actif hypotenseur puisse être caché par l'effet du repas.

A cause de ces changements, les repas doivent être évités pendant les observations sur les effets des antihypertenseurs.

Nous avons déjà expliqué par la formule de Fick les raisons pour lesquelles les études sur la biodisponibilité chez l'homme étaient réalisées à jeun. L'effet physiologique de la nourriture en est une supplémentaire, même si elle est particulière et donc réservée à quelques médicaments.

Ici, toutes les études constatent les effets du repas sur la drogue après avoir comparé les constantes de courbes obtenues à jeun et en post prandial.

II. ABSENCE DE MODIFICATION DE LA BIODISPONIBILITE
DES ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION

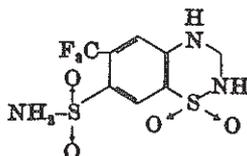
II. 1. ANTIHYPERTENSEURS N'AYANT AUCUN PARAMETRE PHARMACOCINETIQUE AFFECTE PAR L'ALIMENTATION

II. 1.1. LES DIURETIQUES

Parmi les diurétiques pour lesquels l'interaction a été étudiée, trois sont connus pour ne pas être affectés par l'alimentation.

Il s'agit des diurétiques thiazidiques correspondant aux D.C.I. suivantes :

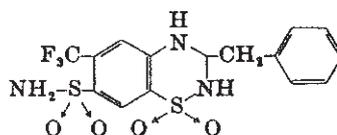
- 1) L'Hydrofluméthiazide (D.C.I.) prescrit sous le nom de LEODRINE* comprimés à 50 mg.



Cette notion d'interaction a fait l'objet d'un rapport en 1982, rédigé par Brors (15) mais malheureusement non publié. Cependant, nous avons pu savoir que la fraction

absorbée d'Hydrofluméthiazide est sensiblement identique après la prise d'un repas (50 à 79 %).

2) Le Bendrofluméthiazide (D.C.I.), il s'agit du NATURINE Léo* comprimés à 5 mg et du TENSIONORME* comprimés à 2,5 mg (en association avec de la réserpine à 0,10 mg).



Beermann et son équipe (7) ont évalué, en 1978, l'influence de la nourriture sur la biodisponibilité du Bendrofluméthiazide. Pour cela huit sujets (n=8) ont participé à deux expériences dont le protocole était tout à fait classique :

- Les sujets sont en bonne santé.
- Les expériences sont réalisées à deux semaines d'intervalle.
- Dans la première expérience il leur est donné 10 mg de principe actif après une nuit de jeûne.
- Dans la deuxième expérience, la même quantité de Bendrofluméthiazide, à la même heure est ingérée mais après un breakfast standard.
- Des échantillons sanguins et urinaires sont prélevés régulièrement sur une période de vingt-quatre et quarante-huit heures, respectivement, afin d'évaluer plusieurs paramètres

pharmacocinétiques regroupés sous forme de tableaux :

TABLEAU IX RESULTATS DU DOSAGE PLASMATIQUE DANS DEUX CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES, APRES ADMINISTRATION DE 10 MG DE BENDROFLUMETHIAZIDE (N=8)

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC _{0-∞} ng/ml.h	½vie h	cl.extra rénale ml/mn	cl.rénale ml/mn
A jeun	77	2,1	470	2,7	330	100
Après repas	77	1,9	524	5,6	100	70

TABLEAU X RESULTATS DU DOSAGE URINAIRE DANS LES CONDITIONS CITEES PRECEDEMMENT (N=8)

	Quantité de Bendrofluméthiazide retrouvée dans les urines
A jeun	2,95 mg
Après repas	3,09 mg

Conclusions :

♦ les Cmax sont identiques que le médicament soit pris à jeun ou après un repas.

♦ La vitesse d'absorption (Tmax) du Bendrofluméthiazide est très légèrement accélérée par la prise de nourriture mais les Tmax ne sont pas significativement différents de ceux des sujets à jeun.

♦ A en juger les aires sous la courbe (ASC) et les dosages urinaires, similaires dans les deux conditions, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de différence significative de la biodisponibilité de ce médicament imputable à l'alimentation.

Les laboratoires Léo préconisent de prendre les comprimés de préférence au cours du petit déjeuner ou du déjeuner malgré l'absence d'influence de la nourriture sur la biodisponibilité du médicament (Vidal). Cette recommandation a pour but d'éviter les troubles digestifs possibles avec cette molécule.

3) L'Hydrochlorothiazide est associé à un bêta-bloquant et à un diurétique épargnant de K^+ .

Peu d'associations médicamenteuses ont fait l'objet d'une étude intéressant notre sujet.

Woollard (110) en 1984 a recherché si l'efficacité et la tolérance du

MODUCREN* comprimés à :

- 25 mg d'Hydrochlorothiazide
- 2,5 mg d'Amiloride
- 10 mg de Timolol

sont affectées par la prise d'un repas simultané.

Pour apprécier l'efficacité, les pressions sanguines et les battements cardiaques ont été enregistrés chez 663 patients hypertendus.

TABLEAU XI COMPARAISON DES PRESSIONS SANGUINES ET FREQUENCES CARDIAQUES APRES ADMINISTRATION DE MODUCREN* CHEZ 663 SUJETS HYPERTENDUS (N=663)

(en mm Hg)	Pression systolique		Pression diastolique		Battements cardiaques	
	Avant*	Après*	Avant*	Après*	Avant*	Après*
A jeun	177	147	105	88	79	69
Après repas	176	146	106	88	79	69

Conclusions :

♦ Il y a une réduction des pressions sanguines et des battements cardiaques dans les deux groupes sur plus de la moitié des patients contrôlés au bout de deux semaines et sur plus de 80 % à la fin de l'étude.

♦ Quant aux effets secondaires ils ont été réduits de 28 % à 6 % pour les sujets à jeun et de 34 % à 11 % pour les sujets ayant pris un repas.

♦ Il n'y a donc pas de possibilité de suggérer que le moment de prise de nourriture par rapport à la drogue ait un effet sur l'efficacité ou la tolérance du médicament.

II. 1.2. LES BETA-BLOQUANTS

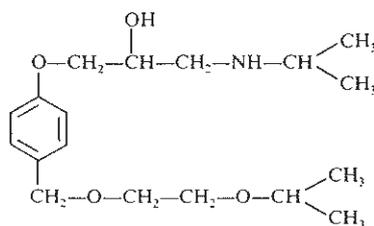
Nous avons vu d'une manière générale que les bêta-bloquants à faible effet de premier passage hépatique ont une

* Avant et Après prise du comprimé

résorption diminuée ou non modifiée par la prise de nourriture.

Les bêta-bloquants concernés sont les suivants :

1) Le Bisoprolol (D.C.I.) prescrit sous le nom SOPROL* comprimés sécables à 10 mg



Dans le cadre du traitement de l'hypertension artérielle, il est capital de rechercher de nouvelles molécules qui puissent apporter une amélioration de l'efficacité antihypertensive sans augmentation du risque iatrogène.

Le Bisoprolol, présente un intérêt dans l'hypertension grâce à ses caractéristiques suivantes qui sont :

- Une cinétique linéaire indépendante de la dose.
- Une demi-vie d'élimination stable
- Une biodisponibilité très importante (absorption digestive > 90 %) et non variable (faible effet de premier passage hépatique < 15 %).

Léopold (56) en 1986, confirma après administration orale de 10 mg de SOPROL*, l'absence d'une influence quelcon-

que de la nourriture sur la biodisponibilité de cette molécule.

TABLEAU XII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES OBTENUS CHEZ LES SUJETS SAINS APRES ADMINISTRATION ORALE DE BISOPROLOL 10 MG A JEUN ET APRES UN REPAS (N=6)

Paramètres	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC _{0-∞} ng/ml.h	T _{1/2} h	U _{0-48h} % de la dose
A jeun	32 ± 1	2,3 ± 0,4	492 ± 24	9,6 ± 0,4	48 ± 4
Après repas	35 ± 4	2,5 ± 0,4	556 ± 43	10,3 ± 0,7	46 ± 2

En conséquence, le Bisoprolol sera pris, de préférence le matin, pendant ou en dehors du petit déjeuner.

2) D'autres molécules comme :

- le Timolol (D.C.I.) TIMACOR* comprimés à 10 mg
- le Bétaxolol (D.C.I.) KERLONE 20 mg* comprimés
- le Nadolol (D.C.I.) CORGARD 80 mg* comprimés
- le Tertalotol (D.C.I.) ARTEX 5 mg* comprimés

(Saulnier (90)) voient leur biodisponibilité inchangée par l'alimentation et seront pris à n'importe quel moment de la journée. Cependant, les laboratoires recommandent une prise matinale pour ARTEX*.

L'Oxprénolol, substance lipophile appartient à la catégorie des béta-bloquants ayant un effet de premier passage hépatique important.

Néanmoins d'après deux études (contre-disant les conclusions de Saulnier), cette molécule ne semble pas avoir

comme nous pourrions nous y attendre, une augmentation de la biodisponibilité lorsqu'elle est ingérée avec un repas.

3) L'oxprénolol (D.C.I.) : commercialisé seul ou en association.

- Seul : TRASICOR* comprimés à 80 mg

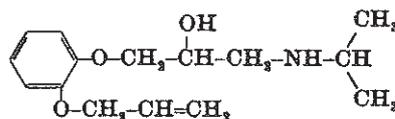
TRASICOR retard* comprimés à 160 mg

- Associé avec un diurétique :

TRASITENSINE* comprimés à 160 mg d'Oxprénolol et 20 mg de Chlortalidone

- Associé avec un vasodilatateur :

TRASIPRESSOL* comprimés à 80 mg d'Oxprénolol et 25 mg de Dihydralazine.



John (46) en 1985, décrit le comportement pharmacocinétique de l'Oxprénolol à libération rapide et retardée, chaque forme étant prise oralement, à jeun puis après un repas.

TABLEAU XIII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES POUR LES COMPRI-
MES A LIBERATION RAPIDE ET RETARDEE DE L'OX-
PRENOLOL DANS LES CONDITIONS DE JEUNE ET POST
PRANDIAL.

	comp. à libération rapide		comp. à libération prolongée	
	A jeun	Après repas	A jeun	Après
C max (ng/ml)	996 ± 192	1071 ± 123	258 ± 58	199 ± 42
T max (h)	1 ± 0	1,7 ± 0,8	5,5 ± 1,4	4,7 ± 0,4
ASC _{0-∞} (ng.ml ⁻¹ .h)	3360 ± 602	3939 ± 639	3036 ± 624	2760 ± 731
T _½ (h)	1,78 ± 0,16	1,80 ± 0,17		

♦ Les Cmax et la biodisponibilité de l'Oxprénolol ne varient pas avec l'alimentation. Ces résultats sont confirmés par une étude encore plus récente (1987) réalisée par Gobdillon (37).

♦ Par contre, John (46) constate un retard dans l'absorption du comprimé à libération immédiate en cas de prise de nourriture. Gobdillon note au contraire que l'Oxprénolol est résorbé plus rapidement (Tmax 2 heures au lieu de 2,5 heures). Dans ce cas, cela entraîne une apparition plus rapide du médicament dans le plasma (Cf courbes suivantes).

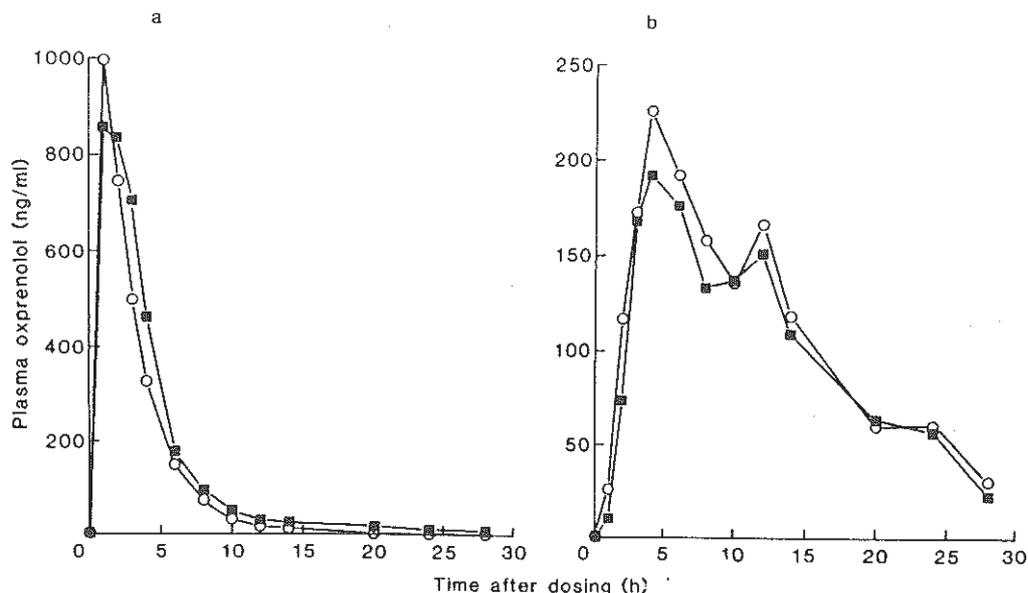


FIGURE 9 TENEUR MOYENNE D'OXPRENOLOL DANS LE PLASMA PAR RAPPORT AU TEMPS APRES ADMINISTRATION ORALE : EN CONDITION DE JEUNE (O—O) ET DE NON JEUNE (.-.-) : (46)
A : D'UN COMPRIME A LIBERATION RAPIDE A 160 MG
B : D'UN COMPRIME RETARD

Pour expliquer ces résultats surprenants, John (46) a émis l'hypothèse que son petit déjeuner ne contenait pas assez de protéines. Cela ne semble pas une explication satisfaisante puisque de nombreux auteurs ont retrouvé les mêmes résultats avec différents régimes.

Ces résultats différents des autres bêta-bloquants à haut effet de premier passage hépatique peuvent être dus à un métabolisme différent. L'Oxprenolol est essentiellement éliminé sous forme de glucuronide contrairement aux Métoprolol, Propranolol. Or la glucuronoconjugaison a lieu aussi bien dans l'intestin que dans le foie (John (46)).

Il se peut que dans ce cas, elle soit plus importante dans la paroi intestinale ce qui expliquerait la diminution de l'effet alimentaire sur l'élimination présystémique.

L'influence modeste de l'alimentation sur l'absorption d'Oxprénolol indique qu'aucune instruction spéciale n'est requise concernant l'administration de ce médicament par rapport aux repas.

Toutefois comme pour le Métoprolol, son effet antihypertenseur est meilleure en cours de journée qu'en période matinale ou nocturne.

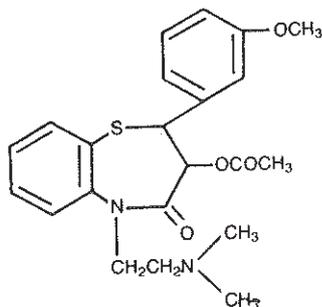
II. 1.3. LES INHIBITEURS CALCIQUES

1) Le Dilthiazem (D.C.I.)

L'introduction de cet inhibiteur calcique dans le traitement de l'hypertension artérielle constitue une nouvelle étape dans la prise en charge des patients hypertendus.

Une nouvelle formulation du Dilthiazem, sous forme de gélules à libération immédiate et prolongée permet une administration en une prise quotidienne unique.

Il s'agit du TILDIEM LP 300 mg*.



L'effet de la prise alimentaire sur le profil de l'absorption de TILDIEM LP 300 mg* a été recherché au cours

de deux études : l'une après une prise matinale, l'autre après une prise vespérale.

Il faut préciser que le profil d'absorption de TILDIEM LP 300 mg* ne peut être caractérisé par les paramètres classiques que sont le Tmax et la Cmax, mais par un plateau de concentrations plasmatiques entre deux prises consécutives.

De même le C_{24} , c'est-à-dire la concentration qui reste au bout de vingt-quatre heures après l'absorption correspond au C_{minimal} .

Effet de la nourriture sur la prise du matin

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

TABLEAU XIV PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES MOYENS OBTENUS CHEZ DOUZE SUJETS VOLONTAIRES SAINS JEUNES APRES ADMINISTRATION ORALE UNIQUE DE TILDIEM LP 300 MG* A JEUN ET AU COURS D'UN REPAS, LE MATIN.

Séquence	Cmax (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	ASC (h.ng/ml)
A jeun	100 ± 13	53 ± 6	2130 ± 211
Repas	122 ± 13	52 ± 4	2212 ± 179

La prise alimentaire semble augmenter la concentration plasmatique maximale en diminuant son délai d'apparition.

Cependant les valeurs des aires sous la courbe ne sont pas significativement différentes entre les deux études ; la

biodisponibilité ne varie pas. Elle est environ de $35 \pm 5 \%$ en raison de l'important effet de premier passage hépatique

Au bout de vingt-quatre heures les concentrations minimales sont identiques.

Effets de la nourriture sur la prise vespérale

Ils sont illustrés au moyen d'une figure qui met en évidence l'absence de différence significative des valeurs de l'aire sous la courbe et de Cmax en conditions de jeune et post prandiale.

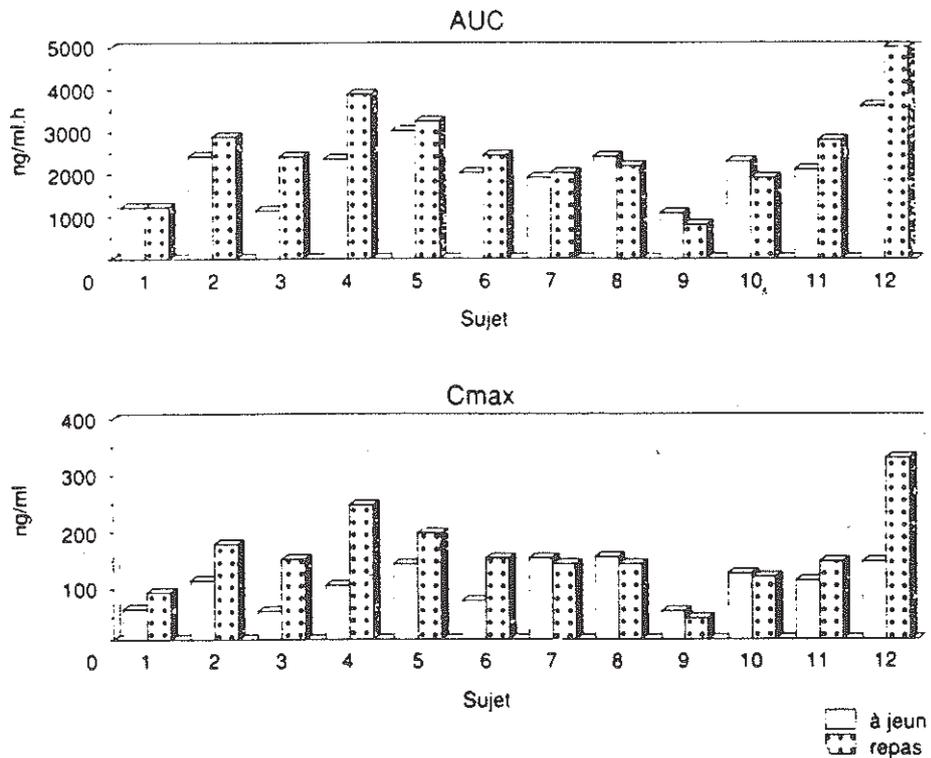


FIGURE 10

VALEURS INDIVIDUELLES DES AIRES SOUS LA COURBE ET DES CONCENTRATIONS MAXIMALES DU DILTIAZEM OBSERVEES CHEZ DOUZE SUJETS VOLONTAIRES SAINS APRES ADMINISTRATION ORALE UNIQUE DE TILDIEM LP 300 MG*, LE SOIR A 20 HEURES, A JEUN OU AU COURS DU REPAS.

Nous pouvons conclure que la prise alimentaire ne modifie pas significativement la cinétique du TILDIEM LP 300 mg*. Nous pouvons seulement observer une tendance à une absorption plus rapide et plus importante chez certains sujets aux premières heures suivant l'administration, lorsque celle-ci a lieu avec le repas.

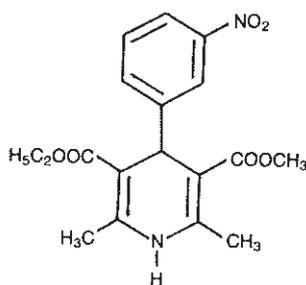
Le malade prendra comme le précise les laboratoires Synthe Labo, une gélule avant ou après les repas. L'heure de prise au cours de la journée est indifférente, l'effet antihypertenseur étant stable tout au long de la journée. Cependant elle doit rester constante chez un même patient.

2) La Nitrendipine (D.C.I.)

La Nitrendipine est représentée et commercialisée en France depuis 1989 par deux laboratoires :

Laboratoires Bayer : BAYPRESS* comprimés à 5 mg et 10 mg.

Laboratoires Spécia : NIDREL* comprimés à 10 mg et 20 mg.



La Nitrendipine est résorbée à plus de 87 % mais elle subit un important effet de premier passage hépatique. Sa biodisponibilité est donc seulement de 5 à 40 % (moyenne 20 %) cela variant selon les individus.

Cependant, l'action antihypertensive de la Nitrendipine selon Aronoff est beaucoup plus corrélée à son effet au niveau des récepteurs calciques qu'à la concentration plasmatique retrouvée. Cette hypothèse est corroborée par le fait qu'une baisse tensionnelle est encore enregistrée alors que les méthodes de dosage ne mettent plus en évidence de concentration plasmatique de Nitrendipine.

En 1987 Lobo et son équipe (60) ont réalisé une expérience visant à mettre en évidence l'effet de la nourriture sur la Nitrendipine, tout en sachant bien que les concentrations plasmatiques varient considérablement pour un même sujet et des sujets différents. Ils sont donc obligés de prendre en considération ces résultats avant de conclure à une quelconque influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de la molécule.

Huit volontaires sains reçoivent une dose de 20 mg de Nitrendipine à jeun ou après un repas. Les constantes pharmacocinétiques relatives aux deux expériences sont reportées dans le tableau suivant :

TABLEAU XV PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE NITRENDIPINE APRES UNE PRISE UNIQUE DE 20 MG DE NITRENDIPINE A JEUN ET APRES UN REPAS (N=8).

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC ng.ml ⁻¹ .h	T $\frac{1}{2}$ h
A jeun	8,6	2,1	33,9	13
Après repas	8,9	2,7	37,3	9

♦ Les Cmax ne sont pas significativement différentes.

♦ Les processus d'absorption apparaissent légèrement retardés lorsque la Nitrendipine est prise après le repas mais cette variation n'est pas significative.

♦ La similitude entre les deux courbes est visible sur la figure 11. La biodisponibilité pourrait nous apparaître un peu plus importante lorsque le comprimé est pris avec le repas ; cela parce que l'absorption se fait sur un temps plus long.

♦ Cependant la biodisponibilité reflétée par les valeurs de l'aire sous la courbe montre l'inverse. Ainsi, la quantité résorbée n'est pas modifiée de manière significative par la prise de nourriture (Cf figure 11).

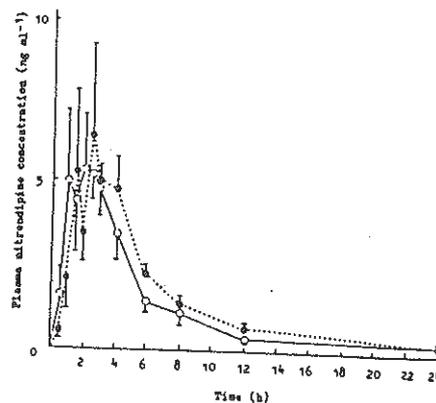


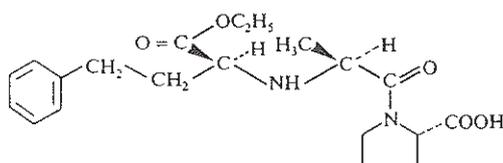
FIGURE 11 TENEURS PLASMATIQUES MOYENNES EN NITRENDIPINE APRES ADMINISTRATION A DES SUJETS A JEUN (○) ET NON A JEUN (●).

Les comprimés de Nitrendipine peuvent donc être pris en dehors ou pendant les repas, ce facteur ne modifiant pas la biodisponibilité du médicament qui est de l'ordre de 10 à 30 %.

II. 1.4. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

L'Enalapril et le Lisinopril font partie du groupe des inhibiteurs d'enzyme de conversion dépourvus du radical sulfhydryle dans leur structure chimique.

Le premier est administré sous forme de maléate d'Enalapril et subit rapidement une hydrolyse hépatique pour donner l'enalaprilate ou l'acide énaliprilinique, métabolite dont l'activité est supérieure à la prodrogue.



Enalapril

Spécialités à base de maléate d'Enalapril :

RENITEC 5 mg* (comprimés)

RENITEC 20 mg* (comprimés)

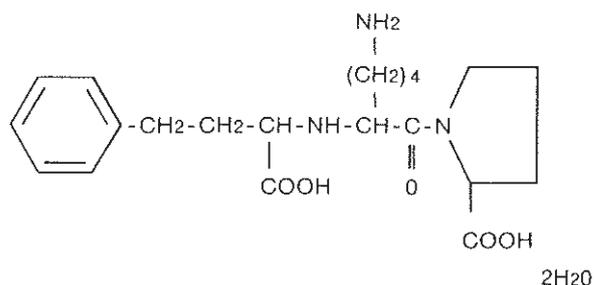
Le Lisinopril (D.C.I.), n'a par contre pas besoin de biotransformation hépatique pour être actif et sa durée d'action est plus longue.

Il a pour noms commerciaux :

ZESTRIL* comprimés à 5 et 20 mg

PRINIVIL* comprimés à 5 et 20 mg

LISINOPRIL



Pour que l'activité thérapeutique de cette classe médicamenteuse soit complète, il faut qu'il y ait une inhibition maximale de l'enzyme de conversion. Celle-ci est en rapport direct avec les teneurs du médicament dans le sang et peut donc être amoindrie si l'absorption du médicament est diminuée. D'où l'importance des études cherchant à connaître les facteurs néfastes sur la biodisponibilité.

Swanson (97) en 1984 et Mojaverian (70) en 1986 ont suivi le même protocole pour étudier l'influence de l'alimentation sur les caractères pharmacocinétiques de l'Enalapril et du Lisinopril.

Swanson (97) obtient les résultats suivants pour l'Enalapril :

TABLEAU XVI PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES SANGUINS CONCERNANT LES TAUX D'ENALAPRIL (N=12)

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC ₀₋₂₄ ng.h/ml	ASC _{0-traces} ng.h/ml
A jeun expérience 1	154 ± 39	3,3 ± 0,5	1209 ± 203	1304 ± 240
Après repas expérience 2	147 ± 36	3,4 ± 0,5	1173 ± 212	1262 ± 220
	NS	NS	NS	NS

TABLEAU XVII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES URINAIRES CONCERNANT LES TAUX D'ENALAPRIL (N=12)

	% D.E.	% D.T.	Rapport DE/DT
A jeun	30,5 ± 7,5	53,1 ± 10,1	0,58
Après repas	31,6 ± 8,8	57,6 ± 12,4	0,54

D.E. : % de dose d'Enalaprilate recueillie sur une période de quarante-huit heures

D.T. : % de drogue totale recueillie par rapport à la drogue administrée sur une période de quarante-huit heures.

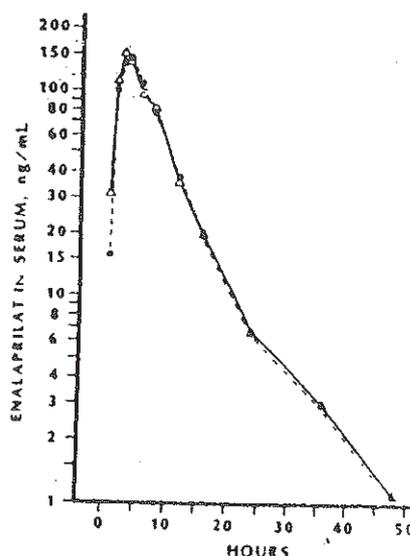


FIGURE 12 CONCENTRATIONS SÉRIQUES EN ENALAPRIL APRES ADMINISTRATION DE 40 MG A DOUZE SUJETS A JEUN (●) ET NON A JEUN (Δ) (N=12).

Mojavérian (70) publie les résultats suivants pour le Lisinopril :

TABLEAU XVIII MOYENNE DES PARAMETRES SERIQUES ET URINAIRES DU LISINOPRIL APRES ADMINISTRATION DE CELUI-CI CHEZ DES SUJETS A JEUN ET NON A JEUN (N=18)

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC _{0->120} ng.h/ml	Dosage urinaire sur 5 jours en mg
A jeun expérience1	86 ± 48	6,2 ± 1,1	1231 ± 620	5,31 ± 3
Après repas expérience2	69 ± 19	6,8 ± 1	1029 ± 254	5,1 ± 2
P	NS	NS	NS	NS

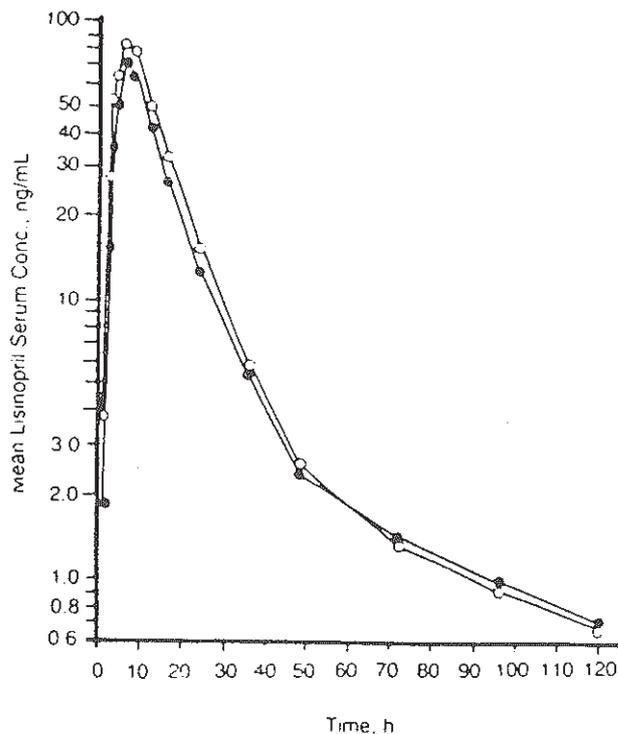


FIGURE 13 CONCENTRATIONS SERIQUES EN LISINOPRIL EN FONCTION DU TEMPS (N=18) (● SUJET A JEUN, ○ SUJET NON A JEUN).

Beermann (10) confirme ces résultats dans une étude un peu plus récente (1988).

Nous pouvons conclure que pour les deux médicaments, malgré les conditions diététiques différentes :

♦ Aucune différence statistique n'a été observée pour les Cmax.

♦ Les vitesses de pénétration sont pratiquement identiques.

♦ L'évolution des courbes de concentrations plasmatiques sont quasiment superposables. La biodisponibilité de ces inhibiteurs d'enzyme de conversion est la même.

♦ L'alimentation ne joue aucun rôle sur le métabolisme de la drogue puisque la restitution urinaire des drogues est identique dans les deux expériences.

♦ Quant à l'effet thérapeutique recherché, il n'y a là encore aucune modification entre les deux expériences : les valeurs des pressions diastoliques sont réduites de façon importante, et ce de la même manière (c'est-à-dire au même moment, pendant le même temps).

Il a été démontré que des concentrations respectivement équivalentes à 14 ng/ml pour l'Enalapril et 10 ng/l pour le Lisinopril sont nécessaires pour inhiber l'enzyme de conversion.

Dans les deux études, les concentrations plasmatiques sont maintenues bien au-dessus que le sujet soit à jeun ou non, ce qui explique que l'action soit identique.

RENITEC*, PRINIVIL* ET ZESTRIL* peuvent être pris avant, pendant ou après le repas, la résorption et l'effet thérapeutique n'étant pas influencés par l'alimentation.

II. 2. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR VITESSE DE RESORPTION RALENTIE PAR L'ALIMENTATION

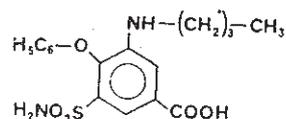
II. 2.1. LES DIURETIQUES

- Bumétanide (D.C.I.)

Ce diurétique agit au niveau de l'anse de Henlé. La spécialité qui le représente existe sous formes de comprimés à deux dosages :

BURINEX 1 mg* (Lab. Léo)

BURINEX 5 mg*



La seule étude publiée en rapport avec le sujet est celle de Homeida (41) et date de 1976.

Elle avait pour but d'établir si la nourriture pouvait modifier l'effet du médicament, c'est-à-dire la diurèse qu'il provoque.

Pour cela il étudia les paramètres suivants :

- La diurèse résultante qui est déterminée en soustrayant la moyenne des mictions par heure pendant les jours de contrôle où il n'y a pas de diurétique pris à la moyenne des mictions par heure après la prise de Bumétanide.

- La natriurèse

On constate alors :

♦ qu'il n'existe pas de différence sur les six heures d'observation entre les volumes de diurèse obtenus à jeun et en post prandial.

♦ mais par contre qu'il y a une modification du mode de réponse. En effet, si l'on segmente la durée de la diurèse totale en tranches horaires, nous pouvons voir que :

* pendant la première heure, le volume d'urine émis est de manière significative beaucoup plus important dans le cas de la prise du comprimé de Bumétanide avant le repas.

* la diurèse est beaucoup plus courte en cas de prise là encore du Bumétanide à jeun. Elle est terminée dans les trois heures alors que lorsque la dose est administrée après le repas, la production d'urine devient importante pendant les quatrième et cinquième heures.

Ainsi normalement lorsque le comprimé est pris à jeun, le volume d'urine émis pendant cette période est de 104 ml ; il augmente de 418 ml si le comprimé est pris après le repas.

Nous pouvons donc conclure que la diurèse est retardée en cas de prise orale du Bumétanide après un repas. On recommandera aux malades qui prennent le Bumétanide le soir, d'ingérer le comprimé avant le repas de manière à exploiter davantage sa courte durée d'action. La diurèse aura lieu avant l'heure du coucher, permettant une nuit non agitée.

II. 2.2. LES BETA-BLOQUANTS

- Le Lévocabutolol (D.C.I.)

C'est le bêta-bloquant le plus lipophile. Il est actif seulement sous la forme levogyre.

La posologie recommandée de la BETAPRESSINE* est de un comprimé à 40 mg par jour en une prise.

Les dosages plasmatiques de cette substance réalisés par Sharma (91) en 1980, sont reportés dans le tableau suivant :

TABLEAU XIX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES APRES ADMINISTRATION DE PENBUTOLOL (N=6)

	Cmax µg/ml	Tmax h	ASC _{0->24} µg.h/ml	T _½ h
A jeun	0,84 ± 0,118	1 ± 0,18	3,2693 ± 0,4869	1,55 ± 0,25
Post - prandial	0,62 ± 0,254	2,25 ± 0,38	3,3619 ± 0,5435	2,58 ± 0,59
P		p < 0,05		

♦ L'administration de nourriture simultanée à la prise du médicament n'affecte pas de façon significative les Cmax, ASC et demi-vie.

♦ Cependant, les taux sériques sont significativement plus élevés pendant les deux heures suivant la prise de la capsule à jeun (Cf figure 14).

♦ La nourriture a une influence sur le Tmax du Penbutolol ; elle provoque un retard de sa résorption.

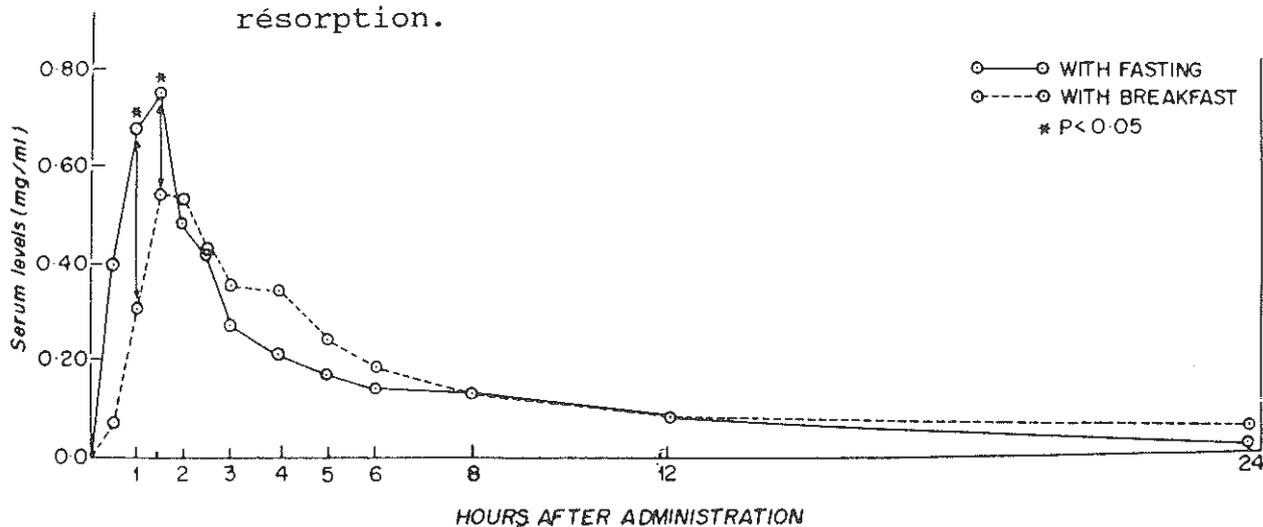


FIGURE 14 TENEURS SERIQUES MOYENNES DU PENBUTOLOL CHEZ DES SUJETS A JEUN ET NON A JEUN (N=6)

Le Lévo-penbutolol est une base faible, mieux résorbée dans l'intestin grêle ($\approx 90\%$) que dans l'estomac. La nourriture a pu retarder la vidange gastrique ce qui expliquerait la diminution de la vitesse de résorption (Sharma (91)).

Ce médicament, n'ayant pas sa biodisponibilité modifiée par la nourriture, sera pris en dehors ou pendant les repas. Sa prise après 18 heures est déconseillée ; il peut entraîner des troubles de sommeil du fait de sa liposolubilité et par suite de sa pénétration cérébrale ((Saulnier (90)).

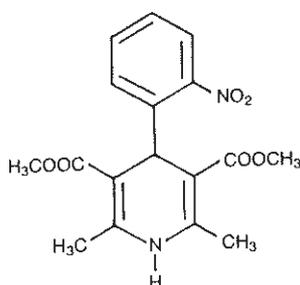
II. 2.3. LES INHIBITEURS CALCIQUES

1) La Nifédipine (D.C.I.)

C'est un dérivé de la dihydro-1-4-pyridine. Il faut noter que la présence d'un groupement nitré en ortho du radical joue un rôle important dans la puissance pharmaco-

logique du produit. La Nifédipine présente par rapport aux autres inhibiteurs calciques une grande spécificité d'action sur les cellules contractiles du coeur mais ne modifie pas la conduction auriculo ventriculaire contrairement au Vérapamil.

Les effets inotrope (-) et chronotrope (-) sont pratiquement absents aux doses thérapeutiques ce qui autorise l'association de la Nifédipine avec les bêta-bloquants (Courtois (20)).



Spécialités pharmaceutiques :

ADALATE* capsules 10 mg

ADALATE 20 mg LP* comprimés

en association avec 50 mg d'Aténolol :

TENORDATE* capsules à 20 mg de Nifédipine

BETA ADALATE *

L'exemple de la Nifédipine est intéressant dans la mesure où l'influence de l'alimentation sur la résorption de la substance pourrait être mise à profit pour un meilleur emploi thérapeutique.

Challenor (17) et Reitberg (80) ont montré que le temps nécessaire pour que la teneur plasmatique en Nifédipine soit maximale, a été significativement allongé lorsque la capsule est prise après le repas. Dans ces mêmes conditions, la teneur maximale plasmatique a été réduite de 47 %.

Cependant les aires sous la courbe et les demi-vies d'élimination n'ont pas été différentes (Cf tableau XX).

TABLEAU XX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES PLASMATIQUES DE LA NIFEDIPINE ET DE SON METABOLITE AVANT ET APRES UN REPAS STANDARD (N=8) (CHALLENGOR (17))

		Cmax ng/ml	Tmax h	ASC ₀₋₂₄ ng.ml ⁻¹ .h	T _{1/2} h
Nifédipine	A jeun	0,8 ± 0,8	81,5 ± 40,6	178 ± 43	3 ± 0,9
Nifédipine	Après repas	2,4 ± 1,2	38 ± 23,6	162 ± 60	3,5 ± 1,3
		p < 0,01		p < 0,05	
Nitropyri- dine	A jeun	0,9 ± 0,7	38,3 ± 20,4	87 ± 39	2,5 ± 0,8
Nitropyri- dine	Après repas	2,3 ± 1,2	19,8 ± 12,2	76 ± 31	2,6 ± 1
		p < 0,05			

Reitberg (80) a approfondi un peu plus l'étude en recherchant si la valeur du repas a une influence particulière. Il montre alors que le Tmax a été significativement plus long après un repas pauvre en graisses (mais riche en glucides) qu'après un repas riche en graisses ou qu'un état de jeûne (p < 0,02) :

♦ Il y a donc un ralentissement de résorption.

♦ Des différences significatives ont été rapportées au niveau des concentrations plasmatiques ; en particulier que le repas pauvre en graisses provoque une diminution des teneurs en Nifédipine dans les quinze à soixante premières minutes. Les teneurs rede-

viennent normales de une à six heures puis plus importantes de la sixième à la huitième heure.

TABLEAU XXI MOYENNE DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE QUINZE SUJETS PRENANT 10 MG DE NIFEDIPINE PAR VOIE ORALE DANS TROIS CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES (N=15) (REITBERG (80)).

Paramètres	A jeun	Régime riche en graisse	Régime pauvre en graisse	
C _{max} (ng/ml)	78,9 ± 42	58,7 ± 31,3 p < 0,05	42,2 ± 22,4 p < 0,01	
T _{max} (h)	0,97 ± 0,94	1,07 ± 0,69 p < 0,05	1,89 ± 1,01 p < 0,01	
ASC _{0->8} (ng.h/ml)	136,4 ± 41,1	135,3 ± 49,6	122,5 ± 48,3	NS
ASC (ng.h/ml)	145,3 ± 48,3	148,6 ± 60,7	137,2 ± 54,3	NS
T _½ (h)	1,71 ± 0,59	2,01 ± 0,57	1,99 ± 0,47	NS

♦ Les aires sous la courbe extrapolées à l'infini permettent de conclure non pas à une résorption incomplète mais à une résorption retardée. (les aires sous la courbe étant similaires dans les conditions de jeûne et non jeûne) (Cf figure 15).

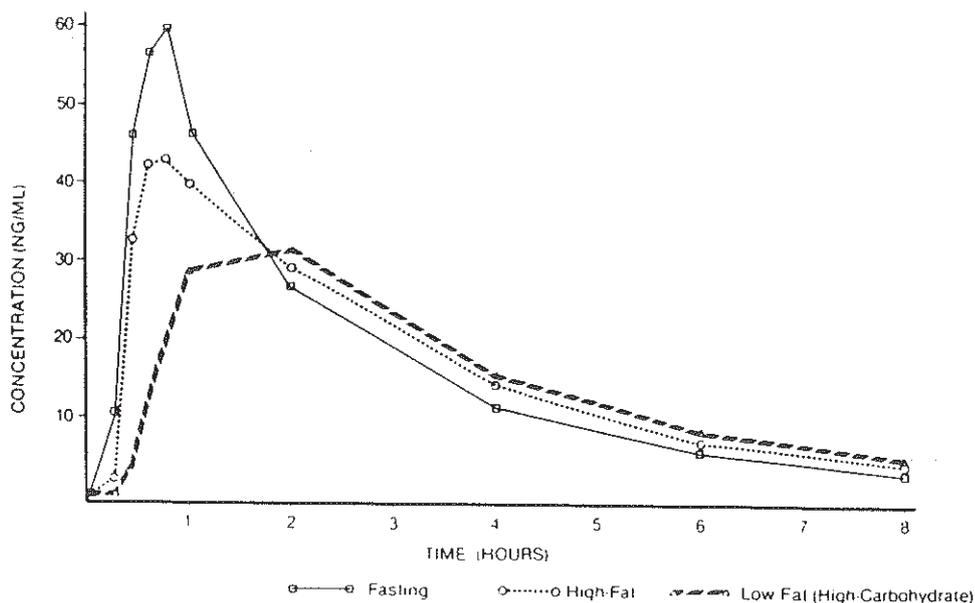


FIGURE 15

TENEUR MOYENNE DE NIFEDIPINE DANS LE PLASMA PAR RAPPORT AU TEMPS APRES ADMINISTRATION ORALE DE CAPSULES DE 10 MG DE NIFEDIPINE CHEZ QUINZE VOLONTAIRES NORMAUX DANS DES CONDITIONS DE JEUNE, APRES UN REPAS RICHE EN GRAISSES ET UN PAUVRE EN GRAISSES. (80).

Ceci semble être une approche logique pour expliquer le mécanisme en cause :

La Nifédipine en temps normal est complètement résorbée mais subit un important effet de premier passage hépatique (45 à 68 % de la biodisponibilité). Le premier métabolite formé par deshydrogénation est un analogue de la pyridine ; il s'agit de la Nitropyridine.

Le fait que la résorption soit retardée mais non diminuée suggère que c'est le processus de résorption mais non le phénomène d'extraction hépatique qui a été affecté par

la présence de nourriture (Reitberg (80)). Cela confirmerait les récents résultats de Melander et Liedholm(59) selon lesquels la nourriture n'altère pas la biodisponibilité des médicaments subissant des réactions autres que la conjugaison et l'acétylation.

Hirasawa (40) complète ces études en travaillant sur l'influence de l'alimentation sur l'activité antihypertensive. Il démontre alors que les effets thermodynamiques sont corrélés à la cinétique plasmatique :

♦ Chez les sujets à jeun on observe une très forte baisse de la pression artérielle et une tachycardie accentuée. Ces phénomènes à l'origine d'effets indésirables (maux de tête, hypotension) sont en rapport avec les fortes concentrations plasmatiques en Nifédipine que l'on relève pendant la première heure qui suit l'administration du médicament.

♦ Chez les sujets non à jeun, les variations observées sont considérablement atténuées dans les premières heures qui suivent l'ingestion du médicament.

En revanche quatre à six heures après la prise, la baisse de la pression sanguine est identique pour tous les individus (Cf figure 16).

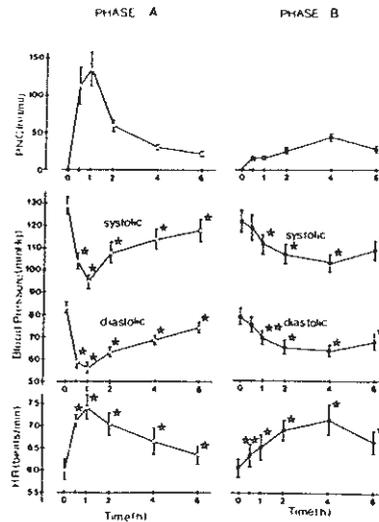


FIGURE 16 PRESSIONS SYSTOLIQUES, DIASTOLIQUES ET FRE-
QUENCE CARDIAQUE ENREGISTREES EN FONCTION DE
LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN NIFEDIPINE
(PNC) CHEZ DES SUJETS A JEUN (PHASE A) ET DES
SUJETS NON A JEUN (PHASE B).

Cette étude semblerait démontrer que l'administration de Nifédipine après les repas atténuerait les effets indésirables (en réduisant les effets vasodilatateurs) tout en maintenant une efficacité thérapeutique comparable à celle obtenue chez les sujets à jeun.

Le ralentissement de sa résorption par l'alimentation sera à exploiter avantageusement chez les patients se plaignant d'effets secondaires.

Depuis fin 1988, il existe sur le marché français le BETA-ADALATE* et le TENORDATE* qui sont une association de Nifédipine et d'Aténolol. Le mode d'action est complémentaire.

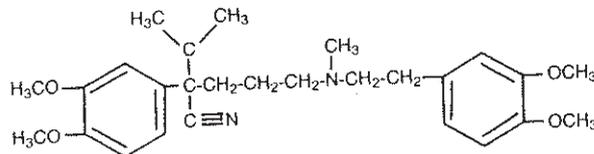
En effet, La Nifédipine diminue les résistances périphériques et l'Aténolol réduit le débit cardiaque et inhibe la libération de rénine.

L'absence d'interaction pharmacocinétique entre les deux molécules rend l'association licite. Les paramètres tels que le pic sérique, la biodisponibilité, la demi-vie d'élimination ne sont pas modifiés pour chacun des deux produits associés au sein de BETA-ADALATE* ou TENORDATE*.

Ces médicaments seront pris loin des repas d'autant plus que l'addition des propriétés pharmacologiques des deux composants permet d'atténuer l'incidence des effets indésirables de la Nifédipine.

2) Le Vérapamil (D.C.I.)

Son effet vasodilatateur est moins marqué que celui de la Nifédipine, alors que sa fonction inotrope négative se révèle être la plus importante des inhibiteurs calciques.



Les spécialités pharmaceutiques françaises ayant comme principe actif le Vérapamil existent sous forme de gélules ou de comprimés :

ISOPTINE 120* gélules à 120 mg
ISOPTINE LP 240* comprimés à 240 mg
ISOPTINE 40* comprimés à 40 mg
ARPAMYL LP 240* comprimés à 240 mg

Woodcock (109) en 1986 étudia l'influence d'un repas enrichi en protéines sur les paramètres pharmacocinétiques habituels du Vérapamil.

Cette molécule subit un effet de premier passage hépatique comme le Propranolol et, sa clairance est élevée.

Le repas engendre peu de variations si l'on compare les résultats des deux expériences :

TABLEAU XXII EFFET D'UN REPAS RICHE EN PROTEINES (22 % DE PROTEINES ; 27 % DE LIPIDES ; 51 % DE GLUCIDES) SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU VERAPAMIL ADMINISTRE ORALEMENT (N=9)

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC ₀₋₂₄ ng.h/ml	T _{1/2} h
A jeun	118 ± 82	1,6 ± 0,7	428 ± 201	4,5 ± 3,2
Après repas	77 ± 51	3,1 ± 0,8	445 ± 319	4,5 ± 3,9
P	NS	p<0,01	NS	NS

♦ Seul le Tmax a doublé, c'est-à-dire que les repas diminuent la vitesse de résorption du Vérapamil. Cela confirme les résultats de Melander (67) pour lesquels les médicaments subissant une déalkylation (dont le Vérapamil) ne voient pas leur métabolisme présystémique modifié par l'alimentation.

En conséquence, le Vérapamil sera pris en dehors ou pendant les repas ; cependant en cas de troubles gastro-intestinaux, il est conseillé de prendre le médicament au milieu des repas. Les effets cèdent le plus souvent (Vidal).

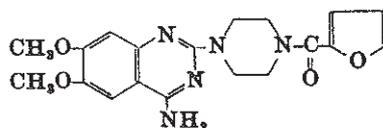
II. 2.4. LES VASODILATATEURS

- Prazosine (D.C.I.)

Dérivé chimique de la Quinazoline, la Prazosine est un alpha-1 bloquant très spécifique. Antagoniste de l'adrénaline, elle fait partie des principaux vasodilatateurs oraux.

Cette molécule est commercialisée en France par les laboratoires Pfizer sous deux formes dont une est une innovation galénique récente :

MINIPRESS 1 mg* comprimés sécables
5 mg* comprimés sécables
ALPRESS LP 2,5 mg* comprimés osmotiques
LP 5 mg* comprimés osmotiques



Des éléments de réponse concernant la possibilité d'une interaction alimentation-Prazosine sont donnés dans une étude datant de 1976 menée par Verbesselt (99).

La Prazosine est rapidement résorbée et atteint le pic de concentration plasmatique en 1 à 2 heures que les sujets soient à jeun ou non. Toutefois on observe que pendant la première demi-heure, la nourriture semble retarder la vitesse initiale de résorption ($0,05 < p < 0,1$). Cela est confirmé lorsque l'on compte les sujets ayant une concentration plasmatique supérieure à 10 ng/ml une demi-heure après la prise de la drogue.

Dans les conditions :

- de jeûne, 72 % des sujets ont des [] plasmatiques supérieures à 10 ng/ml.
- de non jeûne, 39 % des sujets ont des [] plasmatiques supérieures ou égales à 10 ng/ml.

♦ Les valeurs moyennes des concentrations plasmatiques ne sont pratiquement pas modifiées dans les trois conditions (jeûne, repas léger, repas copieux) : les courbes sont pratiquement superposables (Cf figure 17).

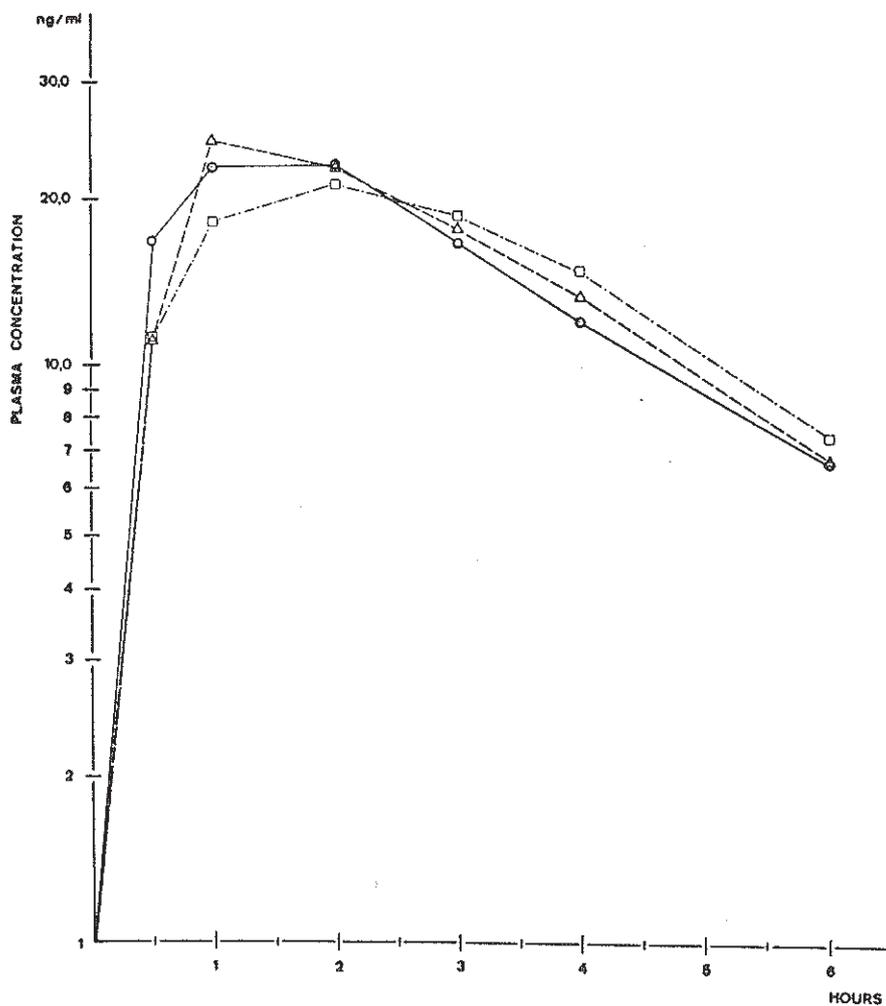


FIGURE 17

COURBE D'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE LA PRAZOSINE DANS TROIS CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES : PETIT DEJEUNER (-.-.-), REPAS COPIeux (- - -), A JEUN (—).

♦ Cela est d'ailleurs confirmé par les aires sous la courbe qui ne montrent pas de différence significative.

TABLEAU XXIII MOYENNE DES AIRES SOUS LA COURBE EN CM², DE LA PRAZOSINE DANS TROIS CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES (N=18)

	A jeun	Après un repas léger	Après un repas copieux
Moyenne des aires sous la courbe en cm ²	90,13	87,62	92,51

♦ La nourriture n'affecte pas la biodisponibilité de la Prazosine.

La deuxième partie de l'étude consistait à enregistrer les effets secondaires engendrés par la Prazosine. L'apparition des effets secondaires est plus importante lorsque la drogue est prise à jeun. Dans ce cas 50 % des sujets souffrent d'effets indésirables alors qu'ils sont seulement 17 % à en souffrir avec un repas copieux et 28 % lorsque le comprimé est administré avec le repas léger.

Néanmoins ces effets secondaires ont lieu essentiellement lors de la première prise du comprimé. Par exemple, la fréquence des malaises dans les conditions de jeûne est plus importante lors de la première prise : six des neuf sujets ont un malaise et ne sont plus que deux à la troisième prise.

Ces valeurs sont significativement différentes mais aucune explication n'a pu être donnée d'autant plus qu'une

corrélation entre les effets secondaires et les niveaux plasmatiques n'a jamais été trouvée. Ainsi, les hypotensions orthostatiques ne sont pas provoquées par des concentrations anormalement hautes de Prazosine.

En conclusion, nous pouvons admettre que ces résultats indiquent que la prise de nourriture simultanée à celle de Prazosine réduit la fréquence des effets secondaires.

Ceci ne semble pas être en relation avec une diminution de la biodisponibilité de la drogue consécutive à une prise de nourriture.

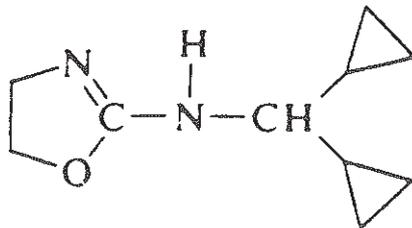
En conséquence, il semble judicieux de ne pas administrer le MINIPRESS* lorsque l'estomac est vide, tout au moins lors de la première prise.

De la même manière, la biodisponibilité d'ALPRESS LP* n'est pas influencée de façon significative par la nourriture.

II. 2.5. ANTIHYPERTENSEURS DIVERS

- La Rilménidine (D.C.I.)

C'est un nouvel antihypertenseur, ne s'apparentant à aucun autre produit connu. Cette molécule trouve son activité thérapeutique dans sa sélectivité pour des récepteurs nouvellement découverts. Ce sont des récepteurs aux imidazolines, de localisation bulbaire ou rénale qui ont pour ligand endogène l'endazoline. Cette substance est naturellement hypertensive :



HYPERIUM* comprimés à 1 mg est le premier antagoniste de l'endazoline.

Genissel (35) en 1988, a étudié l'influence de la nourriture sur la pharmacocinétique de la Rilménidine et obtient les résultats suivants :

TABLEAU XXIV PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA RILMÉNIDINE OBTENUS APRES ADMINISTRATION DE 1 MG CHEZ DOUZE SUJETS SAINS A JEUN PUIS NON A JEUN (N=12)

	Cmax ng/ml	Tmax h	ASC ng.ml ⁻¹ .h	T _{1/2} h
A jeun	2,8	1,68 ± 0,32	29,95 ± 1,75	8
Après repas	2,8	2,9 ± 0,32		6,5

♦ Si la concentration maximale ne varie pas en valeur, nous constatons cependant, qu'elle est atteinte dans un délai beaucoup plus bref lorsque le comprimé est pris à jeun.

La consommation d'aliments double le délai de résorption de la Rilménidine.

♦ Cependant, les autres paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés de manière significative par l'absorption d'un repas.

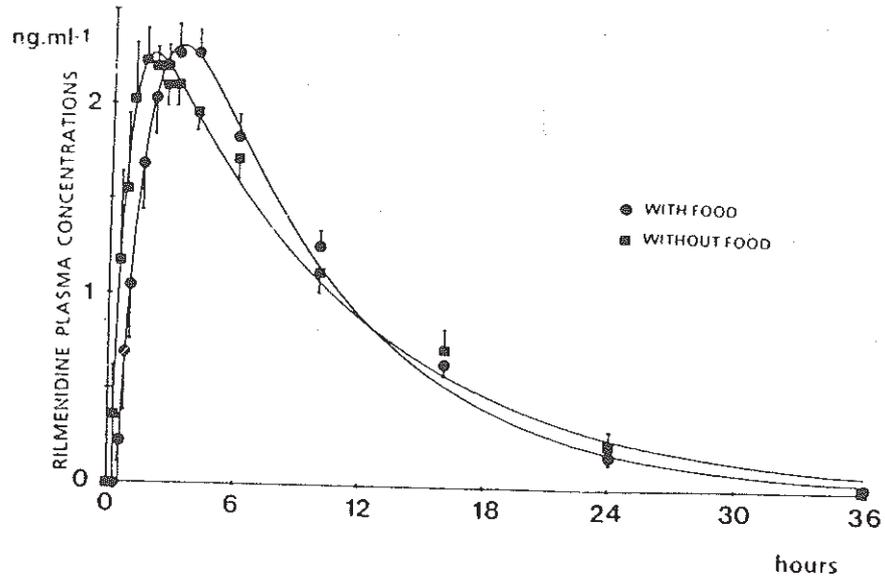


FIGURE 18 COURBES D'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE LA RILMENIDINE APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE DE 1 MG CHEZ DES SUJETS SAINS A JEUN ET NON A JEUN (N=12)

Nous pouvons conclure que si la résorption digestive de la Riménidine est ralentie par la prise alimentaire, il n'y a par contre aucune modification de la biodisponibilité. Nous pouvons donc seulement nous attendre à un retard de l'effet en cas de prise du comprimé après le repas.

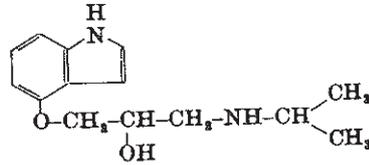
II. 3. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR VITESSE ET INTENSITE DE RESORPTION AUGMENTEES PAR L'ALIMENTATION

II. 3.1. LES BETA-BLOQUANTS

- Le Pindolol (D.C.I.)

Substance lipophile très bien résorbée dans le tractus gastro-intestinal (95 %), sa vitesse de résorption est

relativement rapide. Son extraction hépatique de premier passage reste modérée ($\approx 15\%$).



En général, il est donné 15 mg par jour de Pindolol dans le traitement de l'hypertension c'est-à-dire :

- 3 comprimés/jour de VISKEN* en prise unique ou non (comprimés à 5 mg)
- 1 comprimé/jour de VISKEN-QUINZE* (comprimés à 15mg)

Il existe également en association avec le Clopamide dans VISKALDIX* : comprimés à 10 mg de Pindolol + 5 mg de Clopamide (diurétique).

Kiger (52) en 1976, donne à onze sujets en bonne santé 5 mg de Pindolol dans les deux conditions habituelles afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques C_{max}, T_{max}, ASC.

TABLEAU XXV PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES MOYENS DE PINDOLOL APRES ADMINISTRATION DE 5 MG DE PINDOLOL (N=11)

	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	ASC (ng.ml ⁻¹ .h)
A jeun	15,9 ± 1,6	1,3 ± 0,2	98 ± 12
Après repas	22,5 ± 3,2	0,8 ± 0,1	113 ± 10
P	p < 0,001	p < 0,01	NS

♦ La comparaison des aires sous la courbe du Pindolol montre qu'il n'y a pas de différence significative dans sa résorption. D'ailleurs les courbes sont superposables.

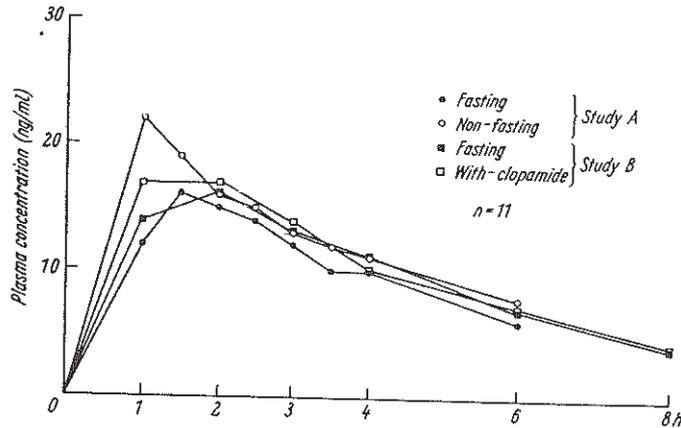


FIGURE 19 CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN FONCTION DU TEMPS DU PINDOLOL APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE DE 5 MG

♦ La nourriture augmente toutefois la vitesse de résorption et son intensité. Cependant comme la résorption du Pindolol est relativement rapide en temps habituel (demi-vie = 30 minutes), cette différence conduit seulement à un petit changement de la courbe plasmatique qui n'a semble-t-il aucune valeur clinique.

Le Pindolol sera pris en dehors ou pendant les repas (notamment s'il existe des troubles gastro-intestinaux chez la personne traitée). La meilleure tranche horaire se situe entre 8 heures et 18 heures car sa liposolubilité fait qu'il peut entraîner des insomnies.

Son effet antihypertenseur est atténué en périodes nocturne et matinale (Saulnier (90)).

**III. DIMINUTION DE LA BIODISPONIBILITE DE
CERTAINS ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION**

**III. 1. ANTIHYPERTENSEURS DONT SEULE LA BIODISPONIBILITE EST
DIMINUEE PAR L'ALIMENTATION**

III. 1.1. LES DIURETIQUES

- L'Amiloride - Hydrochlorothiazide (D.C.I.)

Le MODURETIC* dont la formule correspond à l'association sous forme de comprimés de 5 mg d'Hydrochlorothiazide et de 50 mg d'Amiloride a été l'objet d'une étude particulière réalisée par Williams (107) en 1987.

Les dosages portent sur les échantillons urinaires prélevés pendant soixante-douze heures et qui donnent les résultats suivants :

TABLEAU XXVI % D'HYDROCHLOROTHIAZIDE ET D'AMILORIDE DOSES DANS LES URINES DE 0-72 HEURES PAR RAPPORT A LA DOSE INITIALE.

	Hydrochlorothiazide	Amiloride
A jeun	59,1 ± 9,8	43,3 ± 8,7
Après un repas riche en graisses (44 g) et en calories (724 cal.)	61,8 ± 7,8	33 ± 9,7

♦ Les repas riches en graisses et en calories ne produisent pas de changement apparent pour la résorption de l'Hydrochlorothiazide mais donnent une réduction modérée (25 %) mais significative de celle de l'Amiloride.

♦ L'activité optimale du médicament est obtenue lorsque celui-ci est pris à distance des repas.

III. 1.2. LES INHIBITEURS CALCIQUES

- La Nicardipine (D.C.I.)

Son action s'exerce de façon prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. C'est un vasodilatateur puissant qui diminue les résistances périphériques totales et abaisse la pression artérielle.

Les Laboratoires Sandoz la commercialisent sous deux formes :

LOXEN 20 mg* comprimés sécables à 20 mg

LOXEN LP 50 mg* gélules à libération prolongée

Graham (38) en 1985 a mis en évidence une diminution de la vitesse de résorption et de la biodisponibilité lorsque la Nicardipine est donnée par voie orale avec un repas. Mais cette approche réalisée à l'aide de méthodes d'analyse habituelles ne permettait pas de connaître le mécanisme en cause, concernant la réduction de la biodisponibilité de la molécule.

Delchier (24) en 1988 a donc utilisé une méthode de perfusion.

Dans un premier temps il plaçait au-delà de la jonction duodénale un ballon qui était soit :

- gonflé, ce qui protégeait le segment jéjunal des sécrétions digestives (expérience A).
- non gonflé. Dans ce cas les sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires peuvent entrer dans le segment (expérience B).

Dans les deux cas, les sujets en bonne santé recevaient une solution saline isotonique.

Dans l'expérience C, le ballon était non gonflé et il était perfusé une solution nutritive.

Résultats : à l'inverse des expériences A et B où le segment d'une longueur de vingt-cinq centimètres permettait une résorption complète de la Nicardipine, on détectait d'importantes quantités de drogue au niveau distal du segment, dans l'expérience C.

Ainsi, lorsque la Nicardipine était perfusée avec des éléments nutritifs, la résorption était légèrement (bien que significativement) réduite (94 % au lieu de 100 %). Le reste était alors résorbé dans l'iléon. Par contre aucune différence significative n'a été trouvée par l'analyse de la variance des trois paramètres que sont le Tmax, Cmax et l'ASC.

Mécanisme en jeu : seuls vingt-cinq centimètres d'intestin permettent la résorption de cette drogue. Donc la faible diminution de résorption de la Nicardipine quand elle est administrée pendant le repas, ne résulte pas d'un phénomène intestinal. Elle est plutôt la conséquence d'une vidange gastrique plus lente pendant la phase digestive.

En conséquence la délivrance du principe actif vers les sites de résorption du segment duodéal s'échelonne sur une plus longue période que lorsque le comprimé est pris à jeun.

Par suite, la Nicardipine rejoint le foie par l'intermédiaire de la circulation porte avec une moins grande vitesse. Or comme nous l'avons déjà vu dans la première partie, l'effet de premier passage hépatique étant non linéaire, il y a une légère réduction de la biodisponibilité de la Nicardipine (le foie n'a pas ses capacités d'extraction saturées).

Par conséquent et théoriquement, pour obtenir une biodisponibilité maximale, nous conseillons de prendre la Nicardipine en dehors des repas.

III. 2. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR INTENSITE DE RESORPTION ET BIODISPONIBILITE DIMINUEES PAR L'ALIMENTATION

III. 2.1. LES DIURETIQUES

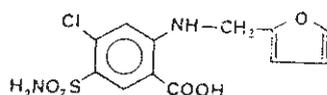
- Le Furosémide (D.C.I.)

Le Furosémide, de $pK_a = 3,8$ est l'un des rares médicaments à être résorbé au niveau gastrique. Cependant sa résorption rapide est incomplète en raison du peu de liposolubilité de la molécule. La biodisponibilité varie alors de 50 à 70 % (Giroud (36)).

En France, il est connu sous les noms de LASILIX^{*} et LOGIRENE^{*} qui existent :

en gélules : LASILIX RETARD^{*} à 60 mg
en comprimés : LASILIX FAIBLE^{*} à 20 mg
LASILIX^{*} à 40 mg

LOGIRENE* (une association de Furosemide à 40 mg et d'amiloride à 5 mg).



Des prélèvements sanguins et urinaires réalisés par Beermann (9) en 1986 à intervalles réguliers ont permis le dosage du Furosemide plasmatique et urinaire.

Les paramètres recherchés ont pour but de déterminer si la biodisponibilité et l'effet du Furosemide ont été modifiés par la prise de nourriture. On peut les regrouper sous forme de tableau.

TABLEAU XXVII PARAMETRES ETUDIES APRES ADMINISTRATION DE 40 MG DE FUROSEMIDE DANS TROIS CONDITIONS DIETIQUES DIFFERENTES (N=10)

	A jeun	Après un petit déjeuner léger copieux	
Cmax (ng/ml)	933 ± 272	423 ± 153 p < 0,001	356 ± 62
Tmax (h)	1,4	1,4	2,2
ASC _{0-∞} (ng.h/ml)	2174 ± 668	1219 ± 40 p < 0,01	1169 ± 313
QF inchangée (mg)	11,4 ± 2,5	8,4 ± 1,4 p < 0,01	8,8 ± 1,8
Diurèse : temps (h) moyenne/24h (ml)	3 2668 ± 691	3 2270 ± 397 p < 0,05	

QF : quantité de Furosemide

♦ Dans cette étude, la nourriture a réduit le Cmax mais n'a pas eu d'influence sur la vitesse de résorption ($T_{max} = 1,4$ h).

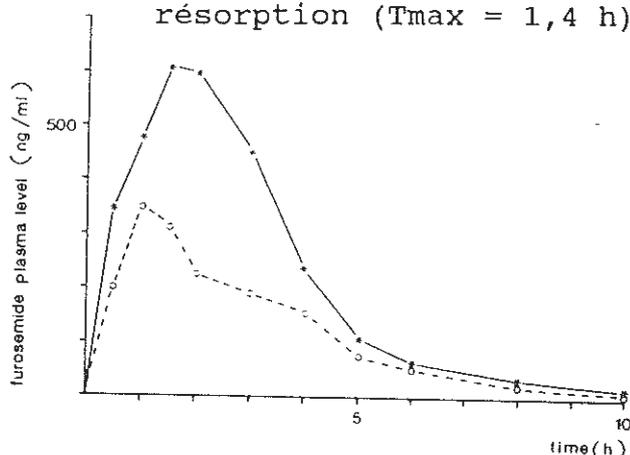


FIGURE 20 CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU FUROSEMIDE APRES ADMINISTRATION D'UNE DOSE ORALE DE 40 MG AVEC (---) OU SANS (—) NOURRITURE.

♦ Les concentrations plasmatiques sont plus basses après le repas qu'après un jeûne durant les quatre premières heures (Cf figure 20).

♦ La quantité de Furosémidé résorbé est modifiée par la prise de nourriture. Il y a une diminution de 30 % environ de la biodisponibilité sanguine, ce qui est significatif ($p < 0,01$).

Le mécanisme est encore inconnu. Avec cette étude on peut cependant préciser que la diminution de la biodisponibilité n'est pas due à la prolongation du temps de vidange gastrique résultant de la prise d'un repas plus copieux ($T_{max} = 2,2$ heures avec le repas copieux au lieu de 1,4 heures avec le repas léger). En effet dans les deux cas on observe la même réduction de la biodisponibilité (356 et 423 ng/ml).

Cette diminution de biodisponibilité a une influence sur l'effet thérapeutique.

Normalement la diurèse moyenne sur vingt-quatre heures est de 2080 ml. En cas de prise du Furosémide à jeun, l'augmentation de la diurèse est de 600 ml. Elle n'est que de 200 ml soit trois fois moindre lorsque le comprimé est pris avec un repas. La différence est cliniquement importante puisque la diurèse est multipliée par trois.

La réponse diurétique du Furosémide semble être en relation avec la fraction libre du produit présent dans le tubule. La présence anormale de protéines dans le néphron entraîne une diminution de la fraction libre et peut être responsable de la diminution de l'efficacité du produit (Kieckel (51)).

En conclusion, nous pouvons dire que le Furosémide donné avec de la nourriture provoque non seulement une diminution de la biodisponibilité mais également une réduction de l'effet diurétique.

Le Furosémide ne devrait pas être pris avec le repas, mais selon des études chronobiologiques vers dix heures du matin pour obtenir l'effet maximal.

Cela ne correspond pas aux conseils de Saulnier (90) pour qui le moment de prise était indifférent, puisque seule une diminution de la vitesse de résorption était notée :

- sujet à jeun : pic moyen 2,2 ng/ml au bout d'une heure.

- sujet non à jeun : pic moyen 1 ng/ml au bout de quatre heures (Kelly (50)).

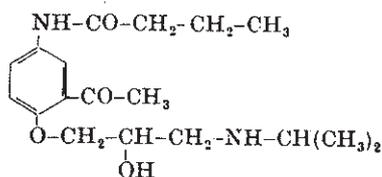
Beermann (9) explique que ses conclusions différentes de celles de Kelly résultent des méthodes de dosages employées ; celles de Kelly (50) sont moins sensibles et précises.

III. 2.2. LES BETA-BLOQUANTS

1) L'Acébutolol (D.C.I.)

C'est le bêta-bloquant le plus prescrit à l'heure actuelle (Guitard (39)), peut-être parce qu'il est le seul à posséder les quatre propriétés pharmacologiques suivantes :

- activité stabilisatrice de membrane
- activité antiarythmique
- activité sympathomimétique intrinsèque
- activité sympatholytique cardiosélective due à la substitution en para par rapport à la chaîne latérale d'un groupement chimique :



La posologie habituelle pour le traitement de l'hypertension est de 400 mg/jour que l'on administre :

- en prise unique : SECTRAL 400 mg* comprimés
- en deux prises : SECTRAL 200 mg* comprimés

L'Acébutolol, lipophile est métabolisé par un processus hépatique en deux étapes.

Il est d'abord hydrolysé en une amine primaire puis acétylé en Diacétolol.

Cela explique pourquoi les dosages, réalisés en 1984 par Zaman (112), portent sur la molécule initiale et sur le métabolite actif.

TABLEAU XXVIII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'ACEBUTOLOL ET DE SON METABOLITE ACTIF DANS DES CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES (N=8)

Paramètres	Acébutolol		Diacétolol	
	A jeun	Nourriture + Drogue	A jeun	Nourriture + Drogue
ASC _{0->24} (ng.h/ml)	3896 ± 1051	3676 ± 658	9492 ± 2132 *	6816 ± 1710
T _½ (h)	4,9 ± 2,2	5,2 ± 1	6,9 ± 1,6	8,6 ± 2
Cmax (ng/ml)	791 ± 304	627 ± 130	913 ± 314 *	573 ± 135
Tmax (h)	2,7 ± 1,1	1,8 0,7	4,1 0,9	3,9 1,2
Dose excrétée dans l'urine (%)	11,8 ± 4,8	11 ± 4,1	22,9 ± 3,5 *	16,7 ± 1,5
* p < 0,05 (différence significative)				

♦ En ce qui concerne l'Acébutolol, l'effet de la nourriture sur sa pharmacocinétique montre peu de modifications.

♦ Par contre, le Diacétolol a montré une réduction significative de :

- l'aire sous la courbe, donc de la biodisponibilité
- des Cmax donc de l'intensité de résorption
- du pourcentage de la dose excrétée dans l'urine, lorsque la drogue est prise au cours des repas.

Ces résultats sont attribués à un effet de nourriture sur le premier passage hépatique de la drogue, conduisant à une quantité moindre de métabolite.

On peut expliquer de deux façons le fait que l'aire sous la courbe de l'Acébutolol ne montre pas une augmentation parallèle :

- soit il s'agit d'une diminution de la résorption due à la nourriture.
- soit il existe une augmentation de l'élimination biliaire.

Bien qu'une portion considérable de la dose orale soit éliminée dans la bile, la première version semblerait plus probable, puisque l'on s'attendrait à ce qu'une augmentation de l'élimination biliaire réduise la quantité d'Acébutolol dans l'urine. Cela n'apparaît pas dans les résultats.

De plus, si nous additionnons les aires sous la courbe de l'Acébutolol et du Diacétolol nous observons que la nourriture provoque une réduction de 27,6 % de la biodisponibilité et cela correspond étroitement à la réduction de la dose excrétée dans l'urine (25,2 %).

En conclusion, la nourriture a seulement un effet sur la cinétique du Diacétolol. Il reste à évaluer si la réduction des teneurs plasmatiques du métabolite actif a une signification clinique.

Par précaution, on pourrait peut-être conseiller la prise du médicament en dehors des repas.

Du fait de son caractère lipophile la prise après 18 heures sera évitée afin de ne pas perturber le sommeil (Saulnier (90)).

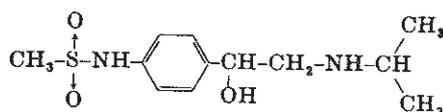
- Le Sotalol (D.C.I.)

Ce bêta-bloquant possède seulement des propriétés inhibitrices bêta adrénergiques. Très hydrophile, il échappe au métabolisme présystémique.

La posologie moyenne est de 320 mg en une prise, mais on commence toujours par 160 mg/jour, cette dose étant parfois suffisante pour traiter l'hypertension.

SOTALEX 80 mg* comprimés

SOTALEX 160 mg* comprimés



L'influence de facteurs variés, avec entre autre l'alimentation sur la biodisponibilité du Sotalol a été étudiée par Kahela (47) en 1979.

Les analyses portent sur le sérum et les urines et permettent d'obtenir :

TABLEAU XXIX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU SOTALOL ADMINISTRE A JEUN ET APRES UN REPAS (N=5)

	Cmax (mg/ml)	Tmax (h)	ASC ₀₋₈ (mg·h/l)
A jeun	1,59 ± 0,08	2,2 ± 0,2	8,03 ± 0,57
Post prandiale	0,96 ± 0,12	2,8 ± 1,3	5,07 ± 0,74

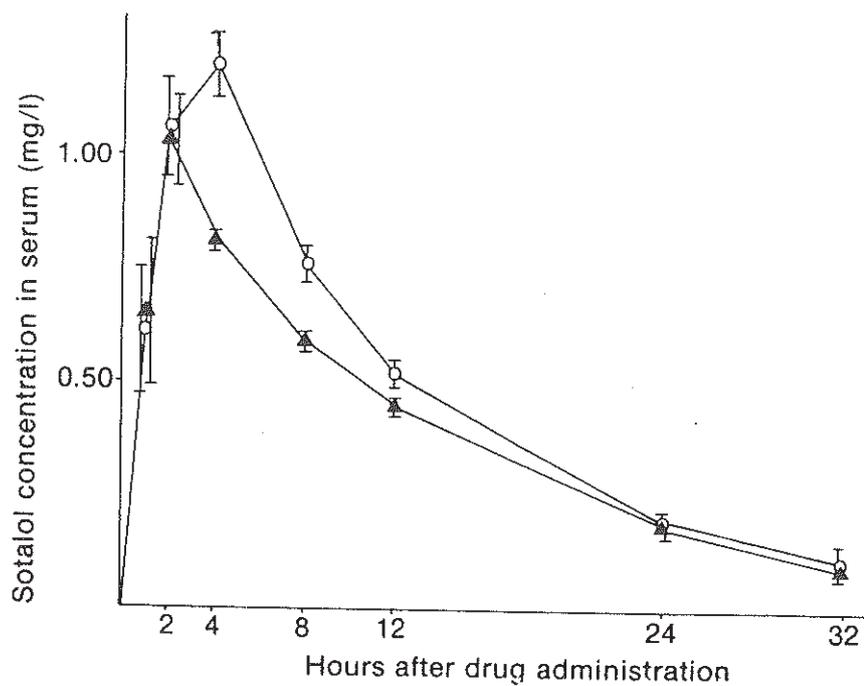


FIGURE 21

COURBE D'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS PLASMA-TIQUES DU SOTALOL APRES ADMINISTRATION DE 160 MG CHEZ DES SUJETS A JEUN (O) ET NON A JEUN (▲—▲).

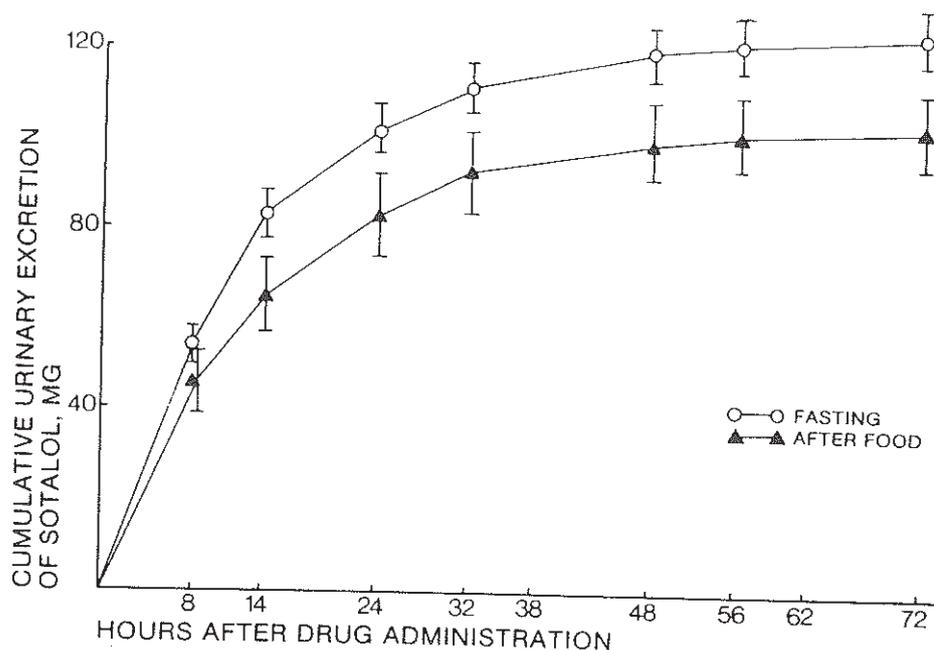


FIGURE 22

COURBE D'ELIMINATION URINAIRE (MEME CONDITIONS D'EXPERIMENTATIONS QUE PRECEDEMMENT).

♦ Il est clair, à partir de la figure 22 que l'alimentation réduit la biodisponibilité du Sotalol. La quantité excrétée dans l'urine au bout de soixante-douze heures est réduite de façon significative ($p < 0,01$) lorsque le médicament est administré avec le repas.

♦ La comparaison entre les valeurs moyennes de $15,44 \text{ mg.h.l}^{-1}$ de l'aire sous la courbe de 0 à 32 heures après le jeûne et les $12,69 \text{ mg.h.l}^{-1}$ avec les repas (différence statistiquement significative $p < 0,05$) a confirmé cette observation.

♦ Les pics plasmatiques sont également diminués de façon significative par le repas standard.

♦ Les diminutions de l'intensité de résorption et de la biodisponibilité ne résultent pas d'une interaction au niveau du métabolisme présystémique, celui-ci ayant un rôle très limité dans l'élimination du Sotalol.

L'interaction aurait plutôt lieu au niveau de la résorption qui serait réduite par la nourriture. De plus, il a été prouvé dans cette expérience que le lait, donc le calcium, retarde et gêne la résorption du Sotalol.

Il a été trouvé, d'autre part, que le Sotalol réduit la pression sanguine en fonction de la dose, et ce en prise unique ou chronique. Donc l'implication clinique des résultats actuels serait que l'effet de l'alimentation devrait être pris en considération lorsque le traitement au Sotalol est inefficace.

Il serait ainsi conseillé de prendre le Sotalol avant les repas dans la mesure où le malade pourra le supporter au niveau digestif. L'effet antihypertenseur maximal est obtenu lorsque le comprimé est pris en cours de journée (Saulnier (90)).

III. 3. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR INTENSITE, VITESSE DE RESORPTION ET LEUR BIODISPONIBILITE DIMINUEES PAR L'ALIMENTATION

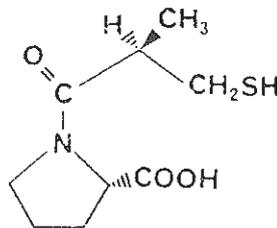
III. 3.1. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

- Le Captopril (D.C.I.)

Il est apparu sur le marché en 1982. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont pris en quelques années une part

importante des prescriptions dans l'hypertension artérielle et sont aujourd'hui largement utilisés en monothérapie et en première intention (Guitard (39)).

Le Captopril a été le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion, commercialisé en France. Il possède un groupement sulfhydrile (SH) dans sa structure chimique.



Il est disponible sous forme de comprimés dans deux spécialités :

CAPTOLANE* comprimés à 25 mg et 50 mg

LOPRIL* comprimés à 25 mg et 50 mg

Plusieurs études ont été réalisées afin de mettre en évidence l'influence de l'alimentation sur le Captopril. Les premières se préoccupent seulement de l'aspect pharmacocinétique ; à savoir s'il y avait ou non une altération de la biodisponibilité.

En 1983, Izumi (44) conclut à l'absence de différence significative dans les $T_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , ASC obtenus à jeun et après un repas, mais condamne lui même le manque de précision des méthodes d'analyse utilisées.

En effet, il obtient des résultats opposés à ceux trouvés par Singhvi (94) en 1982 ou Mantyla (62) en 1984. Tous les deux observent des réductions de C_{max} , T_{max} et ASC

dues à la prise alimentaire. Ces diminutions sont à prendre en considération.

TABLEAU XXX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU CAPTOPRIL ADMINISTRE DANS DEUX CONDITIONS DIETETIQUES DIFFERENTES (N=10) (MANTYLA (62))

	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC _{0-∞} (ng.h/ml)	T _{1/2} (h)
A jeun	701 ± 81	0,5 ± 0,1	782 ± 86	1,1 ± 0,4
Après repas	140 ± 14 p < 0,01	1,5 ± 0,2 p < 0,01	344 ± 47 p < 0,01	1,2 ± 0,3

♦ D'après la courbe (figure 23) nous voyons que les teneurs du Captopril inchangé dans le sang ont été réduites de façon significative (p < 0,01) pendant la première heure qui suit l'administration du médicament avec le repas. Plus tard dans le temps aucune différence significative n'a été observée.

♦ La biodisponibilité du Captopril est donc fortement dépendante du facteur alimentaire.

♦ On note une diminution de 25 à 40 % dans l'étude menée par Singhvi (94) ; elle est de 56 % dans celle de Mantyla (62).

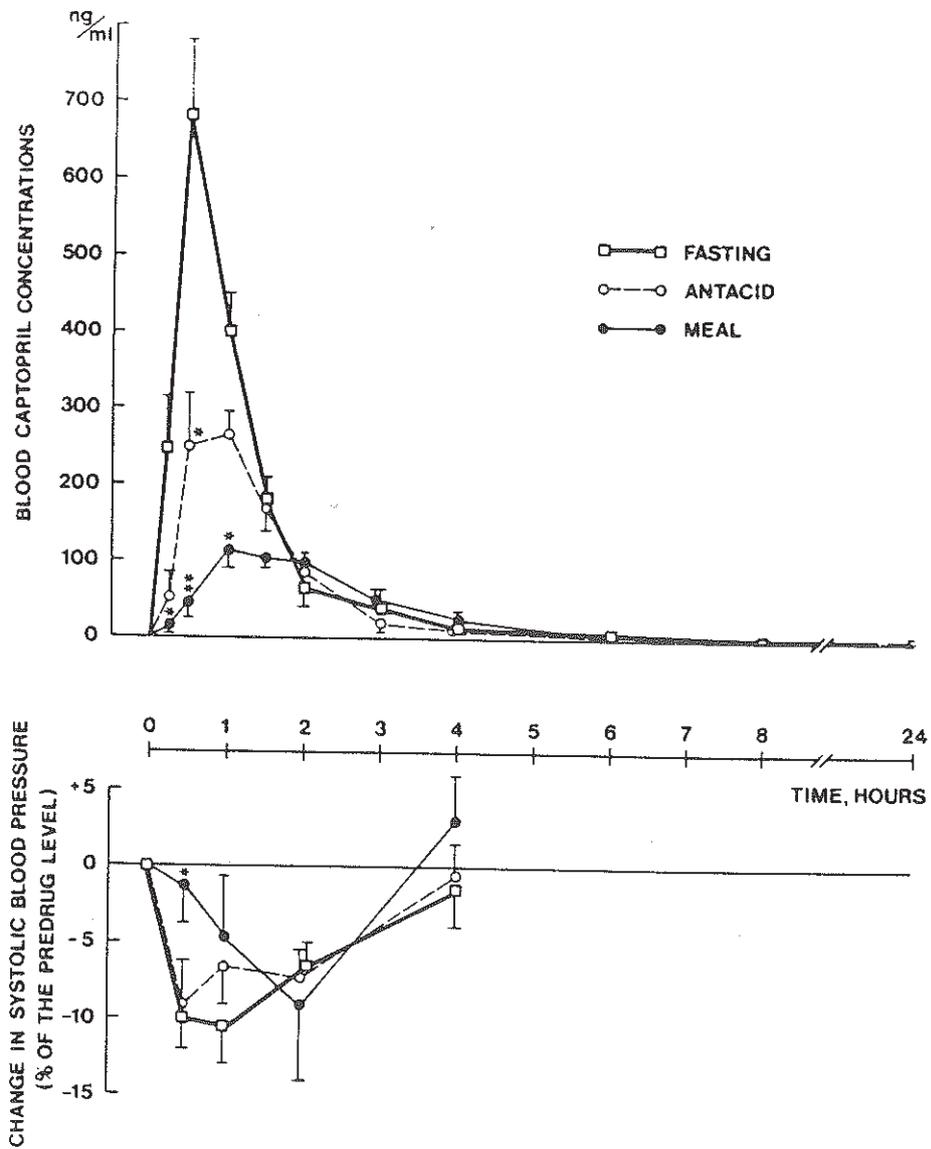


FIGURE 23

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU CAPTOPRIL ET PRESSIONS SYSTOLIQUES OBTENUES EN FONCTION DU TEMPS CHEZ DES SUJETS QUI ONT REÇU 50 MG DE CAPTOPRIL AVEC OU SANS REPAS (* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ PAR RAPPORT AUX CONDITIONS DE JEUNE) (MANTYLA (62))

Le mécanisme de l'interaction n'a pas été élucidé. Le Captopril a des valeurs de pKa correspondant à 3,7 et 9,8. Il sera donc non ionisé uniquement à des valeurs plutôt basses du pH gastrique. La résorption pourrait être diminuée suite à une augmentation de la fraction ionisée du médicament découlant de l'élévation du pH du milieu (Mantyla (62)).

Swanson (97) et Mojavérian (70) supposent eux, que cette réduction de la résorption dans le tractus gastro-intestinal peut être partiellement due à la liaison du groupement sulfhydrile du Captopril aux groupes thiols présents dans la nourriture. Cela expliquerait que les IEC dépourvus de ce radical ne soient pas influencés par la nourriture.

Les conséquences cliniques de cette réduction de la biodisponibilité ont été étudiées par Salvetti (86) et Müller (71) en 1985. Ils observent tous les deux, qu'en ce qui concerne le traitement aigu, l'ingestion simultanée de Captopril avec la nourriture ne diminue pas significativement l'effet antihypertenseur de la drogue.

TABLEAU XXXI EFFET ANTIHYPERTENSEUR DU CAPTOPRIL : VALEURS DE VARIATIONS DES PRESSIONS SANGUINES OBTENUES PAR MULLER (71) DANS LES CONDITIONS DE JEUNE ET DE NON JEUNE DANS LE CAS D'UN TRAITEMENT AIGU.

	A jeun	Après repas
Pression systolique en mm de Hg	156,9 ± 9,8 -> 138 ± 9,3	156 ± 9,2 -> 140 ± 8,9
Pression diastolique en mm de Hg	106 ± 6,3 -> 93 ± 6,2	102 ± 7,2 -> 91 ± 7,5

♦ On constate un léger retard pour observer une baisse significative de la pression sanguine lorsque le comprimé est pris avec le repas (90 minutes au lieu de 30 minutes, $p < 0,05$).

♦ Le temps pour obtenir l'effet antihypertenseur maximal n'est par contre pas modifié (Salvetti (86)). Il se situe aux alentours de 1H30 à 2 heures, valeurs également retrouvées par Müller (71).

♦ En ce qui concerne le traitement au long cours, les valeurs des pressions sanguines systoliques et diastoliques sont identiques que le comprimé soit pris ou non avec le repas (Salvetti (78)). Cependant Ohman (74) constate que pendant la période qui s'étale de soixante-quinze à cent vingt minutes les pressions sanguines sont significativement plus basses lorsque le comprimé est pris après le repas.

♦ Donc bien que la biodisponibilité soit diminuée par l'ingestion de nourriture, ni l'ampleur ni la durée de l'effet hypotenseur de la drogue ne sont perturbées.

Le Captopril est une drogue pour laquelle on a pu montrer l'absence de relation effet-dose ; simplement l'effet hypotenseur sera plus court avec une dose moindre.

En ce qui concerne les effets humoraux de Captopril, Sassano (87) a montré que l'inhibition de l'aldostérone et la stimulation de la rénine ne dépendent pas de la dose.

Par contre l'inhibition de l'enzyme de conversion est dose dépendante. Or non seulement l'inhibition de l'aldostérone et la stimulation de la rénine ne sont pas affectées par l'apport alimentaire, mais c'est aussi le cas pour l'inhibition de la kinase II (Salveti (86), Müller (71)). Prises ensemble toutes ces données suggèrent indirectement que la biodisponibilité du Captopril pourrait ne pas être beaucoup réduite par l'ingestion de nourriture.

Ou, tout au moins, toute modification de cinétique entraînée par un repas n'a pas obligatoirement de conséquences cliniques.

En conclusion, ce médicament peut être pris avant, après mais également pendant le repas sans que cela n'entraîne une perte de contrôle de la pression artérielle.

III. 3.2. ANTIHYPERTENSEURS A ACTION CENTRALE

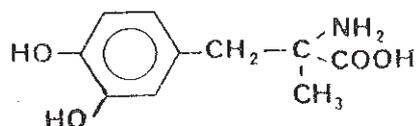
- L'Alpha méthyl dopa (D.C.I.)

L'Alpha méthyl dopa est une prodrogue ; ce sont ses métabolites, des dérivés alpha-sympathomimétiques qui sont responsables des propriétés antihypertensives. Ils stimulent les récepteurs alpha centraux.

Deux spécialités sont à base d'Alpha méthyl dopa :

ALDOMET* comprimés à 250 mg et 500 mg

EQUIBAR* comprimés à 250 mg et 500 mg



Myhre (72), dans une étude de 1982 sur la pharmacocinétique de l'Alpha méthyl dopa, rapporte l'influence de l'alimentation sur cette molécule.

En temps normal, l'Alpha méthyl dopa est incomplètement résorbée par le tractus gastro-intestinal. De plus cette résorption est variable pour un même sujet d'un jour à l'autre.

On a supposé que cela pouvait être, en partie, dû à une interférence avec l'alimentation. Myhre (72) l'a vérifié :

TABLEAU XXXII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'ALPHA METHYL DOPA ADMINISTREE A JEUN ET AVEC DEUX REPAS DE QUALITES NUTRITIONNELLES DIFFERENTES.

	A jeun	Liquide enrichi en acides aminés	Repas à base de viande
ASC d'Alpha méthyl dopa non conjuguée ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	12,74	11,48	6,13
Tmax (h)	2	2	3

♦ On note une diminution de la vitesse de résorption de l'Alpha méthyl dopa ainsi qu'une diminution de l'intensité de résorption, lorsqu'elle est prise avec un repas enrichi en protéines.

Le mécanisme en cause est connu : par une action compétitive, de nombreuses protéines alimentaires sont capables d'affecter la biodisponibilité de l'Alpha méthyl dopa. En effet, l'Alpha méthyl dopa est un acide aminé dont la résorption et l'élimination utilisent le même système de transport que certains acides aminés.

Par conséquent, pour éviter toute baisse de biodisponibilité, déjà faible par voie orale, ALDOMET* et EQUIBAR* seront pris en dehors ou avant les repas.

III. 4. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR VITESSE DE RESORPTION ACCELEREE ET LEUR BIODISPONIBILITE DIMINUEE PAR L'ALIMENTATION

III. 4.1. LES BETA-BLOQUANTS

- L'Aténolol (D.C.I.)

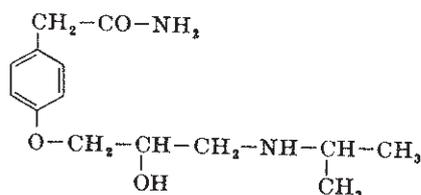
Comme le Sotalol, ce bêta-bloquant est très hydrosoluble. De ce fait, il ne sollicite pratiquement pas le foie, ce qui rend sa cinétique plus facile à prévoir. Son effet n'est pas soumis aux fluctuations de la fonction hépatique.

On le trouve dans :

TENORMINE* comprimés à 100 mg

ATENOLOL* comprimés à 50 mg

TENORDATE ET BETA-ADALATE gélules à 50 mg d'Aténolol et 20 mg de Nifédipine



Des dosages sanguins ont permis d'obtenir des courbes de teneurs sériques individuelles et des paramètres pharmacocinétiques individuels afin de conclure à l'influence de l'alimentation sur l'Aténolol (Mélander (66) en 1979).

Il est possible de faire la moyenne des résultats obtenus sur les dix volontaires ce qui donne le tableau suivant :

TABLEAU XXXIII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'ATENOLOL APRES ADMINISTRATION A JEUN ET APRES UN REPAS (N=10)

	Cmax ($\mu\text{mol/ml}$)	Tmax (h)	ASC _{0-∞} ($\mu\text{mol}\cdot\text{mn/l}$)	T $\frac{1}{2}$ (h)
A jeun	3,33	3,01	1601	6,32
Après repas	2,76	1,27	1159	6,55
P	NS	p < 0,05	p < 0,05	NS

♦ Nous pouvons constater que le temps pour obtenir les Cmax était plus court dans les conditions post prandiales.

♦ La biodisponibilité de la molécule est réduite de façon significative par l'absorption de nourriture. Les aires sous la courbe sont réduites de 20 %.

Le mécanisme invoqué en faveur de l'interaction aliments-médicaments à haut passage hépatique ne peut être retenu ici étant donné que l'Aténolol appartient à l'autre catégorie des bêta-bloquants.

Une autre différence concernant l'Aténolol, est sa résorption gastro-intestinale incomplète à l'état de jeûne ; conséquence de son hydrosolubilité. L'Aténolol est une base faible (pKa=9).

Il s'en suit que la fraction d'Aténolol non ionisée (donc absorbable) serait de 10^{-6} à pH=3 mais avoisinerait 10^{-4} à pH=5 et 10^{-2} à pH=7. Nous pouvons par conséquent présumer que l'Aténolol est mieux résorbé avec un estomac plein. Cela expliquerait l'augmentation de la vitesse de résorption constatée.

La raison de la réduction de la biodisponibilité est cependant moins évidente. L'auteur suggère que la présence de nourriture dans l'intestin grêle peut freiner la dissolution de l'Aténolol non dissout antérieurement.

La prise d'Aténolol aura lieu en dehors des repas, même s'il n'a pas été encore prouvé que la réduction de la biodisponibilité modifie de manière significative l'effet clinique recherché.

En opposition aux remarques de Saulnier (90), Floras a mis en évidence une efficacité antihypertensive continue et régulière sur le nycthémère y compris pendant la période de quatre à huit heures du matin qui peut être critique. Ceci indique que l'Aténolol peut être pris à toute heure.

IV. AUGMENTATION DE LA BIODISPONIBILITE DE
CERTAINS ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION

IV. 1. ANTIHYPERTENSEURS DONT SEULE LA BIODISPONIBILITE EST
AUGMENTEE PAR L'ALIMENTATION

IV. 1.1. LES DIURETIQUES

- L'Hydrochlorothiazide (D.C.I.)

Cette molécule est commercialisée soit :

- seule : ESIDREX* comprimés à 25 mg

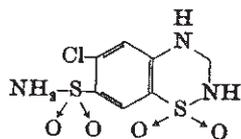
- en association :

MODURETIC* comprimés à 5 mg d'Hydrochlorothiazide et 50 mg d'Amiloride

PRESTOLE* comprimés à 25 mg d'Hydrochlorothiazide et 50 mg de Triamterène

ESIMIL* comprimés à 10 mg de Guanéthidine et 25 mg d'Hydrochlorothiazide

MODUCREN* comprimés à 25 mg d'Hydrochlorothiazide, 2,5 mg d'Amiloride et 10 mg de Timolol



L'effet de l'alimentation sur la résorption de l'Hydrochlorothiazide fut mis en évidence en 1987 par Beermann (8).

TABLEAU XXXIV PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	Dosage urinaire de l'hydrochlorothiazide sur 48 H (mg)
A jeun	388 ± 95	2,4	47,4 ± 6
Au milieu du repas	339 ± 77	3,2	55,6 ± 4,9
P	NS	NS	p<0,01

Ici, ni la vitesse de résorption ni la concentration plasmatique maximale sont modifiées de manière significative.

On peut cependant voir d'après la courbe que :

♦ le pic plasmatique est atteint plus tôt à l'état de jeûne (en une heure).

♦ au bout de quatre heures la situation s'inverse : les concentrations plasmatiques deviennent plus élevées lorsque le comprimé est pris au milieu du repas.

Les valeurs deviennent d'ailleurs significativement plus élevées à partir de la

cinquième heure et ce jusqu'à la douzième heure ($p < 0,05 \approx$).

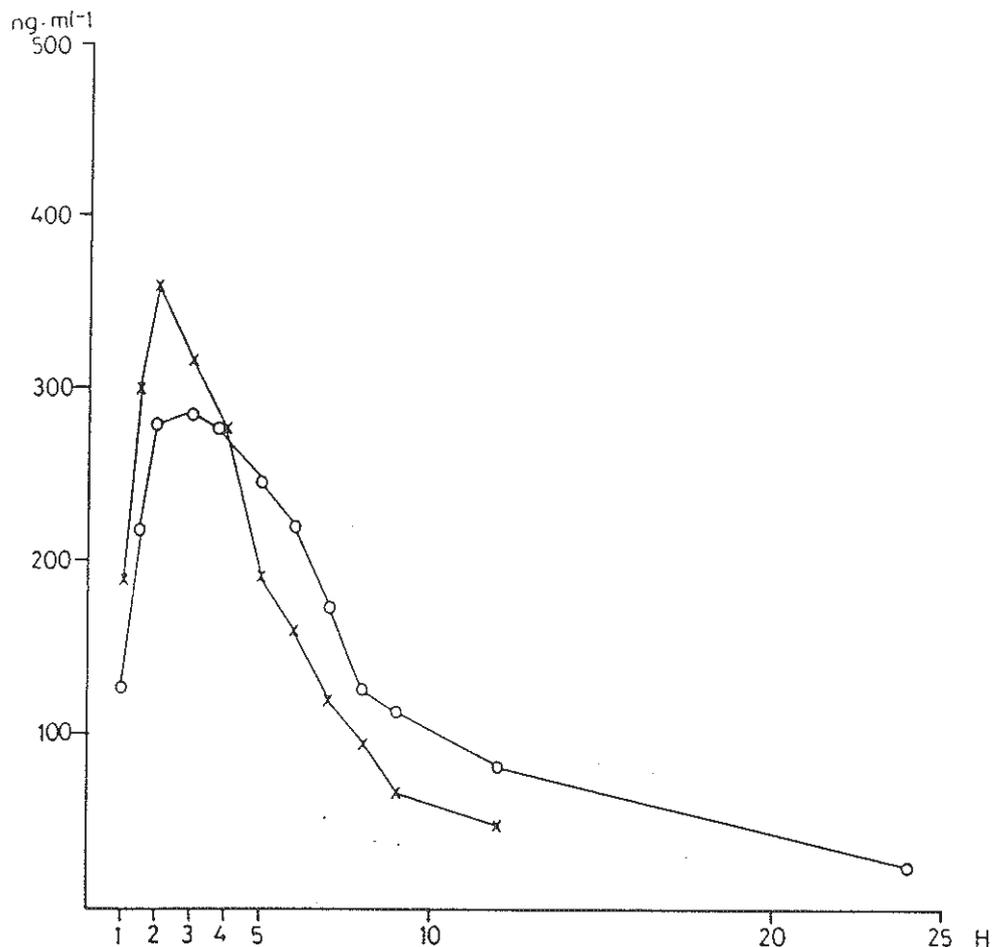


FIGURE 24

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE L'HYDROCHLORO-THIAZIDE OBTENUES APRES ABSORPTION D'UN COMPRIME A 75 MG CHEZ DES SUJETS A JEUN (X—X) ET NON A JEUN (o—o).

♦ Par contre la récupération totale d'Hydrochlorothiazide urinaire donne des valeurs dont la différence est fortement significative selon les conditions diététiques choisies ($p < 0,01$).

L'Hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée (95 %) par voie rénale. Par conséquent il reflète la résorption gastro-intestinale du diurétique à condition cependant que l'urine soit entièrement recueillie.

Donc l'augmentation très importante de la récupération urinaire d'Hydrochlorothiazide quand le médicament est ingéré au milieu du repas, indique une augmentation de la résorption de l'Hydrochlorothiazide dans de telles circonstances.

Le mécanisme a été élucidé :

- un effet métabolique est exclu puisque l'Hydrochlorothiazide est inchangé par les reins.
- l'augmentation de résorption de l'Hydrochlorothiazide en présence d'aliments ne peut être attribuée à l'augmentation de la dissolution. En effet la forme soluble de ce médicament donne des caractéristiques de biodisponibilité similaires (65 %) à celles d'une solution chez des individus à jeun (67 %).

L'Hydrochlorothiazide est résorbé sur un court segment, au tout début de l'intestin grêle. La prise de nourriture ralentit la vidange gastrique et prolonge le temps de contact dans l'estomac.

Elle favoriserait ainsi le passage transmembranaire par suite de l'existence d'un site spécifique de résorption. Celui-ci serait atteint moins rapidement et ne connaîtrait pas en conséquence la saturation.

Cette hypothèse est confortée selon laquelle la résorption gastro-intestinale de l'Hydrochlorothiazide chez les volontaires prétraités avec de la propanthéline (anticholinergique) a avoisiné les 90 %.

L'activité optimale du médicament est obtenue par une prise au cours des repas (Beermann (8)). Il sera conseillé de le prescrire au petit déjeuner, un meilleur rapport effet thérapeutique sur toxicité étant noté à ce moment-là. En effet la vitesse d'excrétion tubulaire de ce médicament suit un rythme circadien (Saulnier (90)).

Le PRESTOLE* correspond à l'association de 25 mg d'Hydrochlorothiazide et 50 mg de Triamtérène. Le Triamtérène est un diurétique qui agit au niveau du tubule distal afin de réduire la perte de potassium induite par l'Hydrochlorothiazide tout en augmentant l'excrétion du sodium.

Williams (107) en 1987 a montré le rôle de la nourriture sur l'absorption d'une gélule de PRESTOLE*. Il a recherché plus particulièrement l'effet des lipides.

TABLEAU XXXV % DE LA DOSE ADMINISTREE DANS LES URINES DE 0 A 72 HEURES.

	Hydrochlorothiazide	Triamtérène total
A jeun	46,8 ± 16,1	21,2 ± 7
Repas avec		
15 grammes de gras	47,2 ± 14	28,1 ± 9,9
30 grammes de gras	49 ± 11,3	34 ± 10,7
45 grammes de gras	56,2 ± 12,4	43 ± 12,4

♦ A l'état de jeûne, la résorption de l'association est considérablement moindre par rapport aux autres cas qui correspondent à l'administration d'un repas. En effet, les résultats montrent que l'accroissement du contenu en graisses du petit déjeuner donne une augmentation quasiment proportionnelle de la résorption du PRESTOLE*.

♦ Parallèlement à cette expérience, Williams (107) a donné les mêmes repas mais avec une suspension de Triamtérène-Hydrochlorothiazide. On observait alors aucune influence de la nourriture sur cette préparation.

Ceci indique qu'il n'existe pas d'interaction médicament-aliment mais plutôt une interaction formule-aliment.

Nous pouvons supposer que des repas riches en graisses pourraient retarder la vidange gastrique et augmenter le transit intestinal. Ces phénomènes favorisent la désintégration de la drogue contenue dans la gélule.

Nous pourrions donc conseiller de prendre le PRESTOLE* avec un petit déjeuner bien qu'il y ait peu de différence dans la résorption entre un état de jeûne et un petit déjeuner usuel (c'est-à-dire peu de graisses, l'administration d'un petit déjeuner riche en graisses étant exclu par principe chez un hypertendu !).

IV. 2. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR VITESSE DE RESORPTION DIMINUEE ET LEUR BIODISPONIBILITE AUGMENTEE PAR L'ALIMENTATION

IV. 2.1. LES BETA-BLOQUANTS

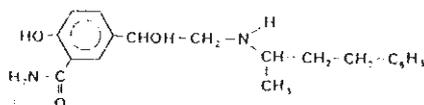
- Le Labétolol (D.C.I.)

A la différence des autres bêta-bloquants, le Labétolol bloque également les récepteurs alpha et son activité augmente avec la posologie.

L'association avec les diurétiques potentialise l'effet antihypertenseur alors qu'avec les autres molécules, elle est déconseillée.

Spécialité pharmaceutique :

TRANDATE* comprimés à 200 mg



En 1982, Daneshmend (22) montre qu'à part la demi-vie qui n'est pas modifiée de façon significative, tous les autres paramètres pharmacocinétiques témoignent d'une influence de la nourriture sur le sort de la molécule médicamenteuse.

TABLEAU XXXVI INFLUENCE DE LA NOURRITURE SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU LABETOLOL CHEZ SIX SUJETS SAINS (N=6).

	T $\frac{1}{2}$ (mn)	ASC (ng.ml ⁻¹ .h)	Cmax (ng/ml)	Tmax (mn)	Biodisponibilité
A jeun	184 ± 28	36 032 ± 10 480	182 ± 57	85 ± 17	0,26 ± 0,03
Après repas	182 ± 34	40 085 ± 11 448	180 ± 33	125 ± 9	0,36 ± 0,05
P	NS	p < 0,05		p < 0,1	p < 0,05

On a donc :

♦ une diminution de la vitesse de résorption lorsque le comprimé est pris avec le repas.

♦ une augmentation de 11 % de l'aire sous la courbe du Labétolol. La biodisponibilité est nettement améliorée de ce fait, par l'alimentation (+ 38 %).

♦ Par opposition aux résultats de Mantyla (61) le Cmax ne chute pas autant lorsque le comprimé est pris avec le repas.

♦ Malgré les changements observés dans la pharmacocinétique du médicament, la nourriture n'altère pas de façon significative les effets du Labétolol sur le rythme cardiaque et la pression sanguine.

Le niveau d'interaction semble être situé au niveau du métabolisme présystémique. La biodisponibilité des drogues peu solubles dans l'eau peut être augmentée lorsque la motilité intestinale est ralentie par l'ingestion de nourriture.

Ici la biodisponibilité est bien augmentée après la prise de nourriture mais comme le Labétolol est soluble dans l'eau, cela n'est pas une explication satisfaisante.

Les résultats de l'étude présente corroborent l'hypothèse d'une augmentation transitoire du flux sanguin hépatique avec la nourriture comme le mécanisme sous jacent d'une augmentation de la biodisponibilité. On sait qu'il y a ainsi une diminution du métabolisme présystémique (Mantyla (61)).

De plus le Labétolol est presque exclusivement métabolisé par conjugaison, réaction dont on a vu qu'il semble possible qu'un ou plusieurs aliments spécifiques puissent l'inhiber (Melander (69)).

Il sera donc recommandé de prendre la Labétolol (TRANDATE*) avec le repas, de façon à obtenir la meilleure biodisponibilité. Afin d'éviter toute variation dans l'effet thérapeutique recherché, le comprimé sera toujours pris au cours du même repas.

IV. 3. ANTIHYPERTENSEURS AYANT LEUR INTENSITE DE RESORPTION ET LEUR BIODISPONIBILITE AUGMENTEES PAR L'ALIMENTATION

IV. 3.1. LES DIURETIQUES

1) La Spironolactone (D.C.I.)

En 1986, Overdiek (75) utilise une méthode de dosage spécifique pour étudier l'influence de la nourriture sur la spironolactone. Cette méthode HPLC spécifique a permis de mettre en évidence l'existence de plusieurs métabolites contrairement à ce qu'avait constaté Melander (63) en 1977.

A cette époque, on supposait encore que la molécule était rapidement et totalement transformée en Canrénone, le métabolite actif.

Or depuis, il a été découvert :

- d'une part que la Spironolactone donnait de nombreux autres métabolites,
- d'autre part qu'il y avait autant de Spironolactone inchangée que de Canrénone.
- et qu'enfin des études sur l'activité pharmacologique ont démontré que la Canrénone peut expliquer seulement une part négligeable de l'action antiminéralocorticoïde de la Spi-ronolactone.

Les résultats de 1986 sur l'étude qui nous concerne vont forcément se différencier de ceux de (Melander (63)).

La Spironolactone est présente dans de nombreuses spécialités soit :

- seule :

ALDACTONE micronisée 50 mg* comprimés

ALDACTONE 75 mg* comprimés

SPIROCTAN 50 mg* gélules

SPIROCTAN 75 mg* gélules

SPIRONONE microfine 75 mg* comprimés

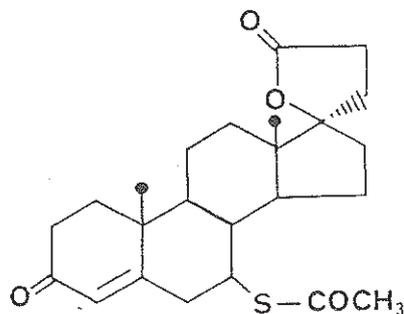
- en association :

ALDACTAZINE* | comprimés à 25 mg de

PRACTAZIN* | Spironolactone et 15 mg

SPIROCTAZINE* | d'Altizide

PRINACTIZIDE* |



L'influence de l'alimentation recherchée par Overdiek (75) peut être récapitulée à l'aide d'un tableau.

TABLEAU XXXVII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE LA SPIRONOLACTONE ET DE SES METABOLITES APRES ABSORPTION DE 200 MG DE SPIRONOLACTONE (N=9).

	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	ASC (ng.ml ⁻¹ .h)	T $\frac{1}{2}$ (h)
<u>A jeun</u>				
Spironolactone	84 ± 43	1,7 ± 1	288 ± 138	2 ± 0,6
Canrénone	244 ± 65	3,1 ± 0,8	2650 ± 482	
6 β OH7 α CH ₃ Spironolactone	207 ± 52	4,2 ± 1,1	2648 ± 650	
7 α CH ₃ Spironolactone	410 ± 117	2,4 ± 0,7	3212 ± 1352	
<u>Après repas</u>				
Spironolactone	184 ± 55	1,4 ± 1	493 ± 105	1,6 ± 0,3
Canrénone	308 ± 54	3,2 ± 1,2	3675 ± 619	
6 β OH7 α CH ₃ Spironolactone	243 ± 26	4,3 ± 1	3137 ± 538	
7 α CH ₃ Spironolactone	592 ± 185	2,4 ± 0,7	4412 ± 1685	

♦ La prise de nourriture simultanée à celle du médicament provoque une augmentation significative des pics plasmatiques de la Spironolactone (p < 0,05) et de ses métabolites (p < 0,01 et p < 0,02).

♦ Les vitesses de résorption par contre ne sont pas modifiées.

♦ Les valeurs des aires sous la courbe, sont beaucoup plus élevées en cas de prise d'un repas ($p < 0,001$ pour la Spironolactone et 0,02 pour les métabolites).

Il y a plusieurs explications possibles pour l'augmentation induite par les aliments sur la biodisponibilité de la Spironolactone et de ses métabolites.

Le retard de vidange gastrique et du transit intestinal provoqué par l'alimentation permet :

- une dissolution plus complète,
- une désintégration stomacale grâce à l'action mécanique de l'estomac et à la présence de sucs gastriques qui permettent un mouillage adéquat des "grains" (Saulnier (90)).

De plus le jéjunum se trouve être le niveau de résorption optimale de la Spironolactone. Un séjour prolongé à ce niveau accroît la résorption.

Le petit déjeuner utilisé par Overdiek apporte 35 % de lipides. Ceux-ci augmentent le taux de dissolution de médicaments très liposolubles, comme la Spironolactone en stimulant la sécrétion biliaire.

Enfin, il y aurait une réduction de la clairance présystémique de la Spironolactone, diurétique connu pour avoir un important effet de premier passage. Du fait de l'augmentation de la résorption gastro-intestinale, plus de

substrat est présenté aux enzymes du métabolisme présystémique.

Une diminution relative du métabolisme présystémique peut être le résultat de la saturation des enzymes responsables de la transformation de la Spironolactone.

Ces découvertes ne semblent pas avoir une importance clinique ; aucune différence significative n'a été rapportée dans les valeurs de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque.

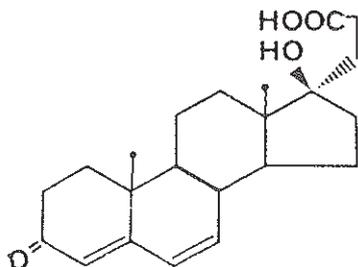
Il est possible que la Spironolactone soit elle-même responsable des effets antihypertenseurs.

Par contre, des effets secondaires peuvent être attribués aux métabolites étant donnée cette étude. Théoriquement ces effets secondaires peuvent être réduits en prenant une dose plus faible de Spironolactone mais pendant le repas, sans qu'elle perde de son efficacité thérapeutique.

Melander (63), malgré des résultats faussés arrivait aux mêmes conclusions.

2) La Canrénone (D.C.I.)

C'est l'un des métabolites actifs de la Spironolactone. Elle est de ce fait commercialisée dans PHANURANE* gélules à 50 mg.



Comme la Spironolactone, la Canrénone aura une résorption augmentée par l'alimentation. Celle-ci provoque un ralentissement de la vidange gastrique et par suite une amélioration de la dissolution des principes actifs (Puichavy (77)).

IV. 3.2. LES BETA-BLOQUANTS

1) Le Propranolol (D.C.I.)

C'est le chef de file des bêta-bloquants. Il est utilisé seul ou en association avec des diurétiques ou tout autre agent hypertenseur.

Plusieurs spécialités sont commercialisées en France :

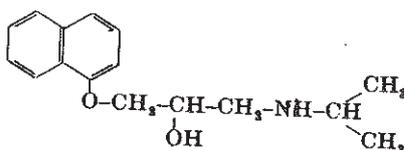
BEPRANE* 40 mg comprimés

BEPRANE LP* 160 mg gélules

AVLOCARDYL* 40 mg comprimés

AVLOCARDYL RETARD* gélules à 160 mg

BETARYL* comprimés à 40 mg



Walle (101) en 1981 et Liedholm (59) en 1986 ont reexaminé l'influence d'un repas sur la biodisponibilité et le métabolisme du Propranolol. Cela après que Melander (65) ait constaté, malgré des variations individuelles importantes, une augmentation des concentrations du Propranolol lorsque celui-ci est ingéré avec un repas.

♦ L'augmentation de la vitesse et de l'intensité de résorption du Propranolol et par suite, l'amélioration de la biodisponibilité sont confirmées par tous.

TABLEAU XXXVIII PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU PROPRANOLOL (LIEDHOLM (59)).

	Cmax (ng/ml)	Tmax (mn)	T $\frac{1}{2}$ (mn)	ASC _{0->8} (ng.h/ml)	ASC _{0->48} (ng.h/ml)
A jeun	51 ± 37	139 ± 49	196 ± 37	211 ± 138	399 ± 200
Après repas	88 ± 47	121 ± 71	175 ± 42	344 ± 165	480 ± 137
P	p < 0,05	NS	NS	p < 0,01	NS

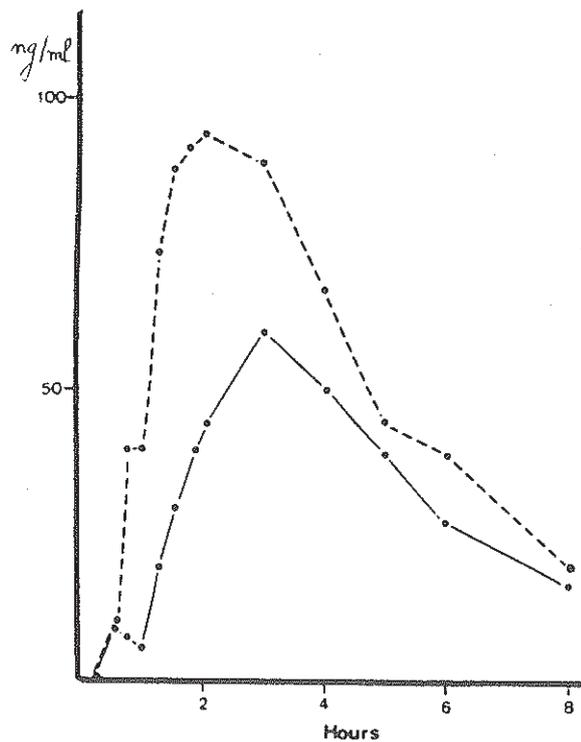


FIGURE 25

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PROPRANOLOL APRES ADMINISTRATION DE 80 MG CHEZ DES SUJETS A JEUN (●—●) ET CHEZ DES SUJETS EN ETAT DE POST PRANDIAL (●- - -●) (65) .

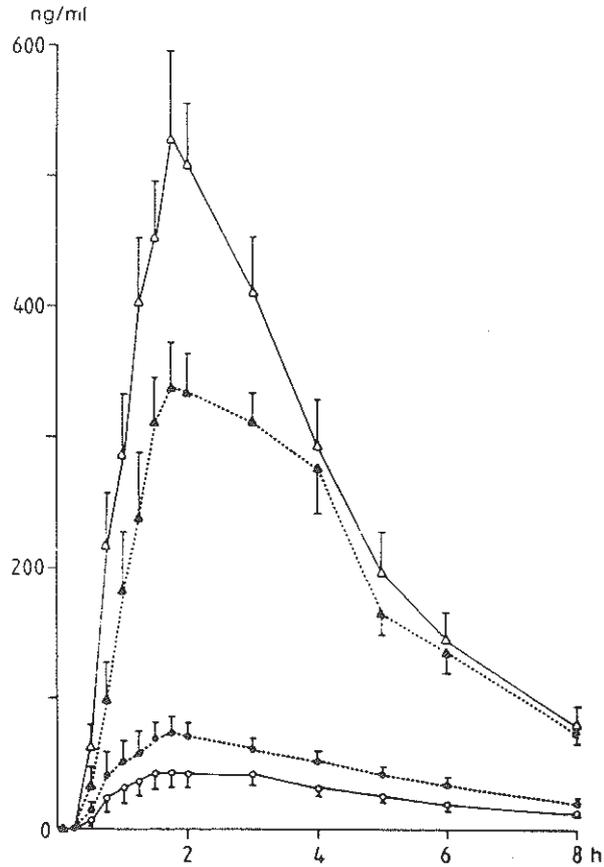


FIGURE 26

MOYENNE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PROPRANOLOL (O) ET DE PROPRANOLOL CONJUGUE (Δ) APRES ABSORPTION DE 80 MG DE PROPRANOLOL CHEZ ONZE FEMMES A JEUN (—) ET NON A JEUN (----)(59).

♦ Liedholm (59) constate également une influence significative de la nourriture sur les teneurs plasmatiques du Propranolol conjugué. Un apport alimentaire réduit l'aire sous la courbe du Propranolol conjugué de 20 %.

Le mécanisme de l'interaction aliment-Propranolol est connu mais doit être encore éclairci sur certains points.

Actuellement nous pouvons affirmer que logiquement l'interaction a lieu au niveau du premier passage hépatique.

En effet, comme le Propranolol semble être complètement résorbé à l'état de jeûne, il est fort probable que la biodisponibilité augmente lorsque le métabolisme présystémique est faible. Ainsi, si le Propranolol n'était pas complètement résorbé, l'apport alimentaire devrait réduire plutôt qu'augmenter le degré de résorption. Ceci est comparable à l'Aténolol non métabolisé et incomplètement résorbé.

De plus l'absence d'effet de la nourriture sur la biodisponibilité du Pindolol (β^- ne subissant pas de métabolisme présystémique mais dont l'absorption est complète) appuie cette théorie (Liedholm (59)).

D'autre part, le fait que les teneurs maximales du Propranolol dans le plasma ont été augmentées dans à peu près la même proportion que l'aire sous la courbe soutient cette hypothèse (Melander (65)).

Enfin, la preuve la plus catégorique de l'influence de la nourriture sur l'inhibition du métabolisme présystémique du Propranolol est que, avec la nourriture, les valeurs de C_{max} et de l'aire sous la courbe du Propranolol conjugué diminuent quand celles du Propranolol inchangé augmentent.

L'inhibition la plus prononcée s'est produite chez les sujets ayant la plus forte capacité de conjugaison et inversement (Liedholm (59)).

L'augmentation de l'écoulement sanguin splanchnique par la nourriture ne peut être que partiellement responsable de l'augmentation de la biodisponibilité. L'aire sous la courbe du Propranolol de certains sujets augmente jusqu'à 202 % en cas de prise alimentaire. Cette variation est trop importante pour être due à une seule augmentation de Q (Melander (69)).

Il faut donc envisager comme le rappelle Walle (101) la possibilité d'une inhibition sélective des enzymes par certains nutriments.

Plusieurs laboratoires commercialisent le Propranolol sous forme retard. Il n'y a aucune différence significative des paramètres C_{max}, T_{max}, aire sous la courbe entre les conditions de jeûne et de non jeûne. La nourriture a donc aucun effet sur la biodisponibilité du Propranolol à libération progressive (Liedholm (59)).

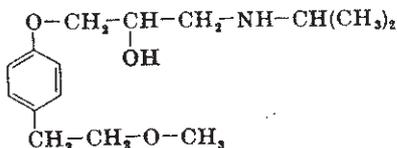
Ces résultats indiquent que l'effet alimentaire sur le métabolisme des médicaments est passager (Cf généralités).

Si la nourriture améliore nettement la biodisponibilité du Propranolol classique, et entraîne comme conséquence pratique la prescription de celui-ci pendant les repas, le Propranolol à dégagement lent peut-être, quant à lui pris indépendamment des repas. Saulnier (90) rappelle qu'il existe en plus un rythme circadien pour ce produit. Les pics plasmatiques et la biodisponibilité sont abaissés à quatorze heures comparativement aux prises de deux, huit et vingt heures.

2) Le Métoprolol (D.C.I.)

C'est une molécule aux caractéristiques pharmacologiques proches de celles du Propranolol. La posologie quotidienne est de 100 à 200 mg. Un effet synergique peut être obtenu par

l'association avec les diurétiques et/ou les vasodilatateurs périphériques en adoptant les posologies respectives.



Spécialités pharmaceutiques :

- Métoprolol seul :

LOPRESSOR 200 mg * comprimés

SELOKEN* comprimés à 100 mg

SELOKEN 200 mg* comprimés

- Métoprolol associé à un diurétique :

LOGROTON* comprimés à 200 mg de Métoprolol et
25 mg de Chlortalidone

Regardh (79) a rapporté que le Métoprolol était résorbé essentiellement au niveau de l'intestin. Le C_{max} apparaît dès la première heure en cas d'administration du Métoprolol en solution aqueuse, entre la première et la troisième heure si le Métoprolol est sous forme de comprimés à libération immédiate et plus de cinq heures après son administration, s'il s'agit d'une forme retard.

Mais en dépit d'une absorption complète, seulement 50 % de la dose prescrite est retrouvée dans la circulation sanguine, cela à cause de l'élimination importante lors du premier passage hépatique.

Le Métoprolol a un comportement pharmacocinétique influencé de la même manière que celui du Propranolol, par la nourriture ce qui explique son étude en parallèle faite par Melander (65).

♦ Ses résultats montrent qu'il existe seulement une différence significative de l'aire sous la courbe ($p < 0,05$) entre les deux expériences ; la nourriture provoquant une augmentation des valeurs.

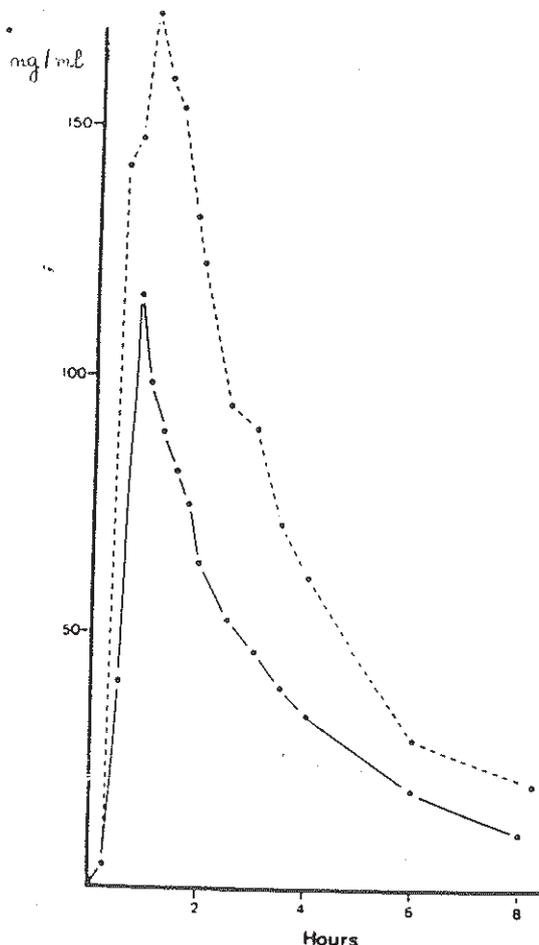


FIGURE 27

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU METOPROLOL CHEZ DEUX VOLONTAIRES SAINS AYANT REÇU 100 MG DE METOPROLOL A JEUN (●—●) OU AVEC UN PETIT DEJEUNER (●- - -●). (65).

♦ L'augmentation de la biodisponibilité du Métoprolol pris avec un repas est due là encore à une diminution du métabolisme présystémique. La prise alimentaire permet donc de pallier légèrement l'inconvénient, qu'est la faible biodisponibilité du Métoprolol.

Actuellement, le Métoprolol n'est pas commercialisé sous une forme retard. Une étude de Lecaillon (55) montre que les Cmax, Tmax, ASC sont identiques, que le comprimé soit pris à jeun ou au cours d'un repas. La résorption totale de la forme à libération prolongée nécessite environ quatorze heures.

Dans ce dernier cas, les changements passagers physiologiques associés à l'ingestion de nourriture deviennent négligeables et il n'apparaît pas nécessaire de prendre des précautions.

Les comprimés à libération immédiate doivent être pris au cours des repas étant donné que le Métoprolol a un effet de premier passage important.

Son effet antihypertenseur est maximal au cours de la journée mais diminué en période nocturne et au petit matin (Saulnier (90)).

IV. 3.3. LES VASODILATATEURS

- La Dihydralazine (D.C.I.)

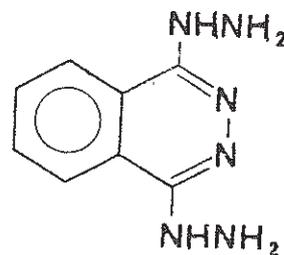
De nombreuses études ont été réalisées sur la possibilité d'une interaction entre la nourriture et la Dihydralazine. Elles sont importantes car il a été observé une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques d'Hydralazine et l'effet antihypertenseur.

Il est donc intéressant d'un point de vue clinique d'examiner les facteurs qui peuvent altérer les concentrations plasmatiques des spécialités à base de ce principe actif.

Les spécialités pharmaceutiques sont :

NEPRESSOL* comprimés à 25 mg

TRASIPRESSOL* comprimés à 25 mg de Dihydralazine et 80 mg d'Oxprénolol



En 1977, Melander (64) a indiqué que la nourriture augmente la biodisponibilité de l'Hydralazine chez l'homme.

Les résultats sont contestés par Shepherd (92) en 1984.

TABLEAU XXXIX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE L'HYDRALAZINE ETUDIES CHEZ SIX SUJETS HYPERTENDUS (N=6)

	Cmax ($\mu\text{mol/ml}$)	ASC ($\mu\text{mol/mn}$)	Chute P.A. (en mm de Hg)
A jeun	1,18 \pm 0,23	31,25 \pm 6,13	18 \pm 3
Après repas	0,69 \pm 0,22	18,4 \pm 5,06	11 \pm 3
P		p < 0,02	p < 0,001

♦ Dans cette étude, les Cmax d'Hydralazine ont chuté de 46,2 % (\pm 11,5) lorsque l'Hydralazine est prise après un repas.

♦ De même l'aire sous la courbe est réduite de façon significative (45,7 % \pm 9,5 %) par un petit déjeuner pris avant le comprimé.

♦ Parallèlement à la réduction de la biodisponibilité, la chute de pression artérielle est moins intense chez les sujets ayant pris un repas.

On a donc une diminution de l'effet de l'ordre de $41,5 \% \pm 5,6 \%$.

Pour expliquer ces résultats contradictoires, Shepherd avance l'hypothèse suivante : l'Hydralazine serait rapidement transformée en son métabolite majeur. Cette métabolisation serait stimulée par la prise de nourriture.

L'acide Hydralazine pyruvique hydrazone, inactif expliquerait la diminution de l'effet thérapeutique recherché.

La divergence entre ces deux études résulterait entre autre :

- de la méthode de dosage.

A l'inverse des premiers, Shepherd et son équipe ont utilisé une méthode spécifique de l'hydralazone ; ils ne dosent pas le métabolite.

- de la méthode d'administration de l'Hydralazine.

Shepherd a donné l'Hydralazine quarante-cinq minutes après le repas standard identique à celui de Melander, alors que ce dernier a testé l'influence de la nourriture en donnant le médicament avec le repas.

Cette différence est plus importante qu'elle n'y paraît ; comme nous venons de le voir pour le Métoprolol et le Propranolol l'effet de la nourriture est passager et peut disparaître en quarante cinq minutes.

D'ailleurs Shepherd met en évidence une absence de variation du flux splanchnique à ce moment là.

Liedholm (58) en 1982 confirme l'effet transitoire de la nourriture sur la physiologie. Il montre que la biodisponibilité de l'Hydralazine est plus élevée lorsqu'elle est administrée sous forme de comprimés classiques plutôt que lorsqu'elle est donnée sous forme de comprimés à libération prolongée.

Actuellement Melander (69) expliquerait l'augmentation de la biodisponibilité de l'Hydralazine par une augmentation fugace du flux splanchnique due à la nourriture.

Il y aurait donc une influence seulement si le comprimé est pris en même temps que le repas.

Cela paraît possible puisque cette molécule est une base faible lipophile ce qui implique, comme nous l'avons vu dans la première partie que sa résorption dépend du flux sanguin splanchnique : la Dihydralazine fait partie des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique.

De plus, l'inhibition par la nourriture des enzymes de la réaction d'acétylation expliquerait une réduction de la clairance présystémique de l'Hydralazine (Melander (69)).

Enfin, la nourriture améliorerait la dissolution et la désintégration du comprimé.

Plusieurs conseils pourraient être donnés :

- Les comprimés classiques, utilisés en France ne doivent pas être pris après les repas.

Même si les valeurs de la biodisponibilité sont discutées par certains auteurs, il est clair que l'effet antihypertenseur est moins bon.

- Il semblerait qu'il soit possible de les prendre pendant le repas, la biodisponibilité étant nettement plus élevée.

Il est quand même dommage alors que cela est simple à réaliser, que les effets sur la pression artérielle n'aient pas été enregistrés afin d'apporter une certitude supplémentaire (Saulnier (89)).

V. APPLICATIONS PRATIQUES

L'alimentation peut donc modifier comme nous venons de le voir, de manière très variable, l'absorption des médicaments.

Aucune règle prévisible ne peut être déduite des connaissances acquises. Seules quelques recommandations peuvent être faites (Puichavy (77)).

V. 1. MEDICAMENTS POUR LESQUELS AUCUNE INFORMATION PRECISE N'EST DISPONIBLE

L'administration en dehors d'un repas, en pratique au moins quinze minutes avant est légitime pour éviter une modification imprévue de l'absorption. Cela est valable notamment pour les médicaments dont la dose toxique est proche de la dose thérapeutique. Une diminution de leur résorption peut conduire à l'inefficacité, une augmentation à la toxicité.

Exemple d'antihypertenseurs dont l'interaction avec l'alimentation est inconnue :

- Minoxidil (LONOTEN*)
- Ciclétanine (TENSTATEN*)
- Xipamide (LUMITENS*)
- Céliprolol (CELECTOL*)

V. 2. MEDICAMENTS POUR LESQUELS L'EFFET D'UNE PRISE ALIMENTAIRE SIMULTANEE A LEUR ABSORPTION A ETE ETUDIE

V. 2.1. MEDICAMENTS DONT L'ABSORPTION EST AUGMENTEE PAR L'ALIMENTATION

Il est préférable de les administrer en même temps que celle-ci :

Exemples :

- Hydrochlorothiazide
- Canrénone
- Spironolactone
- Propranolol
- Métoprolol
- Labétolol
- Dihydralazine

V. 2.2. MEDICAMENTS DONT L'ABSORPTION EST DIMINUEE PAR L'ALIMENTATION

Il y a intérêt à ce que ces médicaments soient pris en dehors des repas.

Exemple d'antihypertenseurs à administrer en dehors des repas :

- Furosémide
- Acébutolol
- Sotalol
- Aténolol
- Nicardipine
- Alpha méthyl dopa

V. 2.3. MEDICAMENTS DONT L'ABSORPTION EST RALENTIE
MAIS LA BIODISPONIBILITE NON MODIFIEE

Il peut être par conséquent intéressant de les administrer pendant le repas. C'est le cas pour :

- La Prazosine : son pic plasmatique se trouve diminué pouvant éviter ainsi l'hypotension artérielle. La demi-vie se trouve allongée ce qui permet d'espacer l'intervalle entre deux prises.
- La Nifédipine : même remarque.

Par contre cela s'avère négatif pour les diurétiques comme le Bumétanide qui sont pris le soir. Le retard d'absorption entraîne un retard de l'effet pouvant être gênant pour le confort du malade.

V. 2.4. CAS PARTICULIERS

* Enfin il faut remarquer qu'il n'existe pas forcément une corrélation entre la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique. Le Captopril illustre cette notion.

La biodisponibilité est diminuée mais son effet antihypertenseur ne varie pas. Toute étude devrait s'intéresser à ce paramètre fondamental qu'est l'effet clinique, afin d'améliorer et de rendre les conseils plus judicieux.

En effet, pendant longtemps on a pensé que le Captopril devait être pris avant le repas ce qui ne s'avère plus nécessaire aujourd'hui.

* Dans certains cas, l'avis ne doit pas porter uniquement sur le facteur repas mais plus généralement sur le meilleur moment de prise au cours du nycthémère dont le repas

n'est qu'un des aspects. Pour ce faire, il convient d'intégrer plusieurs données souvent contradictoires.

Quelques réflexions de bon sens permettent souvent de répondre simplement :

♦ Le médicament est-il bien toléré sur le plan gastrique ?

Dans le cas contraire, le médicament doit être pris au cours du repas, quels que soient les autres paramètres pouvant intervenir. La bonne tolérance d'un médicament est toujours prioritaire de décision, la clinique idéale ne servant à rien si le malade est incapable d'ingérer le médicament à cet instant.

Mis à part les diurétiques thiazidiques, le Furosémide, pour lesquels aucun effet indésirable gastro-intestinal n'est mentionné dans le Vidal, tous les autres antihypertenseurs et notamment les bêta-bloquants provoquent soit des nausées, soit des vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie...

♦ Une action pharmacologique du médicament justifie t-elle sa prise à un moment donné de la journée ?

Ce facteur conditionnant l'activité du médicament est là encore à prendre en compte.

Pickering (76) grâce à des mesures tensionnelles relevées toutes les quinze minutes pendant vingt-quatre heures fait apparaître :

- Une variabilité extrême de la tension artérielle au cours du nycthémère tant chez le normotendu que chez l'hypertendu. Cette variabilité peut être plus marquée chez ce dernier et s'accroît avec l'âge.

Les valeurs maximales des pressions systoliques et diastoliques ont lieu de neuf heures à quinze heures puis s'abaissent régulièrement jusqu'à trois heures du matin.

- Des pics tensionnels provoqués soit par des sollicitations neurosensorielles, soit par l'effort, soit par le café ou le tabac.

Par conséquent lutter contre cette variabilité tensionnelle implique le choix d'un antihypertenseur qui ait :

- 1) une action continue 24 heures sur 24.
- 2) une action sur les poussées et les à-coups.
- 3) une action qui soit "levée" lorsque les chiffres tensionnels sont bas afin d'éviter tout risque d'hypotension.

Cependant, peu d'antihypertenseurs cumulent ces caractéristiques. Saulnier (90) résume les faits pratiques les plus marquants pour quelques classes thérapeutiques.

© En ce qui concerne les diurétiques :

- L'Hydrochlorothiazide : le meilleur rapport effet thérapeutique sur toxicité est obtenu lors d'une administration le matin.
- Le Furosémide : il aurait un effet diurétique maximal à dix heures.

© En ce qui concerne les bêta-bloquants : les principes actifs Pindolol, Sotalol, Aténolol, Oxprénolol diminuent nettement la pression artérielle au cours de la journée. Leur effet est beaucoup moins significatif au cours de la nuit et au petit matin.

Cela est particulièrement important pour les sujets souffrant d'une hypertension sévère. On prescrira ces médicaments le matin vers sept-huit heures, mais ils sont souvent insuffisants à eux seuls pour maintenir la pression artérielle dans les limites souhaitables tout au long du nycthémère.

Cela nécessite plusieurs prises par jour ou l'association à d'autres antihypertenseurs.

© En ce qui concerne les antagonistes calciques : au contraire leur activité semble se maintenir tout au long du rythme circadien. Il faut respecter toutefois l'intervalle préconisé entre les prises pour chaque spécialité.

© En ce qui concerne l'Alpha méthyl dopa : malgré une demi-vie courte, l'Alpha méthyl dopa peut dans certains cas être administrée en prise unique, l'activité clinique persistant longtemps.

Si le médicament est pris le matin, son efficacité est accrue mais expose le malade aux désagréments de l'action sédatrice du principe actif.

La prise vespérale est plus intéressante lorsqu'il existe un pic matinal de pression artérielle important.

♦ Le taux sérique du médicament est-il en relation avec son activité ou sa toxicité ?

La priorité est d'obtenir du malade la régularité de prise, notamment par rapport aux repas afin d'éviter toute fluctuation d'effet. Si la participation du malade est aléatoire (mauvaise compliance, malade à vie active...), il sera prudent que le médecin choisisse un médicament dont la cinétique est peu perturbée par l'alimentation.

Dans tous les cas, il apparaît de toutes façons nécessaire que l'horaire de prise du médicament par rapport aux repas soit maintenu constant d'une prise à une autre pour éviter des fluctuations de l'efficacité thérapeutique.

VI. TABLEAUX RECAPITULATIFS

Les tableaux suivants reprennent les résultats actuellement établis concernant la résorption d'un certain nombre de classes d'antihypertenseurs.

Pour une même classe médicamenteuse, il est constaté qu'il n'existe pas toujours des similitudes au niveau des paramètres pharmacocinétiques des différentes D.C.I.. D'où des conseils parfois complètement opposés quant au moment de prise de ces médicaments. Cette impossibilité de synthèse nous oblige à envisager le sujet sous un autre plan.

Néanmoins ces tableaux récapitulatifs peuvent aider à choisir rapidement un antihypertenseur au sein d'une même classe.

Ainsi, s'il doit être prescrit un inhibiteur calcique à un malade peu "docile", il pourra, afin de l'aider à suivre son traitement, être choisi un médicament dont la prise est possible pendant les repas. En consultant ces tableaux, nous voyons qu'il faut éviter la prescription de Nicardipine.

VI. 1. LES DIURETIQUES HYPOKALIEMIANTS

TABLEAU 40 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES DIFFERENTS DIURETIQUES HYPOKALIEMIANTS.

		Diurétiques de l'Anse		Diurétiques thiazidiques				
		Furosémide	Bumétanide	BDF ¹	Clopamide	HDC ²	HDF ³	Indapamide
Biodisponibilité	↑					X		
	↓	X		X	X		X	X
	=		X					
Vitesse de résorption	↑							
	↓		X					
Intensité de résorption	↑							
	↓	X						
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ⁴							X
	Pdt.			X	X	X ⁵	X	
	Hors	X ⁶	X ⁷					

- 1 BDF = BenDroFluméthiazide
- 2 HDC = HyDroChlorothiazide
- 3 HDF = HyDroFluméthiazide
- 4 <> : Lire "indifférent"
- 5 Au petit déjeuner
- 6 A 10 heures le matin
- 7 Avant le repas du soir

VI. 2. LES DIURETIQUES HYPERKALIEMIANTS

TABLEAU 41 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES DIFFERENTS DIURETIQUES HYPERKALIEMIANTS

	Antialdostérone			Association à base d'HDC ¹		
		Canrénone	Spironolactone	Amiloride	Amiloride + Timolol	Triamterène
Biodisponibilité	↑ ↓ =	X	X	X		
Vitesse de résorption	↑ ↓					
Intensité de résorption	↑ ↓	X	X		X	
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ² Pdt. Hors	X ³	X ⁴	X	X ⁵	X

1 HDC = Hydrochlorothiazide

2 <> : Lire "indifférent"

3 A la fin du repas

4 A la fin du repas

5 Au petit déjeuner

VI. 3. LES BETA-BLOQUANTS

TABLEAU 42 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES BETA-BLOQUANTS A HAUT PASSAGE HEPATIQUE

		β^- à haut passage hépatique			
		Labétolol	Métoprolol	Oxprenolol	Propranolol
Biodisponibilité	↑ ↓ =	X	X	X	X
Vitesse de résorption	↑ ↓	X			
Intensité de résorption	↑ ↓		X		X
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ¹			X ²	
	Pdt.	X	X		X
	Hors				

1 <> : Lire "indifférent"

2 Eviter de prendre le comprimé après 18 heures.

TABLEAU 43 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES BETA-BLOQUANTS A FAIBLE PASSAGE HEPATIQUE

		β^- à faible passage hépatique						
		Acébutolol	Aténolol	Bisoprolol Bétaxolol	Penbutolol	Timolol Nadolol Tertalotol	Pindolol	Sotalol
Biodisponi- bilité	↑ ↓ =	X	X	X	X	X	X	X
Vitesse de résorption	↑ ↓		X		X		X	
Intensité de résorption	↑ ↓	X ¹					X	X
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ²			X	X	X	X ³	
	Pdt. Hors	X	X					X ⁴

Remarque : L'association Aténolol-Nifédipine doit être prise hors des repas

-
- 1 Diacétolol
 - 2 <> : Lire "indifférent"
 - 3 Sauf après 18 heures
 - 4 Sauf après 18 heures

VI. 4. AUTRES CLASSES

TABLEAU 44 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES INHIBITEURS CALCIQUES

		Inhibiteurs calciques				
		Dilthiazem	Nicardipine	Nifédipine	Nitrendipine	Vérapamil
Biodisponibilité	↑ ↓ =	X	X	X	X	X
Vitesse de résorption	↑ ↓			X		X
Intensité de résorption	↑ ↓					
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ¹ Pdt. Hors	X	X	X ²	X	X ³

1 <> : Lire "indifférent"
 2 Diminution des effets secondaires
 3 Conseil du Laboratoire

TABLEAU 45 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

		Inhibiteurs de l'enzyme de conversion			
		Captopril	Enalapril	Lisinopril	Périndopril
Biodisponibilité	↑ ↓ =	X	X	X	X
Vitesse de résorption	↑ ↓	X			
Intensité de résorption	↑ ↓	X			
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ¹ Pdt. Hors	X	X	X	X

1 <> : Lire "indifférent"

TABLEAU 46 INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX, PERIPHERIQUES ET DIVERS

	Antihypertenseurs centraux			AntiH. périphériques		AntiH. divers	
		α méthyl dopa	Clonidine	Guanoxabenz	DHZ ¹	Prazosine	Rilménidine
Biodisponibilité	↑ ↓ =	X	X	X	X	X	X
Vitesse de résorption	↑ ↓	X				X	X
Intensité de résorption	↑ ↓	X			X		
Moment de prise du comprimé par rapport au repas	<> ² Pdt. Hors	X ⁵			X	X ⁴	X ³

1 DiHydralazine

2 <> : Lire "indifférent"

3 Mais le matin

4 Baisse les effets secondaires lors de la première prise

5 Avant le repas

CHAPITRE IV

**INFLUENCE DE LA NATURE DE
L'ALIMENT SUR L'ACTIVITE OU LA
TOXICITE DU MEDICAMENT**

Ingérés séparément ou simultanément, les médicaments et les aliments ne sont pas absorbés et métabolisés de la même manière. Il y a donc lieu de considérer la composition de la nourriture lors de l'administration d'un médicament.

Nutritionnistes et pharmacologues s'efforcent d'approfondir une étude qui s'avère délicate tant il existe des variations individuelles aux diverses réactions et tant les interactions aliments-médicaments varient d'un produit à l'autre.

L'effet thérapeutique optimal exigerait des normes précises en ce domaine. On peut concevoir qu'un jour, un type de régime précis favorisera le succès de tel ou tel médicament et pas seulement celui dont l'administration implique expressément une diététique particulière.

On a essayé plusieurs fois de contrôler l'hypertension artérielle par des moyens hygiéno-diététiques, donc non pharmacologiques.

Par contre, il existe pratiquement aucune étude clinique réalisée pour déterminer le rôle complémentaire de l'alimentation sur la thérapeutique médicamenteuse. Une question intéressante pour nous serait pourtant de savoir si certains aliments agissent de façon synergistique ou au contraire de façon opposée à certains produits pharmaceutiques.

I. LES FACTEURS NUTRITIONNELS DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. 1. LE SODIUM (Na⁺)

Indiscutablement la responsabilité de l'apport sodé est largement impliquée dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle.

I. 1.1. DEMONSTRATIONS DE LA CORRELATION ETROITE
ENTRE LES APPORTS EN SEL ET LE NIVEAU DE LA
PRESSION ARTERIELLE

Cela a été démontré par :

- Des études épidémiologiques : elles comparent la population du Japon septentrional dont le plat quotidien est le poisson fumé salé et qui consomme de ce fait près de trente grammes de sel par jour et les Esquimaux qui n'en consomment que de un à trois grammes. Ces études montrent que la prévalence de l'hypertension artérielle est de 35 à 40 % chez les Japonais et infiniment plus faible chez les Esquimaux chez lesquels l'hypertension artérielle est presque inexistante.

- Des études expérimentales : une preuve du rôle hypertenseur du sodium est qu'expérimentalement on a pu élever les chiffres tensionnels des rats en remplaçant l'eau de boisson par une solution de chlorure de sodium à 1 %. Deux tiers des rats deviennent hypertendus en huit mois.

- Enfin, des investigations thérapeutiques sont également confirmées. Le régime strict de Kempner que l'on appliquait d'ailleurs difficilement dès 1945, arrivait à faire baisser des pressions élevées dans les hypertensions artérielles sévères voire malignes alors que l'on ne possédait aucun traitement efficace.

I. 1.2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Ils demeurent purement hypothétiques, malgré les nombreuses recherches des dernières décennies.

Le sodium est un cation essentiellement contenu dans le milieu extracellulaire. La première hypothèse évoquée fut donc qu'un excès de sel avait pour conséquence une augmentation des liquides extracellulaires (hypervolémie).

Par suite il était observé une élévation de la pression artérielle jusqu'à ce qu'elle soit assez élevée pour assurer une élimination identique à l'apport sodé afin de rétablir l'homéostasie. Cependant chez les hypertendus essentiels, les mesures de Na^+ de l'organisme, du volume des liquides extracellulaires et du système rénine-angiotensine-

aldostérone qui contrôlent ces paramètres sont souvent normales.

L'intérêt se porta alors sur le Na^+ intracellulaire. Cette anomalie est généralisée à toutes les cellules. Mais, au niveau des fibres musculaires lisses des artérioles, l'accumulation du Na^+ entraîne une augmentation du Ca^{++} (par le jeu de la pompe $\text{Ca}^{++}\text{-Na}^+$) dans la cellule de ce même muscle lisse.

Il en résulte une augmentation du tonus vasculaire, donc une élévation des résistances périphériques, base hémodynamique de l'hypertension artérielle.

Cette augmentation du sodium chez l'hypertendu essentiel serait due à un dysfonctionnement des pompes de Na^+ contenues dans les membranes cellulaires. Le rôle de cette pompe est d'assurer la consistance du milieu extracellulaire riche en Na^+ et du milieu intra cellulaire pauvre en Na^+ .

Cet enrichissement cellulaire est accompagné d'une sensibilité accrue aux hormones pressives.

Bianchit (13) a montré que le trouble premier serait une anomalie non pas dans l'excrétion du Na^+ mais dans la réabsorption qui serait accrue.

I. 2. LE POTASSIUM (K^+)

I.2.1. DEMONSTRATION DU ROLE ANTIHYPERTENSEUR DU K^+

Si le rôle physiopathologique du sel dans l'hypertension artérielle n'est plus à découvrir, un autre intervenant semble aujourd'hui se révéler d'une importance capitale : le potassium.

Un apport potassique insuffisant pourrait être également un facteur d'élévation tensionnelle. Inversement un apport potassique accru pourrait réduire l'effet hypertenseur d'un apport sodé excessif. Par contre Smith (96) a montré sur vingt patients que chez les patients qui avaient déjà un apport en sodium plutôt réduit (70 mg par jour) l'apport en potassium avait peu ou pas d'effet sur la pression sanguine.

Il n'existerait donc pas d'avantage supplémentaire à combiner un régime faible en Na^+ et riche en K^+ .

Une étude de Kaplan (48) publiée en 1985, concerne des patients ayant une hypertension artérielle modérée traitée par des diurétiques et qui avaient tous une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l. La correction de l'hypokaliémie a diminué la pression artérielle moyenne de 5,5 mm de mercure en même temps que la kaliémie augmentait de 0,5 mmol/l en moyenne. Il apparaît donc logique de parler d'efficacité antihypertensive concernant l'ion potassium.

Le rôle bénéfique du potassium dans l'hypertension artérielle essentielle peut être expliqué par la mise en jeu de plusieurs mécanismes.

I. 2.2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il semblerait que tout d'abord le potassium ait une action natriurétique.

D'autre part Skrabal (95) a démontré qu'il y aurait lors d'un apport potassique accru une moindre sensibilité des récepteurs des muscles lisses à la Noradrénaline et une

moindre production de Noradrénaline au niveau même de la synapse.

Mais le mécanisme le plus intéressant concerne les modifications des transferts ioniques de part et d'autre de la membrane de la fibre musculaire lisse de l'artériole.

En effet, les transferts ioniques transmembranaires se font essentiellement grâce à une enzyme : le sodium-potassium ATPase. Son rôle est de faire sortir le sodium de la cellule et d'y faire entrer le potassium. Si cette pompe est inhibée, une hypercontractibilité de la fibre musculaire lisse apparaît comme il a été vu précédemment.

Or la kaliémie participe à la régulation de cette pompe à sodium. Si elle augmente, la pompe sodium est stimulée et de ce fait la concentration intracellulaire augmente, ce qui est à l'origine du myocite.

Inversement une hypokaliémie entraîne une diminution de l'activité de la pompe à sodium, une baisse de concentration intracellulaire en potassium et donc une contraction de la fibre musculaire lisse, facteur de résistance au traitement antihypertenseur.

I. 3. LES GRAISSES

La consommation de graisse pourrait influencer la pression artérielle. Actuellement, on cherche à réduire la consommation totale de graisses afin de passer d'environ 40 à 30 % de l'apport énergétique. Mais au sein même de ces graisses, il faut distinguer les acides gras saturés de ceux qui sont mono ou polyinsaturés.

En effet plusieurs études avancent l'hypothèse qu'une consommation accrue de graisses polyinsaturées aux dépens des graisses saturées réduirait la pression sanguine

I. 3.1. DEMONSTRATION DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ACIDES GRAS DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Puska a testé chez des normotendus, l'efficacité d'une réduction de l'apport lipidique (ramené de 40 à 25 % de la consommation calorique) avec élévation du rapport poly insaturé sur saturé (de 0,8 à 1) sur une période de six semaines.

Il a observé une réduction tensionnelle de cinq quart millimètres de mercure, significative (Wassertheil-Smoller (103)).

On peut en rapprocher la réduction tensionnelle également significative de 5/3 mm de Hg observée par Rouse dans une étude sur des sujets normotendus.

L'intervention consistait à remplacer pendant six semaines l'alimentation omnivore normale par une alimentation lacto-végétarienne, sans modification de l'apport sodé ni potassique.

Ainsi, on pourrait expliquer en partie la moindre fréquence de l'hypertension chez les végétariens (Rouse (85)).

Knapp (53) dans une étude très récente (1989) étudia cette possibilité chez trente deux sujets légèrement hypertendus en les soumettant à quatre régimes différents :

Groupe n°1 :

Il reçoit 10 ml d'huile de poissons qui apportent 3 grammes d'acides gras polyinsaturés

(AGP) dont 1,8 grammes d'EPA (n-3) et 1,2 grammes d'DHA (n-3).

Groupe n°2 :

Il reçoit 50 ml de cette même huile qui apportent 15 grammes d'AGP dont 9 grammes d'EPA (acide écosapentaénoïque) et 6 grammes d'DHA (acide docosaénoïque).

Groupe n°3 :

Il reçoit 50 ml d'huile de tournesol fournissant 61 à 72 % d'acide linoléique, 39 grammes d'AGP appartenant à la famille n-6.

Groupe n°4 :

Il reçoit un mélange d'huile (35 % d'huile de coco, 53 % d'huile d'olive et 12 % d'huile de tournesol) qui fournissent 15 % d'AGP, 46 % d'AGM (acides gras monoinsaturés) et 39 % d'AGS (acides gras saturés).

D'après les deux courbes représentées ci-dessous, nous constatons que seul le régime numéro 2 permet d'obtenir une baisse significative de la pression artérielle (-6,5 mm de Hg pour la pression systolique ($p < 0,03$) et -4 mm de Hg pour la pression diastolique ($p < 0,015$)).

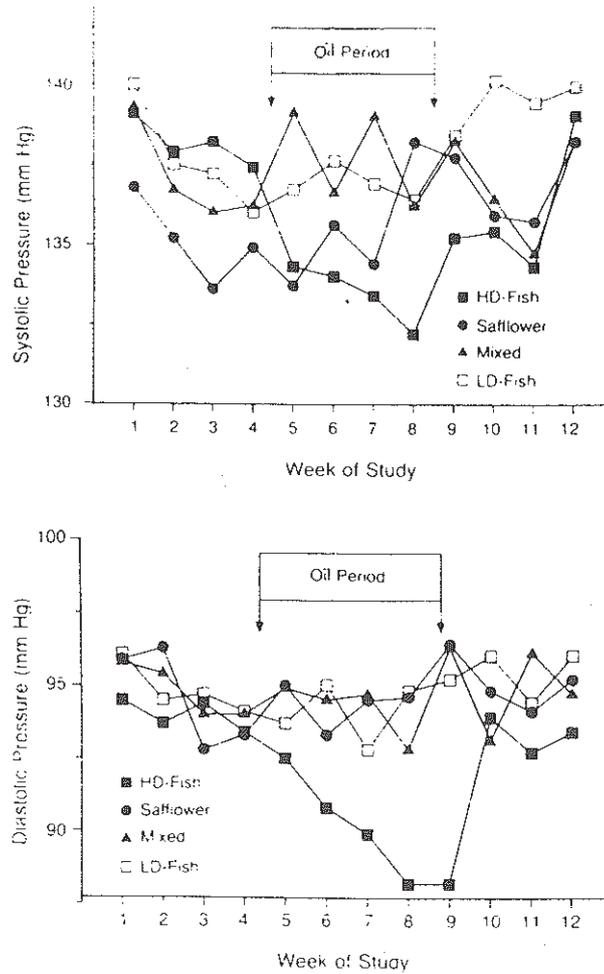


FIGURE 28 BAISSSE DE LA PRESSION ARTERIELLE EN FONCTION DES DIFFERENTS REGIMES

Ainsi Knapp met en évidence que seuls les acides gras appartenant à la famille (n-3) auraient une action hypotensive alors que d'autres études attribuent cet effet également aux AGP appartenant à la famille (n-6) (53).

I. 3.2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ACIDES GRAS POLYINSATURES (N-3)

Les AGP (n-3) à forte dose provoqueraient la suppression de la synthèse rénale de la prostaglandine E₂ chez des

patients hypertendus souffrant d'une déficience rénale. Cela reste à confirmer et surtout à être exploité.

En fonction de ces concepts, la situation nutritionnelle française serait favorable au développement de l'hypertension artérielle. D'une manière générale la consommation de lipides polyinsaturés (7 % de calories) et le rapport polyinsaturés sur saturés (environ 0,35) sont nettement inférieurs aux recommandations actuelles (respectivement 30 % et 1).

I. 4. LE CALCIUM (Ca⁺⁺)

Nous avons déjà vu le rôle du calcium dans la contraction physiologique des muscles lisses.

I. 4.1. DEMONSTRATION DU ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CALCIUM DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Wassertheil-Smoller (103) rapporte les résultats d'une enquête récente (1987). Ils indiquent que les hypertendus consommeraient 18 % de calcium alimentaire en moins que les gens ayant une tension normale. Des études menées suggèrent qu'une réduction de calcium augmente la pression sanguine aussi bien sur le rat normotendu qu'hypertendu.

Tandis que Belizan (11) a testé chez des sujets normotendus l'efficacité d'un supplément d'1 gramme de calcium contre placebo pendant vingt deux semaines. Il constate une réduction de 8 % de la pression diastolique en décubitus dorsal sans modification de la pression systolique.

Resnick (81) travaille depuis plusieurs années sur la relation entre le calcium et l'hypertension et arrive aux mêmes conclusions que celles précédemment exposées. Il montre en plus qu'il existe une modification du métabolisme du calcium chez un hypertendu.

Ainsi chez des sujets qui présentent un taux sérique faible en calcium, on note également une teneur faible en rénine, une teneur élevée en 1,25 di(OH) vitamine D, en PTH et en calcitonine. Inversement, à une forte teneur de calcium sérique correspond un taux élevé d'hormone rénale.

I. 4.2. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Le calcium interviendrait donc dans la régulation de la tension artérielle par le biais du système rénine-aldostérone qu'il contrôle.

De plus on note une relation entre le calcium et le sodium :

♦ Un supplément en calcium peut annuler l'hypertension provoquée par un apport excessif en chlorure de sodium.

♦ Un apport trop important en chlorure de sodium expose à une altération du métabolisme du calcium et produit les mêmes effets que ceux trouvés chez des sujets ayant une rénine basse.

Depuis quelque temps, on parle de facteur génétique comme étant un éventuel facteur étiologique de l'hypertension artérielle. On a vu que les différences de pression

artérielle suivant l'apport sodé sont aisément mises en évidence entre populations, mais jamais à l'intérieur d'une même population. Il existe donc une variabilité inter individuelle importante dans la sensibilité de la pression artérielle à l'apport sodé. Ce fait ramène à l'idée que la sensibilité au sodium est transmise génétiquement. On peut donc émettre la même hypothèse pour le calcium du fait de la relation calcium-sodium-rénine.

Par conséquent avant l'instauration d'un régime particulier il est nécessaire de faire les dosages portant sur le métabolisme du calcium (en particulier ceux portant sur la rénine).

En effet l'apport d'un supplément calcique n'apparaît pas indispensable chez tous les hypertendus ; nous avons vu des hypertensions provoquées par un apport de calcium chez des sujets ayant une rénine haute (Resnick (81)).

Seuls les sujets ayant une faible teneur en rénine devraient recevoir une supplémentation calcique.

**II. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT SUR
L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS**

II.1. INFLUENCES DES IONS Na^+ ET K^+ SUR LES ANTIHYPERTENSEURS

Lorsque l'on traite un malade hypertendu, il existe un examen simple à réaliser et qui permet d'apprécier rapidement l'efficacité du traitement.

II. 1.1. L'IONOGRAMME URINAIRE

* **Techniques et valeurs normales** : après un recueil des urines sur vingt quatre heures, on doit avoir lors d'un régime standard une élimination des ions égale aux apports soit :

- une natriurèse comprise entre 100 et 200 mmol par 24 heures.

- une kaliurèse comprise entre 20 et 100 mmol par 24 heures.

* **Intérêts** : c'est une méthode simple d'évaluation des apports. La mesure de la natriurèse de vingt quatre heures constitue le meilleur moyen de surveillance d'un régime désodé.

Il est indispensable à la compréhension des troubles hydroélectrolytiques :

- en cas d'hyperhydratation extracellulaire et d'oedème, l'absence de sodium dans les urines est le témoin de sa rétention par le rein.
- en cas de déshydratation extracellulaire, une natriurèse supérieure à 20 mmol par litre traduit une fuite rénale de sodium.
- en cas d'hypokaliémie, une kaliurèse supérieure à 20 mmol par litre traduit une perte rénale de potassium.

*** Antihypertenseurs et modification du ionogramme urinaire :**

- Les antihypertenseurs centraux, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques entraînent peu ou pas de modifications.
- Les vasodilatateurs ont tendance à diminuer la natriurèse et à provoquer une rétention hydrosodée.
- Les diurétiques sont des substances qui inhibent la réabsorption tubulaire du sodium en un site ou un autre du néphron. Leur action consiste donc à diminuer le volume du liquide extracellulaire.

Il existe deux types de diurétiques :

- ♦ Diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé. De part leur mode d'action provoquent une natriurèse transitoirement

accrue, un kaliurèse augmentée avec risque d'hypokaliémie (Cf figure 29).

♦ Diurétiques épargneurs de potassium et antialdostérone dont l'effet permettrait de lutter contre l'une des conséquences de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

On note alors une natriurèse peu modifiée et une kaliurèse diminuée avec risque d'hyperkaliémie.

L'hypokaliémie induite est telle qu'elle nécessite un supplément potassique.

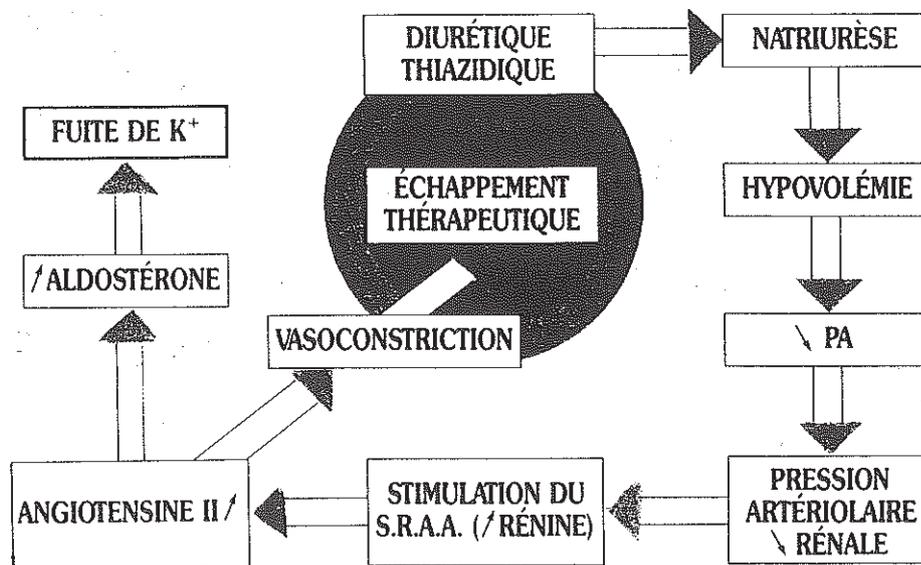


FIGURE 29

CONSEQUENCES DE LA STIMULATION DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE LORS DE L'ADMINISTRATION D'UN DIURETIQUE THIAZIDIQUE

II. 2.2. LES SODIUM ET LES ANTIHYPERTENSEURS

Le sodium peut probablement provoquer une hypertension chez certains, en particulier ceux qui en mangent plus de cinq grammes par jour et ce de façon habituelle.

en France, il est fréquent d'observer des natriurèses atteignant ou dépassant 170-200 mmol par vingt-quatre heures c'est-à-dire correspondant à des rations de plus de dix grammes de sel par jour.

En fait, et heureusement il s'avère facile de réduire progressivement cette consommation. La plus grande partie du sel que nous absorbons (les deux tiers) provient du sel ajouté pour la cuisson ou à table. C'est donc celui-ci qu'il convient de réduire en priorité.

De même il faut apprendre aux gens "à démasquer le sel caché et à traquer le sel visible" en leur fournissant des tables de teneur en sodium des différents aliments et boissons.

Ainsi une réduction en sodium permettrait de contrôler la pression artérielle. On s'est aperçu qu'un apport sodé de 250 mmol par jour augmentait la pression artérielle. Un apport de 50 mmol par jour (moins de trois grammes) suffit à obtenir une baisse tensionnelle d'environ 10 mm de Hg pour la pression systolique et 5 mm de Hg pour la pression diastolique.

Actuellement on ne parle plus de régime désodé strict. Cette pratique remonte au temps où la plupart des antihypertenseurs étaient des diurétiques et vasodilatateurs.

Une alimentation salée produisait une rétention de l'eau et du sel ce qui tendait à neutraliser l'action des médicaments. Ce régime a été abandonné pour deux types de raison essentiellement :

- Sur un plan général, on ne doit pas oublier que toutes modifications de l'alimentation d'un individu peuvent se heurter non seulement à ses habitudes et ses goûts, mais à tout un environnement psychosociologique.

A court ou moyen terme, la probabilité d'un bénéfice lié à la diététique est modeste, voire nulle. Nos conseils doivent donc viser à aider l'individu à supporter les améliorations durablement accessibles sans difficulté dans sa position. Des conseils trop stricts seraient rejetés avec pour seule conséquence, une angoisse, une culpabilisation ou un refus général des soins médicaux.

- Sur le plan biologique, celui-ci était à l'origine :

* d'hyponatrémies sévères, notamment lors de la prise associée de diurétiques, et ce en particulier chez les personnes âgées. La conséquence était alors des déshydratations extracellulaires aiguës (hypotension et collapsus).

* d'hypokaliémie résultant d'un hyperaldostéronisme secondaire avec une natriurèse effondrée.

Les médecins lors de la prescription d'un antihypertenseur, et notamment d'un diurétique conseillent un apport

sodé d'environ trois grammes par jour. Plusieurs études récentes les incitent à aller dans ce sens.

Sodium et diurétique : en 1981, Ram (78) évalue les effets d'une restriction modérée en sodium sur trois produits diurétiques que sont le Furosémide (40 mg), la Chlortalidone (50 mg) et l'Hydrochlorothiazide (50 mg). Douze patients souffrant d'une hypertension relativement modérée (148/100) étaient assignés à un régime soit faible, soit élevé en sodium (excrétion urinaire moyenne de 70 et 92 mEq par jour respectivement).

Les résultats observés un mois après le début de l'expérience indiquent que la baisse moyenne de la pression sanguine pour tous les produits diurétiques était de façon significative plus prononcée pendant la période de faible prise de sodium (baisse de 14 mm de Hg) comparée à une baisse moyenne de 9 mm de Hg en ce qui concerne le régime fort en sodium. De plus la perte de potassium provoquée par un produit diurétique était réduite pratiquement de moitié grâce à une restriction modérée en sodium.

Donc cette étude a montré qu'une restriction modérée en sodium accroît l'action des diurétiques en diminuant la pression sanguine. Elle réduit également le problème de la perte en potassium. Les auteurs suggèrent que pour la majorité des patients qui n'ont pas de problèmes rénaux, une restriction modérée de sodium et une seule prise d'un produit diurétique, tel que l'Hydrochlorotiazide peuvent fournir un bon équilibre entre l'efficacité et la sécurité.

Ces résultats se rapprochent de ceux de Fallis et Ford (103). Ils ont comparé la baisse de la pression sanguine produite par un régime de 100 mEq de sodium avec 100 mg

d'Hydrochlorothiazide à la baisse de la pression sanguine produite par un régime de 50 mEq Na avec 50 mg d'Hydrochlorothiazide.

La baisse de la pression sanguine était identique pour les deux régimes. Par contre l'hypokaliémie était moindre avec le régime aux teneurs faibles en sodium et Hydrochlorothiazide. Ces résultats montreraient donc qu'une faible dose de diurétique thiazidique associée à un régime alimentaire restreint en sodium (1 à 3 grammes) peut être aussi efficace pour faire baisser la pression sanguine qu'une forte dose de médicament et une alimentation normale. De plus, elle aurait des conséquences moins néfastes sur les pertes en potassium.

Avec les autres classes thérapeutiques d'apparition plus récentes, même si peu d'études ont évalué de façon critique les effets d'une variation de l'apport en sel sur la pression sanguine, il ne semble pas y avoir autant de synergie d'action entre une diminution en sodium et les anti-hypertenseurs.

Sodium et inhibiteurs d'enzyme de conversion : Di Nicolantonio (32) a montré que l'action hypotensive de deux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (dont l'Enalapril) était accentuée lors de l'administration d'un régime à faible teneur sodique.

Sodium et bêta-bloquants : la remarque précédente est valable pour le Métoprolol.

Sodium et inhibiteurs calciques : il n'en est pas de même avec les inhibiteurs calciques. Plusieurs travaux ont démontré que la réponse tensionnelle aux anticalciques n'est jamais augmentée par la réduction de l'apport sodé.

Ainsi Nicholson (73) en 1987, montra l'effet de la restriction sodée alimentaire chez treize patients hypertendus recevant trois fois par jour 120 mg de Vérapamil. Les réductions de la pression sanguine provoquées par le Vérapamil ont été similaires avec l'alimentation riche en sodium (212 mEq/j) et celle pauvre en sodium (9 mEq/j) si l'on juge les résultats suivants :

TABLEAU 47 COMPARAISON DES PRESSIONS SANGUINES

	Vérapamil + 9 mEq Na ⁺ par jour	Vérapamil + 212 mEq Na ⁺ par jour
Pression systolique/ diastolique couché	145 ± 4 / 94 ± 3 mm Hg	146 ± 4 / 90 ± 3 mm Hg
Pression systolique/ diastolique debout	140 ± 4 / 98 ± 3 mm Hg	137 ± 3 / 93 ± 3 mm Hg

Ces études sont néanmoins le plus souvent à court terme, et nécessitent des investigations complémentaires. On peut dire qu'un régime sans sel lors d'un traitement par inhibiteur calcique ne semble pas être aujourd'hui justifié. On peut ajouter que les oedèmes qui peuvent se produire lors d'un traitement par dérivés de Dihydropyridine ne sont pas liés à une rétention hydrosodée, mais sont secondaires à une dilatation artérielle isolée, sans dilatation veineuse.

II. 1.3. LE POTASSIUM ET LES ANTIHYPERTENSEURS

S'il n'y a pas encore de preuve solide confirmant l'effet bénéfique du potassium sur les valeurs de la pression sanguine, on ne peut néanmoins négliger l'intérêt de cet ion lors de l'administration de diurétiques de l'anse de Henlé et thiazidiques.

Ces diurétiques constituent à l'heure actuelle un des traitements de base de l'hypertension artérielle. Toutefois il a été suggéré que l'effet bénéfique des diurétiques sur le contrôle de l'hypertension artérielle serait annulé à long terme par un ou des effets délétères propres à ce type de traitement, l'un de ces effets délétères étant l'hypokaliémie.

L'hypokaliémie induite par les diurétiques survient rapidement après l'instauration du traitement et atteint un plateau après environ une semaine de traitement. La dose de diurétique a une influence non négligeable sur l'intensité de l'hypokaliémie induite.

En effet, alors qu'une majoration de la dose de diurétique ne modifie pas sensiblement l'effet antihypertenseur, l'hypokaliémie est d'autant plus sévère que la dose de diurétique est importante.

L'apport en potassium aura donc là, au moins un rôle préventif. Cette supplémentation peut se faire par le biais de l'alimentation en indiquant au malade les aliments riches en potassium, mais cela n'est pas tellement préconisé. Le médecin opte pratiquement toujours pour la prescription de sels de potassium (chlorure de potassium) à la dose quotidienne d'environ quarante mmoles. Cette méthode est alors beaucoup plus facilement maîtrisable.

II. 2. INFLUENCE DES LIPIDES SUR LES ANTIHYPERTENSEURS

Aucune étude menée sur le rôle combiné de l'apport en graisses et d'un produit pharmaceutique antihypertenseur semble avoir été réalisée à ce jour.

II. 3. INFLUENCE DU CALCIUM SUR LES ANTIHYPERTENSEURS

Il n'a pas été fait actuellement de recherches sur l'interaction entre la prise alimentaire de calcium et des médicaments antihypertenseurs.

Cependant Wassertheil-Smoller (103) suggère que les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques seraient plus efficaces lorsqu'il y a un taux normal en calcium, celui-ci étant un facteur essentiel pour le fonctionnement des cellules.

CONCLUSION

Les conclusions données ici, sont un peu arbitraires dans le sens où les résultats obtenus sont le reflet de recherches effectuées par différents groupes d'étude.

Les méthodes expérimentales ne sont pas toujours identiques. Une telle liste ne doit donc pas être considérée comme immuable et basée uniquement sur les faits expérimentaux reproductibles et scientifiquement irréfutables.

D'ailleurs elle devra tout au moins être complétée dans la mesure où :

♦ certaines molécules n'ont pas encore été étudiées (exemple : Minoxidil, Tolonidine et de nombreuses associations...)

♦ certains mécanismes d'interaction aliment-médicament restent encore à être élucidés.

♦ de nombreuses molécules nouvelles, à visée antihypertensive sont mises au point chaque année (exemple : Ramipril, Quinapril en 1989).

D'autre part, les études publiées actuellement montrent essentiellement l'influence d'un repas sur la molécule. Les prochaines devraient essayer d'approfondir le sujet en recherchant l'effet d'un aliment ou d'un groupe d'aliments sur les drogues.

Néanmoins, il ressort de cette étude que peu de molécules antihypertensives sont à prendre de préférence en dehors des repas.

Il s'agit :

♦ des diurétiques de l'anse : Furosémide, Bumétanide

♦ des bêta-bloquants : Acébutolol, Aténolol, SOTALOL.

♦ des inhibiteurs calciques : Nicardipine

♦ d'un antihypertenseur central : α Méthyl dopa

♦ de deux associations : Nifédipine + Aténolol
et Hydrochlorothiazide + Amiloride + Timolol

qui ont une meilleure biodisponibilité dans ces conditions d'administration.

S'il est un conseil à retenir, c'est de toujours garder le même moment d'administration par rapport aux repas afin d'éviter les fluctuations possibles d'activité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) AIACHE (J.M) --
Protéines et médicaments : effets bénéfiques ou indésirables --
Actua. Pharm., 1979, n°156, p.45.
- (2) AIACHE (J.M) --
Influence des régimes alimentaires sur l'absorption des médicaments --
Pharm. Acta. Helv., 1980, 55, pp. 210-220.
- (3) AIACHE (J.M) --
Galenica / biopharmacie - Technique et documentation _
2° Ed_ Paris, 1982 -- 588 p.
- (4) AIACHE (J.M) --
Aliments et médicaments --
J. Pharm. Belg., 1984, 39, n°3, pp.173-184.
- (5) AIACHE (J.M) --
Traité de biopharmacie et pharmacocinétique --
Paris, Presses de l'Université, 1985 -- 263 p.
- (6) BARR (W.H) --
Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate --
Clin. Pharmacol. Ther., 1971, 12, p.779.
- (7) BEERMANN (B) --
Effect of food on the bioavailability of Bendroflumethiazide --
Acta. Med. Scand., 1978, 204, n°4, pp.291-293.

- (8) BEERMANN (B) --
Gastrointestinal absorption of Hydrochlorothiazide
enhanced by concomitant intake of food --
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1978, 13, pp.125-128.
- (9) BEERMANN (B) --
Reduced bioavailability and effect of Furosemide given
with food --
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1986, 29, n°6, pp.725-727.
- (10) BEERMANN (B) --
Pharmacokinetics of Lisinopril -- --
Am. J. Med., 1988, Sept 23, n° 85, p p.25-30.
- (11) BELIZAN (J.M) --
Reduction of blood pressure with calcium supplemen-
tation in young adults --
JAMA, 1983, n°9, pp.1161-1165.
- (12) BERNIER (J.J) --
Les aliments dans le tube digestif --
Paris : Doin, 1988 -- 468 p..
- (13) BIANCHI (G) --
Renal dysfunction as a possible cause of essential
hypertension in predisposed subjects --
Kidney. Int., 1983, 23, pp.870-875.
- (14) BOUTIN-PANNETIER (M.S) --
Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité
des médicaments --
Thérapie, 1986, n°41, pp.397-402.

- (15) BRORS (O) .-
Pharmacological studies on Hydroflumethiazide in
man .-
Oslo, 1982, Institute of pharmacology, University of
Oslo and medical dpt .-
- (16) CARDOT (J.M) .-
Influence de l'alimentation sur l'absorption des
médicaments : application au Paracétamol et à la
Théophylline .-
(Th : Pharm., Clermont-Ferrand, 235p., 1986, n°6).
- (17) CHALLENGOR (V.F) .-
Food and Nifedipine pharmacokinetics .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1987, 23, n°2, pp.248-249.
- (18) COCHET (B) .-
Influence de la nourriture sur la biodisponibilité des
médicaments .-
Med. et Hyg., 1979, 37, pp. 969-972.
- (19) COOKE (A.R) .-
Control of gastric emptying by aminoacids .-
Gastroenterology, 1972, 62, p.528.
- (20) COURTOIS (P) .-
Une nouvelle classe d'antiangoreux : les inhibiteurs
calciques .-
Actua. Pharm., 1981, n°174, pp.28-37.
- (21) CROWNSE (R.G) .-
Human pharmacology of Griseofulvin : the effect of
fate intake on gastrointestinal absorption .-
J. Invest. Dermatol., 1961, 37, pp.529-533.

- (22) DANESHMEND (T.K) .-
The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug : a study with Labetolol .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1982, 14, n°1, pp.73-78.
- (23) DARNIS (F) .-
Foie et métabolisme des médicaments .-
Cahiers de médecine, (Europa-medica), 1974, 15, n°10, pp.637-643.
- (24) DELCHIER (J.C) .-
Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of Nicardipine .-
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1988, 34, n°2, pp.165-171.
- (25) DESBORDES (J) .-
Les conflits entre aliments et médicaments .-
Ann. Hyg. L. Fr., Med. et Nutr., 1975, 11, n°4, pp. 265-269.
- (26) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1982, n°1537, pp.4065-4070.
- (27) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1982, n°1542, pp.4651-4655.
- (28) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1983, n°1555, pp.1017-1025.

- (29) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1983, n°1557, pp.1235-1238.
- (30) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1983, n°1561, pp.1681-1686.
- (31) DESBORDES (J) .-
Interférences entre aliments et médicaments .-
Moniteur des pharmacies, 1983, n°1564, pp.2073-2078.
- (32) DI NICOLANTONIO (R) .-
Comparaison of the actions of the angiotension-
converting enzyme inhibitors Enalapril and S. 9490-3
in sodium-deplete and sodium replete spontaneously
hypertensive rats .-
J. Cardio. Pharmacol., 1985, 7, pp. 937-942.
- (33) FAGAN (T.C) .-
Effects of meals on haemodynamics implications for
antihypertensive drug studies .-
Clin. Pharmacol. ther., 1986, 39, n°3, pp.255-260.
- (34) GAYTE SORBIER .-
Médicaments et alimentation .-
Moniteur des pharmacies, 1981, n°1469, pp.2195-2197.
- (35) GENISSEL (P) .-
Pharmacokinetics of Rilmenidine in healthy subjects .-
Am. J. Cardiol., 1988, 61, pp.47D-53D.

- (36) GIROUD (J.P) .-
Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique .-
-2° Ed-, Expansion Scientifique Française., Paris,
1988 .- 2352 p.
- (37) GOBILLON (J) .-
Jejunal and ileal absorption of Oxprenolol in man :
influence of nutrients and digestive secretions on
jejunal absorption and systemic availability .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1987, 24, n°3, pp.335-341.
- (38) GRAHAM (D.J.M) .-
The Metabolism and pharmacokinetics of Nicardipine
hydrochloride in man .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 20, pp. 235-285.
- (39) GUITARD (D) .-
Les antihypertenseurs .-
Le quotidien du pharmacien, 1990, n°64, pp.4-6.
- (40) HIRASAWA (K) .-
Effect of food ingestion on Nifedipine absorption and
haemodynamic response .-
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985, 28, pp. 105-107.
- (41) HOMEIDA (M) .-
Delayed response to oral Bumetanide given after a
meal .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1976, 3, pp. 969-970.
- (42) HUNT (J.N) .-
A relation between the chain length of fatty acids on
the slowing of gastric emptying .-
J. Physiol., 1968, 194, p.327.

- (43) ISAL (J.P) .-
Métabolisme hépatique des médicaments. Article
clinique .-
Gaz. Med. de France, 1979, n°86, pp.1191-1199.
- (44) IZUMI (Y) .-
Influence of food on the clinical effect of
angiotensin I converting enzyme inhibitor (sq14,225).-
Tohoku J. Exp. Med., 1983, 139, n°3, pp.279-286.
- (45) JACQUE (M) .-
Interactions aliments-médicaments .-
Actua. Pharm., 1980, n°165, pp.35-39.
- (46) JOHN (V.A) .-
Influence of food intake on plasma Oxprenolol
concentrations following oral administration of
conventional and oros preparations .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19, pp.191s-195s.
- (47) KAHELA (P) .-
Effect of food, food constituents and fluid volume on
the bioavailability of Sotalol .-
Acta. Pharmacol. et Toxicol., 1979, 44, pp.7-12.
- (48) KAPLAN (N.M) .-
Potassium supplementation in hypertensive patients
with diuretic induced hypokaliemia .-
N. Engl. J. Med., 1985, 312, pp. 746-749.
- (49) KAPPAS (A) .-
Effect of charcoal broiled beef on Antipyrine and
Theophylline metabolism .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1978, 23, pp.443-450.

- (50) KELLY (M.R) .-
Pharmacokinetics of orally administered Furosemide .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1979, 15, p.178.
- (51) KIECKEL (J.R) .-
les cahiers Sandoz. La pharmacocinétique : ses
modifications et conséquences thérapeutiques.
n°spécial 35/36 .- Boz, déc. 1980 .- 218 p..
- (52) KIGER (J.L) .-
The effet of food and Clopamide on the absorption of
Pindolol in man .-
Int. J. Clin. Pharmacol., 1976, 13, n°3, pp.228-232.
- (53) KNAPP (H.R) .-
The antihypertensive effects of fish oil .-
N. Engl. J. Med., 1989, 320, n°16, pp.1037-1043.
- (54) LABAUNE (J.P) .-
Pharmacocinétique : principes fondamentaux .-
2° Ed- Paris : Masson, 1988 .- 598 p..
- (55) LECAILLON (J.B) .-
Influence of food on the absorption of Metoprolol
administered as an oros drug delivery system to man .-
Br. J. Clin. Pharmacol., 1985, 19, pp. 245s-249s.
- (56) LEOPOLD (G) .-
Balanced pharmacokinetics and metabolism of
Bisoprolol .-
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1986, 8, pp. s16-s20.

- (57) LESTRADET (H) --
Devenir du calcium alimentaire. Facteurs favorisant et
facteurs altérant l'absorption calcique --
Ann. Hyg. L. Fr., Med. et Nutr., 1975, 11, n°3,
pp. 187-194.
- (58) LIEDHOLM (H) --
Influence of food on the bioavailability of "real" and
"apparent" Hydralazine from conventional and slow
release preparations --
Drug. Nutr. interact., 1982, 1, pp.293-302.
- (59) LIEDHOLM (H) --
Concomitant food intake can increase the bioavaila-
bility of Propranolol by transient inhibition of its
presystemic primary conjugation --
Clin. Pharmacol. Ther., 1986, 40, n°1, pp.29-36.
- (60) LOBO (J) --
Inter and Intra-subjects variability of Nitrendipine
and the effects of food --
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1987, 32, pp.357-360.
- (61) MANTYLA (R) --
Effect of food on the bioavailability of Labetolol --
Br. J. Clin. Pharmacol., 1980, 9, pp.435-437.
- (62) MANTYLA (R) --
Impairment of Captopril bioavailability by concomitant
food and antacid intake --
Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol., 1984,
22, n°11, pp.626-629.

- (63) MELANDER (A) .-
Enhancement by food of Canrenone bioavailability from
Spironolactone .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 22, n°1, pp.100-103.
- (64) MELANDER (A) .-
Enhancement of Hydralazine bioavailability by food .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 22, n°1, pp.104-107.
- (65) MELANDER (A) .-
Enhancement of the bioavailability of Propranolol and
Metoprolol by food .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 22, n°1, pp.108-112.
- (66) MELANDER (A) .-
Food induced reduction in bioavailability of
Atenolol .-
Eur. J. Clin. Pharmacol. , 1979, 16, pp.327-330.
- (67) MELANDER (A) .-
Influence of food intake on presystemic clearance of
drugs .-
Clin. Pharmacokinet., 1983, 8, pp.286-296.
- (68) MELANDER (A) .-
Concomitant food intake does enhance the bioavaila-
bility and effect of Hydralazine .-
Clin. Pharmacol. Ther., 38, n°4, pp.475-476, 1985.
- (69) MELANDER (A) .-
Influence of food ont the presystemic metabolism of
drugs .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 38, n°2, pp.253-267.

- (70) MOJAVERIAN (P) --
Effect of food on the bioavailability of Lisinopril,
a nonsulhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor
--
J. Pharm. Sci., 1986, 75, n°4, pp.395-397.
- (71) MULLER (H.M) --
The influence of food intake on pharmacodynamics and
plasma concentration of Captopril --
J. Hypertens. , [suppl], 1985, 3, (suppl 2) ; pp.
S135-S136.
- (72) MYHRE (E) --
Clinical pharmacokinetics of Methyl dopa --
Clin. Pharmacokinet., 1982, 7, pp.221-233.
- (73) NICHOLSON (J.P) --
The antihypertensive effect of Verapamil at extremes
of dietary sodium intake --
Ann. Intern. Med., 1987, 107, n°3, pp.329-333.
- (74) OHMANN (K.P) --
Pharmacokinetics of Captopril and its effects on blood
pressure during acute and chronic administration and
in relation to food intake. --
J. cardiovas. Pharmacol., 1985, 7, (suppl 1),pp.S20-
S24.
- (75) OVERDIEK (H.W.P.M) --
Influence of food on the bioavailability of
Spironolactone --
Clin. Pharmacol. Ther., 1986, 40, n°5, pp.531-536.

- (76) PICKERING (T.G) .-
Pression artérielle lors des activités quotidiennens
habituelles pendant le sommeil et l'effort .-
JAMA, 1982, 5, n°51, pp.929-940.
- (77) PUICHAVY (C) .-
Influence de l'alimentation sur le devenir des
médicaments administrés par voie orale .-
Gazette médicale, 1985, 92, n°6, pp.33-34.
- (78) RAM (G.V.S) .-
Moderate sodium restriction and various diuretics in
the treatment of hypertension .-
Arch. Intern. Med., 1981, 141, pp.1015-1019.
- (79) REGARDH (C.G) .-
Clinical pharmacokinetics of Metoprolol .-
Clin. Pharmacokinet., 1980, 5, pp.557-569.
- (80) Reitberg (D.P) .-
Effect of food on Nifédipine pharmacokinetics .-
Clin. Pharmacol. Ther., 1987, 42, n°1, pp. 72-75.
- (81) RESNICK (L.M) .-
Dietary calcium and hypertension .-
J. Nutr., 1987, 117, n°10, pp.1806-1808.
- (82) RODDE (D) .-
Il était un foie... et des médicaments... .-
Le moniteur des pharmacies, 1988, n°1787, pp. 24-32.

- (83) RODDE (D) .-
Fixation protéique (I) .-
Le Moniteur des pharmacies, 1989, n°1853, p.22.
- (84) RODDE (D) .-
Fixation protéique (II) .-
Le Moniteur des pharmacies, 1989, n°1855, p.13.
- (85) ROUSE (I.L) .-
Blood pressure-lowering effect of a vegetarian diet :
controlled trial in normotensive subjects.
Lancet, 1983, 1ⁱ, (8314-5), pp.5-10.
- (86) SALVETTI (A) .-
Influence of food on acute and chronic effects of
Captopril in essential hypertensive patients. .-
J. Cardio. Pharmacol., 1985, 7, pp S25-S29.
- (87) SASSANO (P) .-
Humoral and haemodynamic effects of increasing doses
of Captopril in patients with essential
hypertension .-
Am. J. Cardiol., 1982, 49, pp.1574-1576.
- (88) SAULNIER (J.L) .-
L'art de prescrire un médicament .-
Prescrire, 1987, 7, n°70, pp.467-471.
- (89) SAULNIER (J.L) .-
Médicaments et aliments : quelle interaction ? .-
Le quotidien du pharmacien, spécial diététique, 1988,
n°637, pp. 22-24.

- (90) SAULNIER (J.L) --
Médicaments, heure, tabac et alimentation --
2° Ed- revue et corrigée - Paris : Sidem et Frison-
Roche, 1988 -- 236 p..
- (91) SHARMA (S.D) --
Effect of food on the bioavailability of Penbutolol --
Current. Ther. Rés., 1980, 27, n°4, pp.576-583.
- (92) SHEPHERD (A.M.M) --
Effect of food on blood Hydralazine levels and
response in hypertension --
Clin. Pharmacol. Ther., 1984, 36, n°1, pp.14-18.
- (93) SIMON (C) --
Aliments et médicaments --
J. Med. Strasbourg, 1984, 15, n°3, pp.191-194.
- (94) SINGHVI (S.M) --
Effect of food on the bioavailability of Captopril in
healthy subjects. --
J. Clin. Pharmacol., 1982, 22, p.135.
- (95) SKRABAL (F) --
Low-Sodium diet versus low-sodium / high-potassium
diet for treatment of hypertension --
Klin Wochenschr, 1984, 62, pp. 124-128.
- (96) Smith (S.J) --
Moderate potassium chloride supplementation in
essential hypertension : is it additive to moderate
sodium restriction ? --
Br. Med. J., 1985, 290, pp.110-113.

- (97) SWANSON (B.N) --
Influence of food ont the bioavailability of
Enalapril --
J. Pharm. Sci., 1985, 73, n°11, pp. 1655-1656.
- (98) TILLEMENT (J.P) --
La diffusion des médicaments dans l'organisme --
J. Pharm. Clin., 1974, I, 7.
- (99) VERBESSELT (R) --
The effect of food intake on the plasmakinectics and
toleration of Prazosin --
Acta Therapeutica, 1976, 2, pp. 27-39.
- (100) VIALA (G) --
La responsabilité civile du pharmacien titulaire --
Actua. Pharm., 1987, n°244, p. 73.
- (101) WALLE (T) --
Food induced increase in Propranolol bioavaila-
bility --
Relation ship to protein and effects on metabolites --
Clin. Pharmacol. Ther., 1981, 30, n°6, pp. 790-795.
- (102) WALTER-SACK (I) --
The influence of nutrition on the systemic
availability of drugs. --
Part II : Drug metabolism and renal excretion --
Klin. Wochenschr., 1987, 65, n°21, pp.1062-1072.
- (103) WASSERTHEIL-SMOLLER (S) --
Complementary role of diet and drugs in the treatment
of hypertension --
Bibl. Cardiol., 1987, 41, pp. 69-84.

- (104) WAXMAN (D.J) --
Rat hepatic cytochrom P₄₅₀ : comparative study of
multiples isozyms forms. In : cytochrome P₄₅₀ :
structure, mechanism and biochemistry --
Ortiz de montellano, P.R. (Ed) Plenum Press, New-York, 1986
- (105) WELLING (P.G) --
Influence of diet and fluid on bioavailability of
Theophylline --
Clin. Pharmacol. Ther., 1975, 17, pp. 475-480.
- (106) WELLING (P.G) --
Bioavailability of Ampicillin and Amoxicillin in
fasted and non fasted subjects --
J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 549-552.
- (107) WILLIAMS (R.L) --
Effects of formulation and food on the absorption of
Hydrochlorothiazide and Triamterene or Amiloride from
combination diuretic products --
Pharm. Res., 1987, 4, n°4, pp. 348-352.
- (108) WILLS (E.D) --
Effects of iron overload on lipid peroxide formation
and oxydative demethylation by the liver endoplasmic
reticulum --
Biochem. Pharmac., 1972, 21, pp. 239-247.
- (109) WOODCOK (B.G) --
Effect of a high protein meal on the bioavailability
of Verapamil --
Br. J. Clin. Pharmacol., 1986, 21, pp. 337-338 .

- (110) Woollard (M.L) --
Efficacy and tolérance of a fixed ration combination
of Hydrochlorothiazide, Amiloride et Timolol taken
before or after food in the treatment of
hypertension --
Curr. Med. Res. Opin., 1974, 9, n°4, pp.229-234.
- (111) YANG (C.S) --
Dietary effects on drug metabolism by the mixed
function oxydase system. --
Pharmacol. Ther. USA., 1988, 38, n°1, pp. 53-72.
- (112) ZAMAN (R) --
The effects of food and alcohol on the
pharmacokinetics of Acebutolol and its metabolite,
diacetolol, Biopharm --
Biopharm Drug. Disposition, 1984, 5, pp. 91-95

BIBLIOGRAPHIE

Nous remercions les Laboratoires suivants pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à l'égard de ce travail et pour les documents qu'ils ont apportés pour son élaboration.

Laboratoires BAYER

Rue Bellocier - BP 107
89103 SENS Cedex

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

12, Rue André Huet
51060 REIMS

Laboratoires ICI PHARMA

Le Galien
1, Rue des Chauffours - BP 127
95022 CERGY Cedex

Laboratoires PFIZER

86, Rue de Paris
91400 ORSAY

Laboratoires SQUIBB

Division Linson
Tour Générale
Cedex 22
92088 PARIS LA DEFENSE

Laboratoires SYNTHÉ LABO FRANCE

Département Dausse
22, Avenue Galillée
92350 LE PLESSIS - ROBINSON

Laboratoires THERAPLIX S.A.

46, 52, Rue Albert
75640 PARIS Cedex 13

TABLE DES MATIERES

PLAN 6

INTRODUCTION..... 23

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I

RAPPELS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME 28

I. PHASE BIOPHARMACEUTIQUE 30

I. 1. La libération 30

I. 2. La dissolution 30

II. PHASE PHARMACOCINETIQUE 31

II. 1. Absorption gastro-intestinale 31

II. 2. Distribution du principe actif dans les
divers compartiments de l'organisme..... 32

II. 3. Métabolisation hépatique 32

II. 4. Excrétion rénale 32

III. PHASE PHARMACODYNAMIQUE 33

IV. SCHEMA RECAPITULATIF.....	34
 CHAPITRE II	
INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS APRES LEUR ADMINISTRATION ORALE.....	35
I. AU NIVEAU DE LA BOUCHE.....	37
II. AU NIVEAU DE L'OESOPHAGE	39
II. 1. Influence de l'eau.....	39
II. 2. Conseils à donner au malade	40
CHAPITRE III	
INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LA RESORPTION PARTIELLE DES MEDICAMENTS AU NIVEAU DE L'ESTOMAC.....	41
I. RAPPELS DE L'ANATOMIE ET DU ROLE DE L'ESTOMAC.....	42
I. 1. Fonction mécanique.....	43
I. 2. Fonction chimique.....	43
II. RESORPTION STOMACALE PARTIELLE DES MEDICAMENTS ..	45
II. 1. Paramètres conditionnant la résorption stomacale	45
II. 1.1. La forme galénique	45
II. 1.2. Propriétés physico-chimiques	46

II. 2. Conséquences sur la résorption stomacale	50
II. 2.1. Rappels des conditions physiologiques à jeun	50
II. 2.2. Modification des conditions physiologiques dues à l'absorption simultanée d'un liquide (eau)	51
II. 2.3. Modification des conditions physiologiques dues à l'absorption simultanée d'un repas	53

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA VIDANGE GASTRIQUE.....55

I. FACTEURS PHYSIOLOGIQUES INFLUENÇANT LA VIDANGE GASTRIQUE.....57

II. CONSEQUENCES DUES A UN ALLONGEMENT DU TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE.....58

II. 1. Défavorables	58
II. 1.1. Le médicament ne peut libérer son principe actif qu'au niveau intestinal.....	58
II. 1.2. Le médicament contient un principe actif qui se dissout seulement en milieu intestinal.....	58
II. 1.3. Le médicament contient un principe actif instable en milieu gastrique.....	59
II. 1.4. Le médicament contient un principe actif unique- ment absorbé dans les parties distales de l'intestin grêle.....	59
II. 1.5. Le médicament contient un principe actif dont la destruction en milieu intestinal sera augmentée	59

II. 2. Favorables	60
II. 2.1. Principes actifs dont la dissolution est lente	60
II. 2.2. Médicaments dont le principe actif est une base.....	60
II. 2.3. Médicaments dont le principe actif est absorbé au tout début de l'intestin grêle.....	60
II. 2.4. Médicament dont le principe actif est absorbé sur court segment.....	61

**III. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT
SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS.....**62

III. 1. Les protides	62
III. 2. Les glucides.....	63
III. 3. Les lipides	64

CHAPITRE V

**INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE DEVENIR DES MEDICAMENTS AU
NIVEAU DE L'INTESTIN.....**66

I. RAPPELS D'ANATOMIE67

II. RAPPELS DU ROLE DE L'INTESTIN68

II. 1. Rôle mécanique.....	68
II. 2. Rôle chimique.....	69
II. 3. Intestin : Organe principal de résorption des médicaments.....	69

II. 4. Mécanismes de résorption.....	70
II. 4.1. Diffusion passive.....	70
II. 4.2. Diffusion facilitée	71
II. 4.3. Transport actif.....	71

**III. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA RESORPTION
INTESTINALE DES MEDICAMENTS72**

III. 1. Influence du repas considéré dans son ensemble.....	72
III. 1.1. Stimulation des mouvements péristaltiques.....	72
III. 1.2. Stimulation des mouvements segmentaires	73
III. 2. Influence de la nature des composants alimentaires	74
III. 2.1. Par le biais des sécrétions digestives qu'ils modifient	74
III. 2.2. Par une action directe sur la résorption des médicaments.....	75
III. 2.3. Par une action sur le métabolisme intestinal	76

CHAPITRE VI

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR LE FLUX SANGUIN SPLANCHNIQUE77

CHAPITRE VII

**INFLUENCE DE LA NOURRITURE SUR L'EFFET DE PREMIER PASSAGE
HEPATIQUE DES MEDICAMENTS80**

I. CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR L'EXTRACTION HEPATIQUE ET LE METABOLISME DES MEDICAMENTS.....	84
I. 1. Formule de Rowland	84
I. 2. Applications pratiques	85
I. 2.1. Cas où E est faible (Aiache (2))	85
I. 2.2. Cas où E est fort (Aiache (4)).....	86
II. HYPOTHESES POSSIBLES.....	88
II. 1. Alimentation et écoulement sanguin splanchnique.....	88
II. 2. Alimentation et inhibition des enzymes	89
II. 3. Influence de la composition des repas.....	90
CHAPITRE VIII	
INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LA DISTRIBUTION ET LA FIXATION PROTEIQUE DES MEDICAMENTS.....	92
I. FACTEURS GENERAUX INFLUENCANT LA DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS.....	93
I. 1. Loi d'action de masse (Kieckel (51))	94
I. 2. Loi d'équilibre de Brodie (Kieckel (51)).....	94
I. 3. Protéines mises en jeu.....	95
I. 4. Paramètres mis en jeu dans la fixation protéique des médicaments	95
I. 4.1. Les acides faibles.....	95

I. 4.2. Les bases faibles	96
II. INTERACTIONS ALIMENTS - MEDICAMENTS	98
II. 1. Etat de surnutrition - obésité	98
II. 2. Etat de malnutrition protéino-calorique	99
II. 3. Influence de l'alimentation sur le pH	99
CHAPITRE IX	
INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR L'ELIMINATION DES	
MEDICAMENTS	101
I. SUR L'ELIMINATION HEPATIQUE.....	102
I. 1. Mécanismes généraux de l'élimination hépatique	102
I. 1.1. Captation hépatocytaire.....	102
I. 1.2. Biotransformations intra hépatocytaires.....	102
I. 2. Influence de l'alimentation sur le métabolisme hépatique	104
I. 2.1. Mécanismes généraux de l'interaction aliment-médicament à ce niveau.....	104
I. 2.2. Exemples de facteurs alimentaires affectant le M.F.O.et le métabolisme des médicaments	107
II. SUR L'EXCRETION URINAIRE.....	122

II.1. Modification de la clairance rénale par l'alimentation	122
II. 1.1. Mécanismes généraux de la clairance rénale	122
II. 1.2. Paramètres alimentaires influençant la clairance rénale.....	122
II. 2. Illustration à base d'exemples	124
II. 2.1. Au niveau de la filtration glomérulaire (Walter-Sack (102)).....	124
II. 2.2. Au niveau de la sécrétion tubulaire.....	124
II. 2.3. Au niveau du pH urinaire	126

CHAPITRE X

INFLUENCE DES ALIMENTS SUR L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS	128
---	------------

I. TYRAMINE ET AMINES PRESSIVES - HISTAMINE	130
I. 1. La tyramine.....	130
I. 2. Autres amines pressives.....	131
I. 3. L'histamine	132
II. ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K	133
III. ALIMENTS RICHES EN SOUFRE (SAULNIER (90)).....	135
IV. ALIMENTS RICHES EN PYRIDOXINE (VITAMINE B6).....	136

V. ALIMENTS RICHES EN NITRATES (SAULNIER (90)).....	138
VI. ALIMENTS RICHES EN SODIUM ET POTASSIUM	140
VII. ALIMENTS RICHES EN FIBRES	141
VIII. DIVERS	142
VIII. 1. Acide nicotinique (Saulnier (90))	142
VIII. 2. Aliments riches en glycyrrhizine (Saulnier (90)).....	142
VIII. 3. Glutamate de sodium (Saulnier (90))	142
VIII. 4. Cyclamate de sodium (Saulnier (90))	143
VIII. 5. Dioxyde de soufre (Saulnier (90))	143
VIII. 6. Le curry (Saulnier (90)).....	143
VIII. 7. Aliments riches en vitamines du groupe B.....	144

DEUXIEME PARTIE

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS A VISEE ANTIHYPERTENSIVE

CHAPITRE I

L'HYPERTENSION ARTERIELLE..... 148

I. DEFINITION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE..... 149

II. ETIOLOGIES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE..... 150

III. REGULATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE 151

III. 1. Régulation nerveuse à court terme de la pression artérielle..... 152

III. 2. Régulation différée de la pression artérielle : rôle du système rénine-angiotensine 155

CHAPITRE II

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES ANTIHYPERTENSEURS 157

I. LES DIURETIQUES..... 158

I. 1. Diurétiques de l'anse de Henlé 159

I. 2. Diurétiques du segment cortical de dilution 159

I. 3. Diurétiques distaux..... 160

II. LES BETA-BLOQUANTS.....	162
II. 1. béta-bloquants à effets de premier passage hépatique intense	163
II. 2. béta-bloquants à effets de premier passage hépatique faible ou nul.....	164
III. LES INHIBITEURS CALCIQUES	165
IV. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION.....	168
V. LES MEDICAMENTS DOMINANT LE TONUS SYMPATHIQUE A ACTION CENTRALE.....	169
VI. LES VASODILATATEURS DIRECTS.....	170
VII. LE CHOIX D'UN ANTIHYPERTENSEUR.....	171
VIII. PRESENTATION DES ANTIHYPERTENSEURS ORAUX UTILISES EN THERAPEUTIQUE EN 1989	173

CHAPITRE III

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIHYPERTENSEURS.....

178

I. ALIMENTATION ET HYPERTENSION.....

179

I. 1. Alimentation : facteur de risque

179

I. 2. Alimentation : facteur d'irrégularité de l'effet thérapeutique.....	179
I. 3. Alimentation : facteur de modification de l'effet thérapeutique.....	180
I. 4. Alimentation : effet sur la dynamique sanguine	180
II. ABSENCE DE MODIFICATION DE LA BIODISPONIBILITE DES ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION.....	183
II. 1. antihypertenseurs n'ayant aucun paramètre pharmacocinétique affecté par l'alimentation.....	183
II. 1.1. Les diurétiques.....	183
II. 1.2. Les bêta-bloquants	187
II. 1.3. Les inhibiteurs calciques	193
II. 1.4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	199
II. 2. antihypertenseurs ayant leur vitesse de résorption ralentie par l'alimentation.....	204
II. 2.1. Les diurétiques.....	204
II. 2.2. Les bêta-bloquants	206
II. 2.3. Les inhibiteurs calciques	207
II. 2.4. Les vasodilatateurs	216
II. 2.5. antihypertenseurs divers.....	219
II. 3. antihypertenseurs ayant leur vitesse et intensité de résorption augmentées par l'alimentation	221
II. 3.1. Les bêta-bloquants	221

III. DIMINUTION DE LA BIODISPONIBILITE DE CERTAINS ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION	224
III. 1. antihypertenseurs dont seule la biodisponibilité est diminuée par l'alimentation.....	224
III. 1.1. Les diurétiques	224
III. 1.2. Les inhibiteurs calciques.....	225
III. 2. antihypertenseurs ayant leur intensité de résorption et biodisponibilité diminuées par l'alimentation	227
III. 2.1. Les diurétiques	227
III. 2.2. les bêta-bloquants	231
III. 3. antihypertenseurs ayant leur intensité, vitesse de résorption et leur biodisponibilité diminuées par l'alimentation.....	237
III. 3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	237
III. 3.2. antihypertenseurs à action centrale	243
III. 4. antihypertenseurs ayant leur vitesse de résorption accélérée et leur biodisponibilité diminuée par l'alimentation.....	245
III. 4.1. Les bêta-bloquants.....	245
IV. AUGMENTATION DE LA BIODISPONIBILITE DE CERTAINS ANTIHYPERTENSEURS PAR L'ALIMENTATION	248
IV. 1. antihypertenseurs dont seule la biodisponibilité est augmentée par l'alimentation.....	248
IV. 1.1. Les diurétiques	248

IV. 2. antihypertenseurs ayant leur vitesse de résorption diminuée et leur biodisponibilité augmentée par l'alimentation.....	253
IV. 2.1. Les bêta-bloquants.....	254
IV. 3. antihypertenseurs ayant leur intensité de résorption et leur biodisponibilité augmentées par l'alimentation	256
IV. 3.1. Les diurétiques	256
IV. 3.2. Les bêta-bloquants.....	261
IV. 3.3. Les vasodilatateurs	268
V. APPLICATIONS PRATIQUES.....	273
V. 1. médicaments pour lesquels aucune information précise n'est disponible.....	273
V. 2. médicaments pour lesquels l'effet d'une prise alimentaire simultanée à leur absorption a été étudié.....	274
V. 2.1. médicaments dont l'absorption est augmentée par l'alimentation	274
V. 2.2. médicaments dont l'absorption est diminuée par l'alimentation	274
V. 2.3. médicaments dont l'absorption est ralentie mais la biodisponibilité non modifiée.....	275
V. 2.4. Cas particuliers	276
VI. TABLEAUX RECAPITULATIFS	280
VI. 1. Les diurétiques hypokaliémiants.....	281
VI. 2. Les diurétiques hyperkaliémiants	282

VI. 3. Les bêta-bloquants	283
VI. 4. autres classes	285

CHAPITRE IV

INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT SUR L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DU MEDICAMENT	288
--	-----

I. LES FACTEURS NUTRITIONNELS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.....	290
--	-----

I. 1. Le sodium (Na ⁺).....	290
---	-----

I. 1.1. Démonstrations de la corrélation étroite entre les apports en sel et le niveau de la pression artérielle.....	290
---	-----

I. 1.2. Mécanismes physiopathologiques	291
--	-----

I. 2. Le potassium (K ⁺).....	292
---	-----

I.2.1. Démonstration du rôle antihypertenseur du K ⁺	292
--	-----

I. 2.2. Mécanismes physiopathologiques	293
--	-----

I. 3. Les graisses	294
--------------------------	-----

I. 3.1. Démonstration du rôle physiologique des acides gras dans l'hypertension artérielle	295
---	-----

I. 3.2. Mécanismes physiopathologiques des Acides gras polyinsaturés (n-3).....	297
--	-----

I. 4. Le calcium (Ca ⁺⁺)	298
--	-----

I. 4.1. Démonstration du rôle physiologique du Calcium dans l'hypertension artérielle	298
--	-----

I. 4.2. Mécanismes physiopathologiques	299
--	-----

II. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ALIMENT SUR L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS.....	301
II.1. Influences des ions Na ⁺ et k ⁺ sur les antihypertenseurs	301
II. 1.1. L'ionogramme urinaire.....	301
II. 2.2. Les sodium et les antihypertenseurs.....	304
II. 1.3. Le potassium et les antihypertenseurs	308
II. 2. Influence des lipides sur les antihypertenseurs	309
II. 3. Influence du calcium sur les antihypertenseurs.....	310
CONCLUSION	311
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	314
BIBLIOGRAPHIE.....	332
TABLE DES MATIERES.....	334

LACHEZE (Valérie) -- Influence de l'alimentation sur les principaux médicaments à visée antihypertensive -- (Thèse: Pharm. ; Limoges ; 1990).

RESUME:

L'efficacité d'un traitement peut être modifiée par la prise simultanée d'un repas.

La première partie met en évidence les interactions possibles entre la résorption des médicaments, les constituants alimentaires et l'ensemble des phénomènes physiologiques impliqués dans la digestion.

De même la composition d'un repas intervient dans la variabilité de la biodisponibilité de certains médicaments.

Les conclusions des études menées pour connaître l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de quelques antihypertenseurs sont rapportées dans la deuxième partie.

Chaque molécule est évaluée séparément, les mécanismes en jeu étant à chaque fois différents.

Des tableaux récapitulatifs regroupent ensuite les médicaments par classes pharmacologiques. Ils indiquent le meilleur moment de prise de l'antihypertenseur par rapport aux repas.

Enfin quelques composants alimentaires (les sels minéraux essentiellement) peuvent modifier l'activité des antihypertenseurs.

MOTS CLES:

- Alimentation
- Antihypertenseurs
- Interaction
- Médicaments

JURY: Président:
Juges:

Monsieur le Professeur BUXERAUD
Madame DESMAISON
Monsieur EA KIM
Monsieur LUC