

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNEE 2000



Thèse n° 319 ^{1/2}

**INFLUENCE DE L'ALIMENTATION
ET DE L'HEURE DE PRISE
SUR L'EFFICACITE DES MEDICAMENTS**

THESE

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2000

par

Elodie MARCOU

née le 30 août 1973 à Villepinte (Seine-Saint-Denis)

EXAMINATEURS de la THESE

| | |
|---|-----------|
| Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur | PRESIDENT |
| Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences | JUGE |
| Monsieur NICOT Philippe, Docteur en Médecine | JUGE |
| Monsieur ROUSSENQUE Bruno, Pharmacien | JUGE |

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS:

| | |
|-----------------------------|--|
| BENEYTOUT Jean-Louis | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| BERNARD Michel | PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE |
| BOSGIRAUD Claudine | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE |
| BROSSARD Claude | PHARMACOTECHNIE |
| BUXERAUD Jacques | CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CHULIA Albert | PHARMACOGNOSIE |
| CHULIA Dominique | PHARMACOTECHNIE |
| DELAGE Christiane | CHIMIE GENERALE ET MINERALE |
| DREYFUSS Gilles | PARASITOLOGIE |
| GHESTEM Axel | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| HABRIOUX Gérard | BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| LACHATRE Gérard | TOXICOLOGIE |
| MOESCH Christian | HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT |
| LOUDART Nicole | PHARMACODYNAMIE |

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud
Service de Chimie Organique - Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence du jury de cette thèse.

Nous vous exprimons notre gratitude respectueuse pour les connaissances que vous nous avez apportées tout au long de nos études.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Francis Comby

Docteur en Pharmacie

Maître de conférences des Universités

Service de Chimie Organique – Chimie Thérapeutique

Faculté de Pharmacie de Limoges.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait d'avoir bien voulu diriger ce travail.

Nous vous remercions de l'aide que vous nous avez apportée. Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A NOS JUGES

Monsieur Philippe NICOT

Médecin.

Nous vous remercions de votre présence dans le jury de cette thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance pour l'aide que vous nous avez apportée lors de l'élaboration de ce travail.

Monsieur Bruno ROUSSENQUE

Pharmacien.

Nous vous remercions de votre présence dans le jury de cette thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance pour votre gentillesse, votre soutien et votre disponibilité.

Que ce travail soit le signe de toute notre gratitude.

A mes parents,
pour leur amour, leur présence et leur patience.

A mes grand-parents,
pour leur affection et leur soutien.

A Sophie, Romain et Juliette,
pour leur affection.

A Jacques,
pour son aide et son soutien.

A Delphine, Marie, Laetitia, Alex, Jean, Jérôme, Api et Marion,

A tous mes amis,

A Véro, Geneviève, Françoise,
Pour leur généreuse hospitalité quotidienne.

PLAN

INTRODUCTION

I- LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME

I-1 La libération du principe actif

I-2 La dissolution du principe actif

I-3 L'absorption du principe actif

I-3-1 La structure membranaire

I-3-2 La diffusion passive

I-3-3 Le transport actif

I-3-4 Les mécanismes mineurs

I-4 La distribution du principe actif

I-5 La métabolisation du principe actif

I-5-1 Les mécanismes de biotransformation

I-5-2 Les facteurs agissant sur la métabolisation

I-6 L'élimination du principe actif

I-6-1 L'élimination rénale

I-6-2 L'élimination digestive

I-6-3 Les modifications de l'élimination

II- LES NIVEAUX D'INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS

II-1 Les facteurs alimentaires modifiant la pharmacocinétique des médicaments

II-1-1 Au niveau de l'absorption

II-1-2 Au niveau de la distribution

II-1-3 Au niveau de la métabolisation

II-1-4 Au niveau de l'élimination

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

II-2-1 Diminution de la toxicité digestive des médicaments

II-2-2 Facilitation des effets indésirables

II-2-3 Effet freinateur sur l'activité des médicaments

II-2-4 Autres effets

II-3 L'influence de la boisson sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments

II-3-1 Influence de l'eau

II-3-2 Influence du lait

II-3-3 Influence du café et des boissons contenant de la caféine

II-3-4 Influence des jus de fruits

II-3-5 Influence des boissons gazeuses et des sodas

II-3-6 Influence des boissons alcoolisées

III- IMPORTANCE DE L'HEURE DE PRISE DU MEDICAMENT

III-1 Influence de l'effet thérapeutique du médicament

III-2 Influence des effets indésirables

III-3 Influence de la forme galénique

III-4 Chronothérapie

III-4-1 Définitions

III-4-2 Rôle de l'alimentation et des horaires des repas

III-4-3 Chronobiologie et pathologies

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le pharmacien d'officine est souvent amené à conseiller les patients qui se demandent à quel moment ils doivent prendre leurs médicaments : avant, pendant ou après le repas.

En effet, il est courant que les prescriptions médicales recommandent de prendre les médicaments à l'heure du repas, probablement dans un but d'observance des traitements thérapeutiques : le malade n'oubliera pas de se nourrir donc de prendre son médicament.

Cependant, l'activité des médicaments peut varier pour une même dose d'un individu à l'autre (variations inter-individuelles) et elle possède également des variations intra-individuelles. Ces variations s'expliquent par des facteurs intrinsèques :

- pour les variations inter-individuelles : sexe, âge, état pathologique ;
- pour les variations intra-individuelles : les rythmes biologiques ; il existe en effet des variations cycliques concernant l'état hormonal et métabolique de l'organisme au cours du temps. Cela a conduit au développement de la chronopharmacologie.

Mais il faut aussi tenir compte des facteurs extrinsèques, en particulier du régime alimentaire.

Nous envisagerons dans cette thèse l'influence du régime alimentaire sur l'action médicamenteuse.

Dans une première partie, nous rappellerons les caractéristiques des différentes étapes du sort du médicament dans l'organisme dont la biodisponibilité et la cinétique sont tributaires.

Dans une deuxième partie, nous nous attacherons à définir les différentes interactions aliments-médicaments susceptibles de modifier l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des médicaments. Puis, nous étudierons les effets bénéfiques ou toxiques de l'association aliments et médicaments.

Enfin, notre travail essaiera de montrer l'importance de l'heure de prise du médicament avec un bref développement sur la chronopharmacologie.

Dans notre recherche bibliographique, nous nous sommes limités aux médicaments allopathiques français pris par voie orale et aux personnes ne souffrant pas de malnutrition.

I- LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME

Tout médicament absorbé par voie orale va subir divers processus qui vont définir son devenir dans l'organisme. Il s'agit de la libération, la dissolution, l'absorption, la distribution, la métabolisation et enfin l'élimination du principe actif. (26)

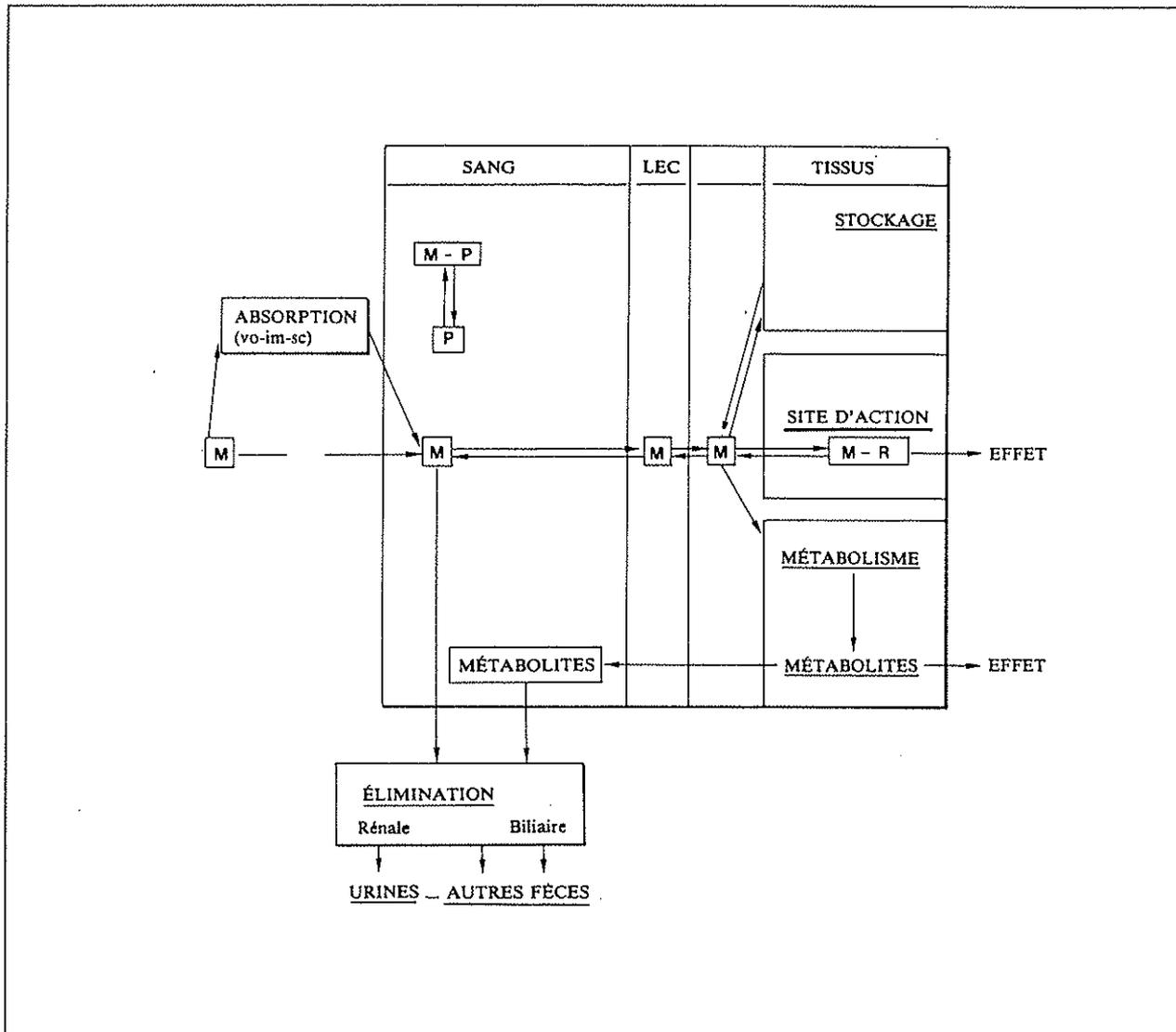


Figure n° 1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme. (13)

(M = médicaments ; P = protéines ; R = récepteurs tissulaires ; LEC = liquide extracellulaire).

I-1 LA LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF

Elle correspond à la désintégration et à la désagrégation du médicament à partir de sa forme galénique : gélule, comprimé, granulé, dragée... (3)

I-2 LA DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF

Il s'agit du passage du principe actif en solution car il ne peut être absorbé que sous forme dissoute. La dissolution est un phénomène physique qui dépend de la solubilité propre de la molécule, en fonction du solvant et de la température (généralement voisine de 37°C). (3)

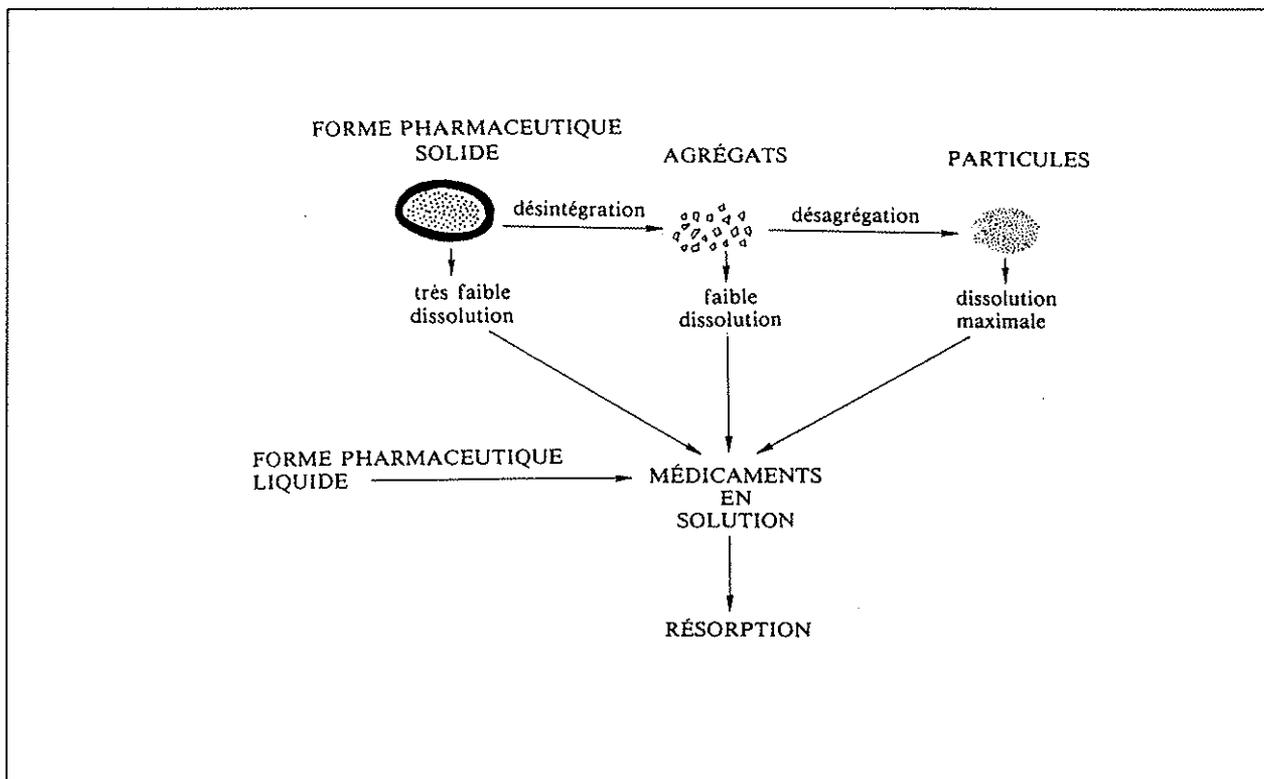


Figure n° 2 : Diagramme du processus de dissolution. (13)

I-3 L'ABSORPTION DU PRINCIPE ACTIF

Il s'agit du transfert du principe actif depuis son lieu d'administration vers le secteur plasmatique. L'absorption nécessite donc le franchissement des membranes biologiques.

I-3-1 La structure membranaire (3)

La membrane plasmatique qui entoure chaque cellule est composée d'environ 60 % de phospholipides et de 40 % de protéines.

Les lipides qui entrent dans la composition des membranes sont dits amphiphiles, parce qu'ils sont formés de molécules comportant une extrémité polaire et une extrémité non-polaire ou hydrophobe.

Il s'agit essentiellement :

- de glycérophospholipides,
- de sphingolipides,
- de cholestérol, intercalé entre les autres lipides, renforçant la structure de la membrane.

Les lipides amphipathiques (glycérophospholipides et sphingolipides) s'orientent naturellement sous forme d'une bicouche : les extrémités polaires des molécules situées de part et d'autre des extrémités non polaires qui se trouvent au centre.

Les protéines s'insèrent dans la bicouche lipidique, soit à l'extérieur, soit de part et d'autre.

Ces protéines constituent :

- des récepteurs membranaires (ce sont des glycoprotéines le plus souvent, assurant les communications intercellulaires),
- des structures qui assurent les échanges d'ions et de certaines molécules entre la cellule et son environnement : pompes de type Na^+/K^+ -ATPase, canaux...

Pour pénétrer dans la cellule, le médicament doit donc franchir cette membrane cytoplasmique. Cela peut se faire par plusieurs mécanismes.

I-3-2 La diffusion passive (18)

C'est le mode de passage le plus répandu.

Le passage à travers la bicouche lipidique se fait de façon passive, c'est-à-dire sans nécessiter d'apport d'énergie de la part de la cellule.

La bicouche lipidique membranaire constitue une barrière qui est imperméable :

- aux ions Na^+ , K^+ , Cl^- , ...,
- aux molécules polaires même non-chargées, c'est-à-dire non-ioniques (par exemple, le glucose),
- aux protéines.

Au contraire, elle est perméable aux molécules non-polaires (liposolubles ou hydrophobes) de poids moléculaire faible ou moyen, ainsi qu'aux molécules présentes à l'état gazeux et aux petites molécules de faible polarité.

La migration à travers la membrane se fait de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée, jusqu'à l'obtention d'un équilibre.

La vitesse de diffusion d'un médicament à travers une membrane peut s'expliquer par la loi de diffusion de Fick :

$$V_{\text{pénétration}} = \frac{D.S.K.(C_{\text{ext}}-C_{\text{int}})}{E}$$

D : coefficient de diffusion du médicament à l'intérieur de la membrane.

S et E : surface et épaisseur de la membrane.

K : coefficient de partage entre la membrane et la phase aqueuse située de part et d'autre de la membrane.

C_{int} et C_{ext} : concentrations à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane.

Les molécules toujours ionisées, quel que soit le pH, ne traversent en principe pas la bicouche lipidique par diffusion passive.

Les molécules neutres, non ionisées, quel que soit le pH, traversent facilement la bicouche lipidique.

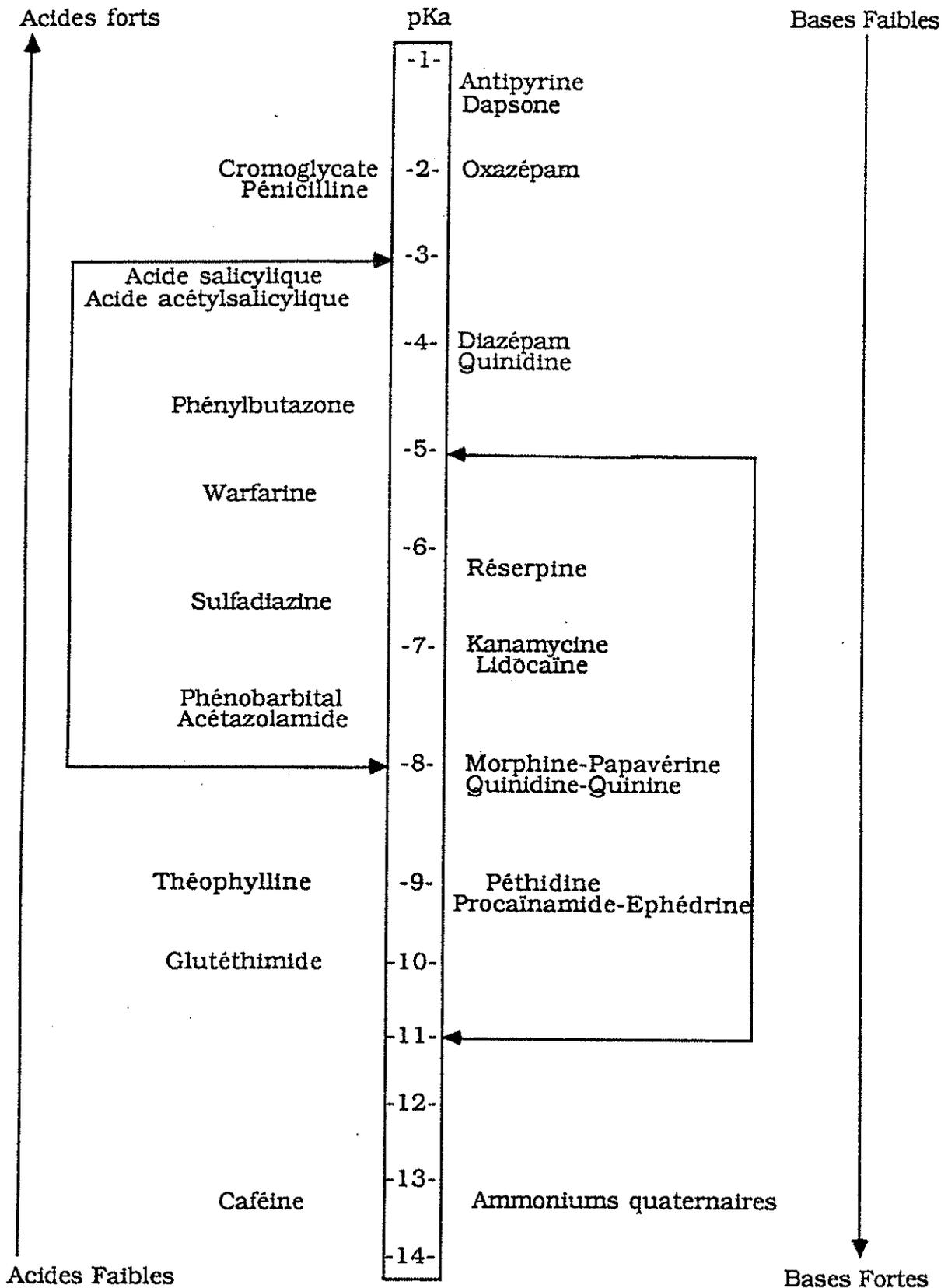


Tableau I : pKa des médicaments. Influence du pH sur leur résorption. (35)

Les molécules dont l'ionisation dépend du pH traversent la bicouche lipidique à l'état neutre mais pas à l'état ionisé (les médicaments acides se dissocient en milieu basique, les bases en milieu acide, pour se transformer en molécules ionisées). Une base faible sera donc mieux absorbée par la membrane gastro-duodénale en pH alcalin. Par contre, un acide faible sera mieux absorbé dans l'estomac, à pH acide, que dans l'intestin.

| Acide | pH | Base |
|----------------------------------|------------|----------------------------|
| cromoglycate de sodium (pKa 2,0) | 2 | diazépan (pKa 3,3) |
| furosémide (pKa 3,9) | 4 | chlordiazépoxyde (pKa 4,8) |
| sulfaméthoxazole (pKa 6,0) | 6 | triamtérène (pKa 6,1) |
| phénobarbital (pKa 7,2) | 6 | cimétidine (pKa 8) |
| pH physiologique | 7,4 | pH physiologique |
| phénytoïne (pKa 8,3) | 8 | morphine (pKa 8,0) |
| | 10 | amantadine (pKa 10,1) |

↓ Ionisation croissante des médicaments acides

↑ Ionisation croissante des médicaments basiques

Figure n° 3 : Médicaments à caractère basique ou acide et valeurs de leur pKa par rapport au pH sanguin. Les flèches représentent la fraction ionisée et montrent que les médicaments acides sont d'autant plus ionisés que le pH augmente. Le degré d'ionisation est calculé selon la formule d'Henderson-Hasselbach, qui relie le pH du liquide ambiant au pKa du médicament considéré. (28)

Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un système dynamique où interviennent des facteurs physiologiques nombreux, tels que la vidange gastrique, la motilité intestinale, le débit sanguin, la surface réduite de l'estomac par rapport à la membrane intestinale, qui font que l'effet du pH peut être facilement contre-balançé.

L'équilibre de part et d'autre de la membrane n'est jamais atteint, car le médicament est entraîné par le flux sanguin dès qu'il atteint la circulation systémique. Par ailleurs, le passage d'un petit volume (le milieu gastro-intestinal) vers un grand volume (l'ensemble de l'organisme) assure le maintien d'un gradient de concentration important, de part et d'autre de la membrane.

Ce phénomène, ne nécessitant aucun apport d'énergie, n'est ni saturable, ni bloqué par d'autres molécules : chaque molécule diffuse indépendamment des autres.

I-3-3 Le transport actif (18)

Le transport d'une molécule dans le sens inverse d'un gradient de concentration nécessite à la fois un transporteur et de l'énergie.

De plus, il peut être inhibé par des inhibiteurs du métabolisme cellulaire (par exemple, les cyanures).

Ce processus inclut la pompe à sodium et les groupements phosphates terminaux de l'ATP intracellulaire.

Bien plus que l'énergie, c'est la quantité de transporteur disponible qui est facteur limitant de ce phénomène.

Pour qu'un médicament subisse ce type de transport, il faut qu'il possède une structure tridimensionnelle proche des produits naturels tels que les acides aminés et les vitamines (par exemple, la lévodopa et la méthylodopa sont transportées par des transporteurs réservés aux acides aminés).

Le passage actif ne concerne qu'assez peu de médicaments :

- l-dopa,
- pénicillamine,
- antitumoraux (moutardes azotées et 5-fluoro-uracile),
- glucosides cardiotoniques,
- fer,
- riboflavine, acide ascorbique.

I-3-4 Les mécanismes mineurs (18)

Il peut s'agir du passage par des pores, pour des petites molécules : il nécessite un courant d'eau résultant d'une différence de pression osmotique. De plus, la molécule doit être hydrosoluble.

Il existe aussi l'absorption par voie lymphatique, pour certains médicaments très liposolubles : ils vont être absorbés par l'intermédiaire du cholestérol ou des chylomicrons, qui vont franchir la membrane, migrer dans l'espace intracellulaire et pénétrer dans le système lymphatique, avant de rejoindre la circulation sanguine.

La pinocytose et la phagocytose s'observent peu pour les médicaments.

I-4 LA DISTRIBUTION DU PRINCIPE ACTIF

Le principe actif absorbé se trouve dans le secteur plasmatique sous deux formes :

- une forme libre et active,
- une forme liée, surtout aux protéines plasmatiques.

Cette fixation est réversible. (4)

Parmi les protéines plasmatiques jouant un rôle dans la fixation des médicaments, on trouve : (9)

- l'albumine qui fixe surtout les médicaments acides tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains hypolipémiants et les molécules endogènes comme les acides gras, la thyroxine et l'estradiol,

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| . Salicylates | . Diazoxide |
| . Indométacine | . Pénicillines |
| . Probénécide | . Sulfonamides |
| . Anticoagulants coumariniques | . Acide nalidixique |
| . Méthotrexate | . Clofibrate |
| . Chlorpropamide | |

Tableau II : Médicaments à forte affinité pour l'albumine plasmatique. (21)

- l' α 1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde, qui fixe surtout les molécules basiques comme la lidocaïne et la prazosine,
- les lipoprotéines qui fixent, par exemple, la chlorpromazine et l'imipramine,
- les immunoglobulines.

Les éléments figurés du sang, comme les érythrocytes, lorsqu'ils fixent ou captent certains médicaments, jouent un rôle analogue aux protéines.

La liaison médicament-protéine dépend de plusieurs facteurs : (4)

- de l'affinité du médicament pour les sites de liaison sur les protéines :
par exemple : elle est supérieure à 95 % pour l'indométacine et l'imipramine, supérieure à 50 % pour le phénobarbital et la théophylline et négligeable pour l'isoniazide et le paracétamol,
- de la quantité de protéines, qui peut varier en fonction de l'état physiologique ou pathologique : le nombre de protéines est augmenté lors d'un syndrome néphrotique ou lors d'une anxiété ; ce nombre diminue lors d'une immobilisation, de traumatismes, de brûlures, d'une grossesse ou d'une cirrhose,

| Albumine | |
|--|-------------------------|
| <i>Diminution</i> | <i>Augmentation</i> |
| Âge (nouveau-né, personne âgée) | Hypothyroïdisme |
| Brûlures | Maladies neurologiques |
| Cirrhoses | |
| Chirurgie | |
| Entéropathies | |
| Grossesse | |
| Syndrome néphrotique | |
| α_1-glycoprotéine acide | |
| <i>Diminution</i> | <i>Augmentation</i> |
| Age (nouveau-né) | Age (personne âgée) |
| Cirrhose sévère | Cancer |
| Contraceptifs oraux | États inflammatoires |
| Grossesse | Infarctus du myocarde |
| Syndrome néphrotique | Infections |
| | Maladie de Crohn |
| | Obésité |
| | Polyarthrite rhumatoïde |
| | Insuffisance rénale |
| Lipoprotéines | |
| <i>Diminution</i> | <i>Augmentation</i> |
| Hyperthyroïdisme | Hypothyroïdisme |
| Malnutrition | Alcoolisme |

Tableau III : Circonstances physiopathologiques pouvant induire des variations de concentrations en protéine. (18)

- de la concentration du médicament : si un médicament est présent en concentration suffisante pour saturer ses sites de fixation, tout nouvel apport se passe comme si la fixation n'existait pas,
- de la compétition entre un médicament et une autre molécule.

Il y a deux types de compétition :

- il peut s'agir d'une compétition entre deux médicaments pour un même site : l'un peut déplacer l'autre (exemples : l'acide salicylique déplace l'indométacine, le clofibrate déplace les anti-vitamines K).

Le médicament déplacé voit son action potentialisée car seule la fraction libre est active, mais il est aussi rapidement métabolisé et éliminé.

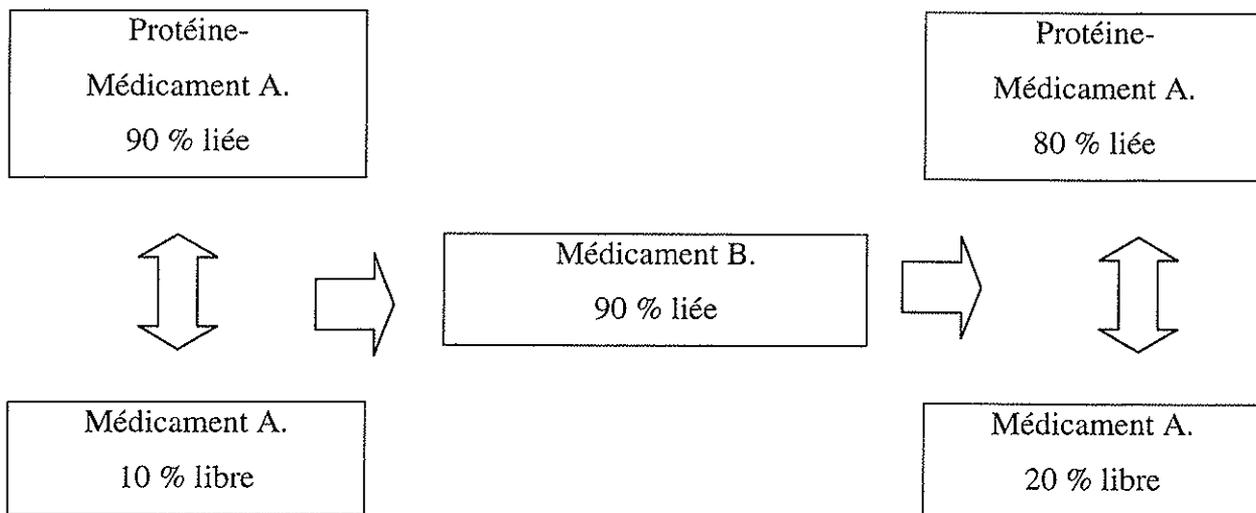
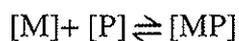


Figure n° 4 : Liaison aux protéines et fraction libre des médicaments. (28)

Cette figure montre ce qu'il advient à un médicament (A) lorsqu'il est déplacé de sa liaison aux protéines par l'addition d'un deuxième médicament (B). La modification de la fraction libre est très importante avec les médicaments fortement liés.

- Il peut s'agir d'une compétition entre un médicament et un produit endogène (les acides gras et les acides biliaires, fixés par l'albumine, entrent en compétition avec les médicaments acides).

La caractéristique essentielle de la liaison des médicaments aux protéines est d'être réversible : (4)



M : médicament
P : protéine
MP : médicament lié à la protéine

Le médicament diffuse dans l'ensemble de l'organisme à partir du plasma. Cette distribution dépend du médicament (concentration plasmatique sous forme libre, caractéristiques physico-chimiques, notamment la liposolubilité) et du tissu ou de l'organe (existence d'une membrane spécifique à franchir, comme la barrière hémato-méningée, importance de l'irrigation par le sang, composition du tissu ; par exemple, les molécules liposolubles ont une grande affinité pour le tissu cérébral, riche en lipides).

I-5 LA METABOLISATION DU PRINCIPE ACTIF

Le métabolisme participe à l'élimination du principe actif. Il s'agit d'une transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique.

La plupart des médicaments sont métabolisés au niveau hépatique par les enzymes des microsomes. Ces enzymes sont capables d'oxyder, de réduire, d'hydrolyser, ou de conjuguer les molécules. L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des activités dites de phase I, conduisant à des dérivés qui possèdent des groupements fonctionnels hydroxyles, amines ou carboxyles. Ces groupements fonctionnels sont susceptibles d'être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II, qui fait appel à l'acide glucuronique, au glycolle, au sulfate ou à l'acétyle.

I-5-1 Les mécanismes de biotransformation

I-5-1-1 La phase I (4)

Cette phase I comporte des biotransformations dont le mécanisme réactionnel implique une oxydation sans que celle-ci ne soit toujours apparente dans le produit final obtenu.

Elle comprend des réactions d'hydroxylation, de N-oxydation ou S-oxydation et des réactions de N- et O-déalkylation où la fixation d'un atome d'oxygène n'a été qu'une étape intermédiaire et n'apparaît pas dans le produit final.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par le cytochrome P450. Le cytochrome P450 constitue une famille d'isoenzymes à fer, métabolisant préférentiellement tel ou tel type de médicament.

Les changements du degré d'oxydo-réduction du fer sont à l'origine des biotransformations catalysées par l'enzyme.

Le fonctionnement du cytochrome P450 nécessite la présence d'une enzyme associée, appelée cytochrome P450-réductase, qui prélève deux électrons à une flavoprotéine réduite pour les transférer au substrat, qui sera oxydé. La flavoprotéine reçoit elle-même ses électrons du $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (Figure n° 4)

Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 ou CYP, chaque famille métabolisant préférentiellement des substrats déterminés (28)

- CYP 1A2 : métabolise la caféine, la théophylline, la clozapine, l'imipramine, le propranolol,
- CYP 2C19 : métabolise la phénytoïne, l'ibuprofène,
- CYP 2I9 : métabolise l'oméprazole, le moclobémide, le diazépam, l'imipramine,
- CYP 2D6 : métabolise des antidépresseurs, des neuroleptiques, des bêta-bloquants,
- CYP 3A4 : métabolise la clozapine, le cisapride, l'érythromycine, la cyclosporine, les anti-rétroviraux,
- CYP 2E1 : métabolise les petites molécules comme les anesthésiques volatils.

On constate que le même médicament peut être métabolisé par deux ou plusieurs isoenzymes différentes.

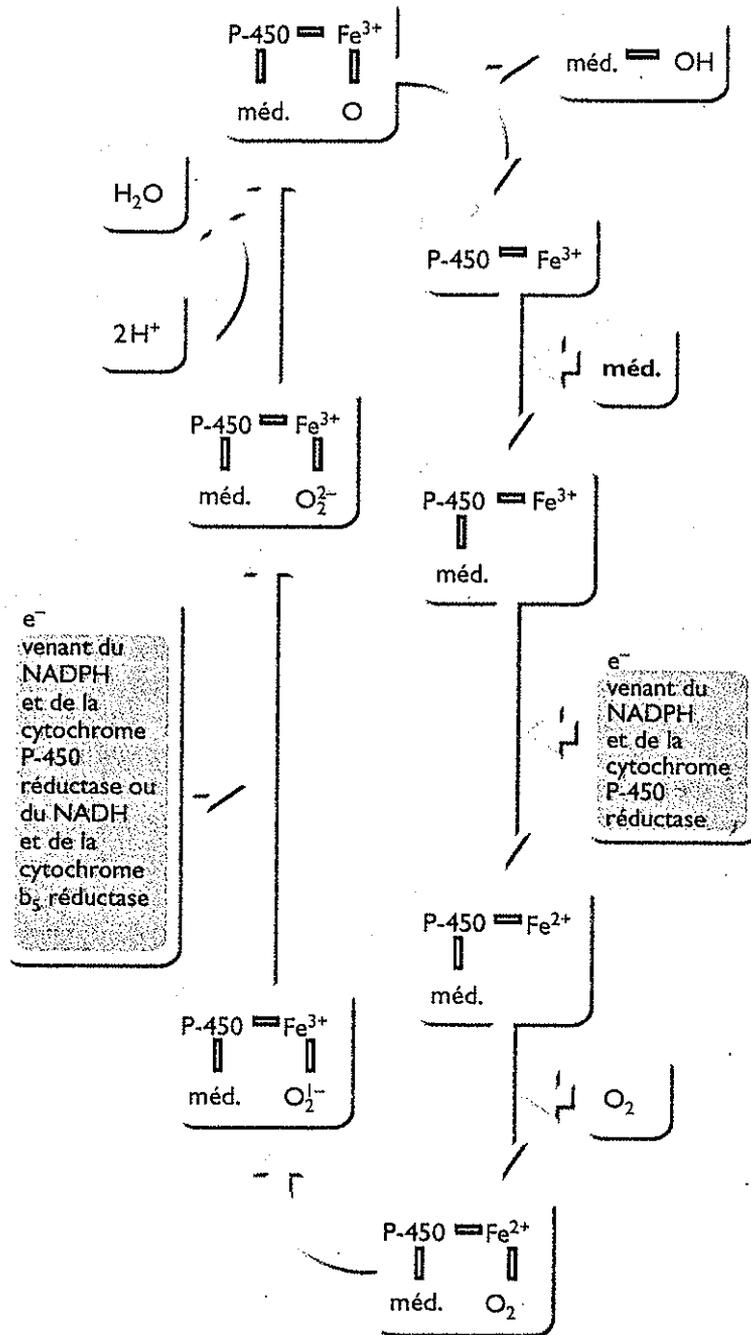


Figure n° 5 : Oxydation d'un substrat (médicament) par le système des oxydases à fonction mixte. (28)

Le médicament se lie à la forme oxydée d'un isoforme d'un cytochrome P-450 spécifique. Ce complexe reçoit un seul électron de NADPH, via la cytochrome P-450 réductase. Le complexe réduit réagit ensuite avec une molécule d'oxygène et un deuxième électron fourni, soit via le NADPH et la cytochrome P-450 réductase, soit via le NADPH et la cytochrome b₅ réductase. Dans ces réactions en chaîne, un atome d'oxygène se transforme en eau et l'autre atome se lie au médicament pour donner un métabolite hydroxylé. La réaction métabolique comprend également des réactions de déalkylation, au cours desquelles la chaîne courte alkyle, en général un méthyle, est libérée de la molécule médicamenteuse et se combine à l'oxygène pour donner un aldéhyde, qui peut ultérieurement être oxydé ou réduit (méd. : médicament).

I-5-1-2 La phase II (4)

La conjugaison consiste à attacher par voie enzymatique une molécule activée par l'acide glucuronique, un sulfate, du glutathion ou un acétate à un groupement fonctionnel d'un médicament ou d'un métabolite généré dans la phase I.

D'autres réactions s'effectuent, moins souvent, avec la glycine, les groupements méthyles et les sucres (glucose et ribose).

Les réactions de conjugaison sont généralement considérées comme un processus d'inactivation.

Toutefois, il existe quelques exceptions :

- l'acétylation du procaïnamide, qui donne l'anti-arythmique acétyl-procaïnamide ,
- le glucuronide-6-morphine est un analgésique de durée d'action plus longue que la morphine.

**Médicaments et promédicaments
et leurs métabolites actifs cliniquement importants**

| Médicament | Métabolite actif |
|---------------|---------------------|
| Allopurinol | Oxypurinol |
| Diazépam | Desméthyldiazépam |
| Imipramine | Desméthylimipramine |
| Promédicament | Métabolite actif |
| Codéine | Morphine |
| Prednisone | Prednisolone |
| Sulindac | Sulfite de sulindac |

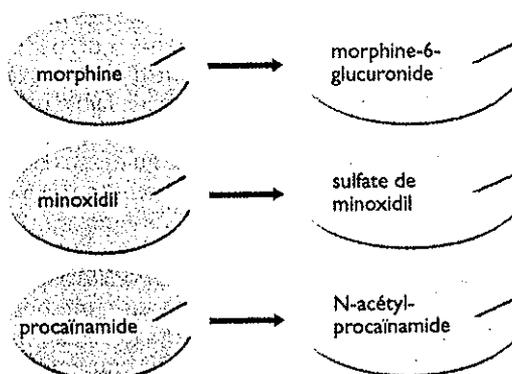


Figure n° 6: Médicaments et promédicaments et leurs métabolites actifs cliniquement importants. (28)

Figure n° 7 : Réactions de conjugaison d'un médicament qui conduisent à la production de métabolites actifs. (28)

I-5-2 Les facteurs agissant sur la métabolisation

L'activité de certaines enzymes impliquées dans les biotransformations peut être différente selon les individus et aussi chez un même individu, selon qu'ils prennent ou non certains médicaments.

I-5-2-1 Les différences liées au malade (4)

→ Tous les individus n'ont pas le même équipement enzymatique et la vitesse de métabolisation des médicaments peut s'en ressentir.

Par exemple, chez les acétyleurs rapides, la demi-vie de l'isoniazide est d'une heure ; chez les acétyleurs lents, elle est de trois heures.

→ Une atteinte hépatique sévère peut ralentir la métabolisation de certains médicaments.

I-5-2-2 Les différences liées à la prise de médicaments (4)

→ L'inhibition enzymatique peut être recherchée (par exemple avec la prise d'inhibiteurs enzymatiques : IMAO) ou fortuite et, dans ce cas, elle est souvent indésirable :

- . le valproate de sodium inhibe l'hydroxylation du phénobarbital,
- . la cimétidine inhibe l'hydroxylation de plusieurs médicaments, comme la warfarine,
- . les macrolides (érythromycine) inhibent le catabolisme d'autres médicaments tels que la théophylline, la carbamazépine, les dérivés de l'ergot de seigle,
- . une substance présente dans le jus de pamplemousse, la naringénine, inhibe le cytochrome P450 de type 3A4, ce qui ralentit le catabolisme de certains médicaments comme la ciclosporine, certains antagonistes du calcium, de sorte que leur concentration plasmatique s'élève de façon parfois excessive.

Dans ce cas, la prescription de tels médicaments doit être précise pour éviter tout risque d'accident.

→ L'induction enzymatique : les principaux médicaments inducteurs sont les barbituriques, la carbamazépine et la rifampicine.

La prise d'un médicament inducteur enzymatique comme la rifampicine peut rendre inefficace le cortisol, par exemple, et entraîner la réapparition des crises chez un asthmatique ou rendre inefficace un contraceptif oral et entraîner une grossesse non souhaitée.

Le tabac modifie aussi le métabolisme de nombreux médicaments : il accélère l'inactivation de la théophylline et du propranolol.

| Inducteurs | Inhibiteurs |
|-------------------|--------------------|
| Ethanol | Cimétidine |
| Oméprazole | Erythromycine |
| Phénobarbital | Jus d'ananas |
| Rifampicine | Kétoconazole |
| Tabac | Quinidine |

Tableau IV : Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Médicaments connus pour induire ou inhiber le métabolisme d'autres médicaments. (28)

I-6 L'ÉLIMINATION DU PRINCIPE ACTIF

L'élimination ou excrétion est la dernière étape du devenir des médicaments : il s'agit de l'élimination du médicament ou de ses métabolites hors de l'organisme. Elle s'effectue principalement par voie rénale et/ou biliaire.

I-6-1 L'élimination rénale

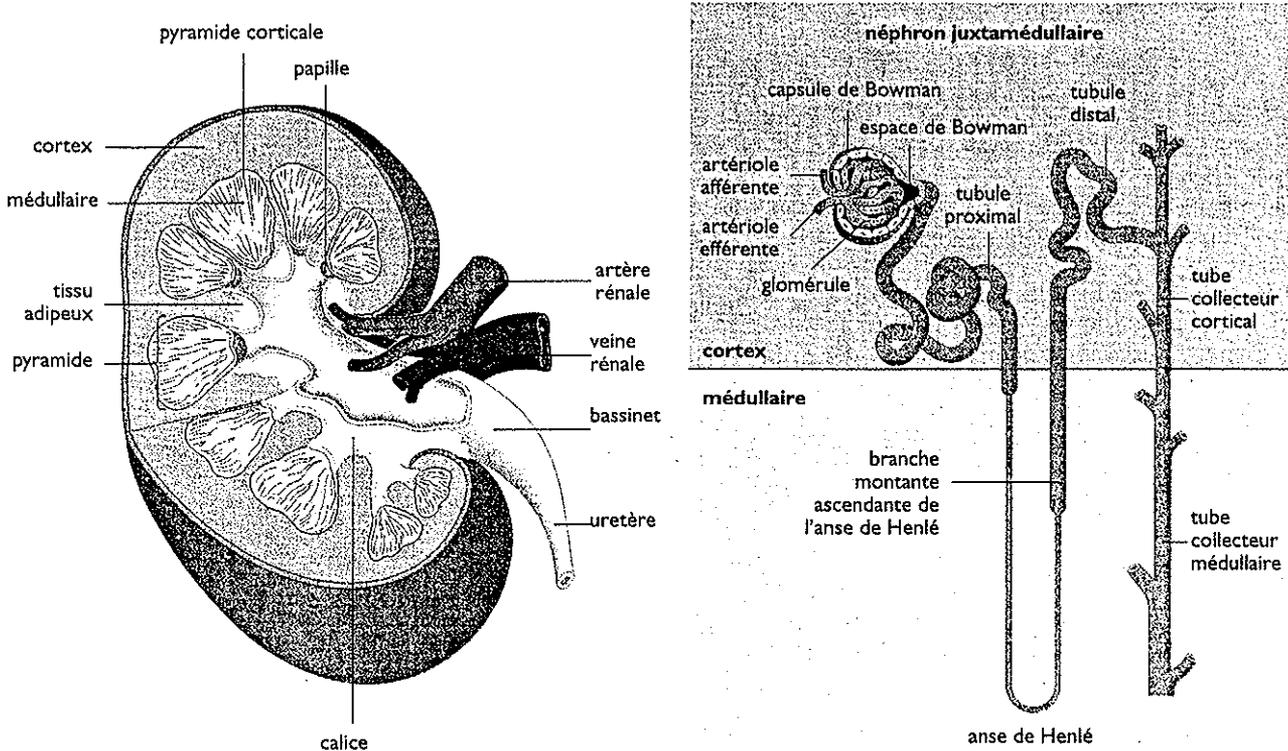


Figure n° 8 : Structure du rein. (28)

Le rein comporte deux régions, le cortex et la médullaire, cette dernière étant divisée en pyramides rénales. L'unité fonctionnelle de base du rein est le néphron, qui filtre le plasma au niveau du glomérule. L'ultrafiltrat qui en résulte est modifié par une série de processus de réabsorption et de sécrétion au fur et à mesure de sa progression le long du néphron, avant d'être drainé dans le bassinnet.

I-6-1-1 La filtration glomérulaire

Le glomérule se comporte comme un filtre non sélectif qui laisse passer toutes les substances dont le poids moléculaire est inférieur ou égal à soixante cinq mille. De ce fait, seule la fraction libre, c'est-à-dire non fixée aux protéines plasmatiques, des médicaments pourra diffuser et se retrouver dans l'urine primitive. (13)

La quantité de médicament extraite du plasma est proportionnelle au débit sanguin glomérulaire.

Le facteur limitant de la filtration glomérulaire des médicaments est leur fixation protéique : plus ils sont liés, moins ils sont éliminés. (28)

I-6-1-2 La sécrétion tubulaire

Elle s'effectue au niveau du tube contourné proximal. C'est un processus actif qui consomme donc de l'énergie. De ce fait, il est saturable d'une part par la quantité d'énergie cellulaire disponible et, d'autre part, par la quantité de transporteurs sur lesquels viennent se fixer les médicaments pour être transportés du liquide pérیتubulaire vers la lumière tubulaire. (13)

La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques n'est pas forcément le facteur limitant de la sécrétion tubulaire. Ici, intervient la notion d'affinité du médicament pour les protéines plasmatiques ou le transporteur. Par exemple, si l'affinité du médicament est supérieure pour le transporteur, la fixation protéique ne limite pas l'élimination : c'est le cas du furosémide.

Au contraire, si l'affinité du médicament est supérieure pour les protéines plasmatiques, la fixation protéique limitera l'élimination : c'est le cas pour les anti-vitamines K. (4)

I-6-1-3 La réabsorption tubulaire

Après filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire active, les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale. Ce processus intervient pour les fractions non ionisées liposolubles du médicament. Il s'agit d'une diffusion passive au niveau des tubes contournés proximal et distal. (13)

Il existe un facteur limitant cette réabsorption, étant donné qu'elle n'intervient que sur les fractions non ionisées : il s'agit du pH de l'urine.

Il existe également une réabsorption tubulaire active au niveau du tube proximal, concernant essentiellement les composés endogènes et quelques médicaments de structure voisine utilisant les mêmes transporteurs (l'alpha-méthyl-dopa). (4)

I-6-2 L'élimination digestive

Après captage par l'hépatocyte, la fraction du médicament non transformée et les métabolites retournent dans la circulation générale ou sont excrétés par la bile. (4)

L'excrétion biliaire se fait dans la plupart des cas par diffusion passive. Cependant, pour quelques médicaments (érythromycine, ampicilline, rifampicine), il existe des mécanismes de sécrétion active. Dans ce cas, les concentrations biliaires des médicaments sont supérieures aux concentrations plasmatiques.

Ces processus actifs impliquent donc des risques de compétitions entre les médicaments et une possibilité de saturation. (13)

I-6-3 Les modifications de l'élimination

I-6-3-1 Au niveau de l'excrétion biliaire ou rénale (4)

Les interactions médicamenteuses sont susceptibles de modifier l'élimination des médicaments. Par exemple, il peut exister des compétitions entre médicaments utilisant les mêmes systèmes de transport : c'est le cas du probénécide qui retarde l'élimination rénale de la pénicilline et l'élimination biliaire de la rifampicine.

I-6-3-2 Au niveau de la réabsorption tubulaire (4)

Cette réabsorption intervient pour la fraction non ionisée des médicaments. Ainsi, toute modification du pH urinaire augmentera ou diminuera l'élimination rénale. Par exemple, l'alcalinisation des urines par du bicarbonate augmente l'ionisation des médicaments acides faibles (comme les barbituriques) ce qui diminue leur réabsorption et donc favorise leur élimination.

I-6-3-3 En cas d'insuffisance rénale (13)

Les médicaments éliminés normalement sous forme inchangée par les reins s'accumulent. Cette diminution de leur élimination est proportionnelle au degré d'insuffisance rénale et elle est corrélée avec la clairance de la créatinine. De ce fait, il est possible d'ajuster individuellement la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale.

II- LES NIVEAUX D'INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS

Les aliments, les boissons et l'alcool peuvent modifier les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, particulièrement au niveau de la résorption et de la métabolisation.

Si un grand nombre de ces actions n'ont pas d'incidence pharmacologique ou toxique, certaines peuvent modifier la biodisponibilité et l'efficacité des médicaments ou être à l'origine d'effets indésirables.

II-1 LES FACTEURS ALIMENTAIRES MODIFIANT LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

L'influence des aliments peut concerner les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme.

II-1-1 Au niveau de l'absorption (33, 34, 35)

Les modifications de la résorption dues à l'alimentation résultent de mécanismes plus ou moins complexes et d'importance inégale tels que les variations du pH, du temps de vidange gastrique ou encore des sécrétions digestives.

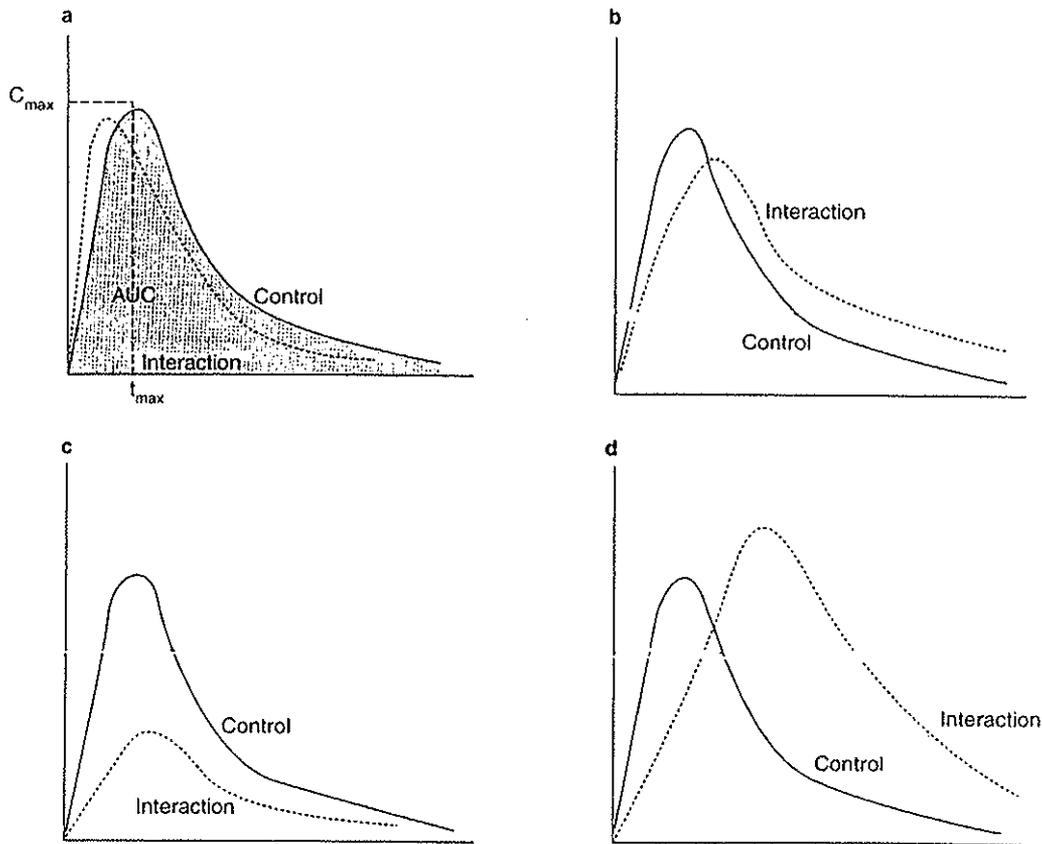


Figure n° 9 : Interactions modifiant l'absorption plasmatique des médicaments. (14)

(a) : absorption accélérée

(b) : absorption retardée

(c) : absorption diminuée

(d) : absorption augmentée

trait plein : absorption normale

trait discontinu : absorption modifiée

C_{max} : concentration maximale

t_{max} : temps de la concentration maximale

II-1-1-1 Modification du pH gastrique

L'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac se traduit par une élévation du pH gastrique. A jeun, l'estomac a un pH très acide : 1,7 à 1,9. Le bol alimentaire augmente ce pH à des valeurs voisines de 3, suivant sa composition. Il en résulte des modifications d'ionisation et de solubilisation, surtout pour les acides faibles et les bases faibles. (11)

Par exemple, on a constaté que les pics plasmatiques obtenus avec une gélule de cinquante milligrammes d'indométacine associée à un petit déjeuner standard étaient équivalents à ceux d'une gélule de vingt-cinq milligrammes du même produit pris à jeun, bien que la tolérance des anti-inflammatoires soit améliorée lors de la prise concomitante d'un repas. (14)

D'autre part, l'élévation du pH provoque une diminution de la solubilisation des tétracyclines. Or, seule la forme solubilisée est résorbable. Ainsi, ces antibiotiques, et particulièrement ceux de "première génération", sont moins bien résorbés au cours d'un repas. La résorption de dérivés de "deuxième génération" (minocycline, doxycycline) est moins fortement influencée par ce phénomène et, en raison d'une tolérance digestive parfois médiocre, la prise au cours d'un repas est souhaitable. (27)

Si l'on compare l'administration de deux drogues suivant les mêmes conditions :

- un repas qui augmente le pH gastrique diminue le taux de dissolution et donc l'absorption d'une base faible, comme l'indinavir ;
- au contraire, le même repas augmente le taux de dissolution et donc l'absorption d'un acide faible partiellement soluble dans l'eau, comme l'ibuprofène. (14)

II-1-1-2 Ralentissement de la vidange gastrique

L'absorption du principe actif à partir du tractus gastro-intestinal va dépendre de la durée du séjour du médicament dans l'estomac.

Tous les facteurs susceptibles d'influencer les mécanismes de vidange gastrique vont donc jouer un rôle au niveau de l'absorption des médicaments.

- Mécanisme de la vidange gastrique : (2)

La vidange gastrique repose essentiellement sur les mouvements péristaltiques de l'estomac qui dépendent eux aussi du moment de la journée.

En période inter-digestive, les mouvements sont faibles et réguliers. Ils peuvent devenir plus importants, pouvant aller jusqu'à un tétanos gastrique après un jeûne prolongé.

Dès que le sujet avale un aliment, ces contractions cessent. L'estomac se détend au fur et à mesure que les aliments arrivent. Ceux-ci se superposent en se mélangeant aux sécrétions. Les liquides surnagent d'abord, puis se mélangent au reste du bol alimentaire et enfin tombent sous l'effet de la gravité dans le fond de l'estomac pour passer rapidement dans le pylore.

Les mouvements péristaltiques ne commencent que quelques instants après l'ingestion des aliments. Durant cette phase, le pylore s'ouvre de façon incomplète et intermittente.

L'évacuation est régulée une fois que le contenu gastrique a atteint la consistance correcte.

Après l'élimination pratiquement totale du contenu gastrique, l'estomac reprend les contractions de la première période.

La vidange gastrique débute lorsque le bol alimentaire a été amené à consistance de soupe épaisse, soit une à quatre heures après le repas (alors que la vidange gastrique et le passage intestinal d'un médicament se font en dix à trente minutes lors d'une prise à jeun).

De nombreux facteurs influencent la vidange gastrique (18). Certains l'accélèrent comme :

- la faim,
- les mets et les boissons froides,
- une alimentation fluide,
- une faible teneur en sel, en sucre ou en protides,
- des facteurs indépendants de l'alimentation : l'exercice physique, le décubitus latéral droit.

D'autres la diminuent comme :

- les aliments chauds,
- une alimentation épaisse ou visqueuse,
- la teneur en sel ou en sucre élevée, qui augmente l'osmolarité,
- les repas riches en graisses ou en protides, par action sur les osmorécepteurs ou par stimulation de la sécrétion d'entéro-gastrine qui freine la vidange,
- des facteurs non alimentaires : les émotions freinent la fermeture du pylore, le décubitus latéral gauche, l'hypothyroïdie, l'ulcère gastrique.

- Conséquences défavorables dues à l'allongement du temps de séjour gastrique :
 - Les médicaments ingérés avec le repas suivent le sort du bol alimentaire et parviennent avec retard dans l'intestin. Ainsi, l'absorption d'un médicament au cours d'un repas, particulièrement à la fin de celui-ci, est généralement plus lente que celle d'un médicament ingéré avant. (36)
 - Certains principes actifs sont modifiés lors d'un séjour prolongé en milieu gastrique.
Ainsi, le cycle bêta-lactame des pénicillines orales peut être rompu, les rendant inactives. (24)
D'autres composés subissent une transformation précoce dans l'estomac sous l'influence d'enzymes présentes dans la muqueuse gastrique (lévodopa transformée en dopamine) ou dans l'alimentation (fosfestrol transformé en oestrogènes). Les composés N-acétylés sont facilement désacétylés et les esters sont hydrolysés par des estérases non spécifiques ou des lipases s'il s'agit d'esters d'acides gras. Le séjour de ces médicaments dans l'estomac doit être aussi bref que possible, ce que permet une administration en dehors des repas ou juste avant lorsque leur tolérance digestive n'est pas bonne. (36)
 - La modification de la vidange gastrique peut être à l'origine de la formation de complexes non résorbables du médicament avec les constituants de l'alimentation, en raison du plus grand temps de contact entre les composés alimentaires et les médicaments. Par exemple, un régime riche en fibres diminue la biodisponibilité de la thyroxine chez des patients atteints d'hypothyroïdie, par un mécanisme d'adsorption de la molécule sur les fibres. Il en est de même pour les tétracyclines qui forment des chélates avec des cations di ou tri-valents, notamment le calcium contenu dans le lait ou les produits laitiers (39). D'autres interactions similaires sont possibles :
 - . diphosphonates et calcium,
 - . aténolol et calcium,
 - . paracétamol et pectines.

- La présence d'aliments dans l'estomac et l'intestin s'oppose au phénomène de diffusion passive des médicaments, par effet "barrière", au niveau des muqueuses. (36)

- Il peut exister une interaction entre nutriments et médicaments résorbés par transport actif, par compétition vis-à-vis du même transporteur.

Celle-ci concerne en particulier les acides aminés alimentaires et les médicaments de structure voisine (lévodopa, 5-fluoro-uracile). Pour ces molécules, la prise en dehors des repas est préférable pour éviter la saturation du transporteur par les constituants du bol alimentaire. Si la tolérance digestive du médicament est médiocre, l'administration juste avant le repas est alors une alternative acceptable. (39)

- Conséquences favorables dues à l'allongement du temps de séjour gastrique. (6, 35)

Il n'est pas rare que le repas augmente l'intensité de résorption de divers médicaments.

- Il s'agit surtout de produits dont la dissolution est améliorée par un séjour prolongé dans l'estomac. Ce sont des substances basiques qui présentent une solubilisation accélérée par maintien à un pH relativement acide. La fraction atteignant l'intestin, ainsi solubilisée, est rapidement résorbée à condition d'être stable en milieu gastrique.
- Il s'agit également des substances dont la taille des molécules conditionne l'intensité de la résorption : griséofulvine, nitrofurantoïne, spironolactone, phénytoïne, dicoumarol. Le repas améliore leur dissolution du fait du brassage vigoureux que subit le bol alimentaire et grâce à la présence des sucs gastriques qui permettent un mouillage adéquat des grains.
- L'intensité de résorption d'autres substances est particulièrement majorée si le repas est riche en graisses et/ou s'il stimule la sécrétion biliaire. Ces substances sont : les sulfamides, la griséofulvine, la phénytoïne, la carbamazépine, le kétoconazole, l'hydralazine...

- Si les substances sont résorbées dans une zone étroite de l'intestin (riboflavine, hydrochlorothiazide), la fragmentation du principe actif dans le bol alimentaire entraîne un passage ralenti au niveau des sites de résorption. Le risque de saturation de ceux-ci est réduit et la résorption améliorée. En outre, l'intensification des mouvements intestinaux augmente le contact entre le principe actif et les sites de résorption. Enfin, les substances arrivent mieux dissoutes dans l'intestin après un séjour gastrique prolongé.

II-1-1-3 Action sur les sécrétions digestives (6)

Les sécrétions biliaires sont déchargées dans l'intestin toutes les trente minutes, pendant deux à trois heures, au moment des repas. Elles sont provoquées par un repas riche en graisses ou en protides.

Ainsi, une forte sécrétion biliaire va ralentir le transit intestinal, en favorisant la dissolution des substances lipophiles (griséofulvine, par exemple). Au contraire, elle peut complexer certains principes actifs (kanamycine, néomycine) et neutraliser leur résorption par voie orale.

La composition du régime alimentaire intervient également au niveau du contrôle de la sécrétion gastrique.

La sécrétion acide est directement proportionnelle au contenu en protéines d'un repas tandis que les lipides l'inhibent. L'absorption de la théophylline sera peu affectée par un repas hyperprotidique mais elle sera ralentie par un repas hyperlipidique.

II-1-1-4 Influence de la nature du régime alimentaire (6)

Certains aliments, en modifiant le péristaltisme intestinal ou la vidange gastrique, vont influencer la résorption des médicaments de façon variable. Ainsi, la présence d'huiles minérales peut accélérer le transit et diminuer la résorption des anticoagulants ou des vitamines liposolubles. A l'inverse, le péristaltisme est réduit par des aliments comme les carottes, le riz, le chocolat...

Les fibres diététiques régularisent un transit intestinal perturbé, en l'accéléralant en cas de transit ralenti et vice-versa. Une forte teneur en pectine augmente la viscosité du bol alimentaire, donc le temps de vidange gastrique.

II-1-2 Au niveau de la distribution (24)

L'alimentation peut influencer la distribution des médicaments, en modifiant la concentration plasmatique de leurs protéines de transport ou la concentration en acides gras libres.

Les protéines de transport des médicaments (l'albumine notamment) fixent les acides gras libres dont la concentration, élevée à jeun, diminue après les repas.

Si le malade prend un repas riche en graisses, il en résulte une augmentation de ces acides gras libres dans le plasma, qui vont alors se fixer sur les mêmes sites que ceux des médicaments : cela peut produire une compétition et un déplacement possible des médicaments fixés sur l'albumine.

On peut observer, à jeun, une diminution de la fixation albuminique des médicaments acides faibles (anticoagulants oraux, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sulfamides) par ce phénomène de compétition avec les acides gras libres.

De plus, en cas de dénutrition protéino-énergétique, la diminution de l'albuminémie augmente la fraction libre des médicaments et expose aux risques de surdosage et d'interactions médicamenteuses.

II-1-3 Au niveau de la métabolisation

II-1-3-1 Le métabolisme hépatique des médicaments

Beaucoup de médicaments quasi-totalement absorbés ont une biodisponibilité incomplète parce qu'ils subissent une transformation métabolique présystémique intensive lors de leur premier passage à travers la muqueuse gastro-intestinale et le foie. Cela aboutit le plus généralement à une perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale bien que, parfois, elle conduise à l'apparition des métabolites actifs. On peut calculer la fraction du médicament extraite par un organe à l'aide de la formule suivante : (35)

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

E : coefficient d'extraction hépatique,

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

Q : flux sanguin hépatique.

On peut donc classer les médicaments en deux catégories :

- les médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique ($E < 0,3$) : les repas n'influencent guère la métabolisation de ces médicaments, la clairance hépatique dépendant avant tout de la liaison aux protéines plasmatiques,
- les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique ($E > 0,75$) : ils sont presque tous métabolisés au niveau du foie, quel que soit leur taux de fixation protéique. La quantité de médicament éliminée par le foie dépend essentiellement du flux sanguin hépatique. Pour ces médicaments, il est important de considérer l'influence des repas qui peuvent modifier le flux sanguin hépatique.

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| Anti-arythmiques | Antidépresseurs |
| Lidocaïne.....0,83 | Imipramine.....0,5 |
| Vérapamil.....0,8-0,9 | |
| Bêta-bloquants | Divers |
| Labétalol.....0,6-0,7 | Acide acétylsalicylique |
| Métoprolol.....0,55-0,7 | |
| Propranolol..... 0,6-0,8 | Chlorpromazine |
| Analgésiques | Isoprénaline |
| Morphine.....0,5-0,75 | Méthylphénidate |
| Naloxone | Trinitrine |
| Pentazocine.....0,8 | Paracétamol |
| Péthidine.....0,6-0,95 | Papavérine |
| Propoxyphène.....0,95 | Prazosine |
| | Méthotrexate |

Tableau V : Médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique. (35)

II-1-3-2 Modification des flux sanguins locaux

Pour les médicaments dont le coefficient d'extraction est élevé, il est important de considérer les facteurs pouvant modifier le flux sanguin hépatique : l'insuffisance cardiaque, la cirrhose mais aussi les repas.

Le flux sanguin hépatique est compris entre 1,1 et 1,8 l.min⁻¹ ; ce flux est modifié par l'alimentation :

- lors d'un repas riche en protéines, le flux sanguin passe de 1,16 l.min⁻¹ à 1,57 l.min⁻¹ dans l'heure qui suit le repas puis il diminue par la suite ;
- lors d'un repas riche en glucides, le flux passe de 1,065 à 0,975 l.min⁻¹ dans l'heure qui suit le repas et il revient à la normale par la suite.

Un repas riche en protéines permet un apport rapide et à forte concentration de principe actif au niveau du foie, mais l'effet de premier passage étant un phénomène saturable, les capacités d'inactivation du foie peuvent s'en trouver dépassées.

Ce mécanisme est invoqué pour expliquer l'augmentation des concentrations sériques des bêta-bloquants à effet de premier passage hépatique important, observée lors de la prise en cours de repas. Ce phénomène n'est sensible qu'après plusieurs administrations, les premières prises induisant la saturation de la fonction hépatique.

L'élévation du débit sanguin hépatique ne semble avoir d'effet que sur les formes galéniques conventionnelles et non sur les formes à libération prolongée.

L'augmentation du débit sanguin hépatique, particulièrement importante en cas de rapport protéines/glucides élevé, semble également expliquer que les taux sériques de théophylline soient majorés lorsque le régime alimentaire est de nature surtout protéique.

II-1-3-3 Rôle des enzymes (15)

Le repas ne touche pas de façon semblable l'ensemble des processus métaboliques. Il réduit principalement la clairance présystémique de nombreuses bases lipophiles, métabolisées par acétylation, hydroxylation ou glucuro-conjugaison : par exemple, le propranolol, le métoprolol, le labétolol, l'hydralazine. Au contraire, d'autres composés, également basiques et lipophiles, mais métabolisés par déméthylation, ne sont pas affectés (amitriptylline, codéine, dextropropoxyphène, prazosine). En réalité, il semble que l'action prédominante du repas porte sur la vitesse à laquelle le principe actif atteint le foie, car l'action inhibitrice de l'alimentation sur les réactions de type acétylation, hydroxylation ou glucuro-conjugaison n'a pas été vérifiée.

II-1-3-4 Modifications métaboliques en fonction du type d'alimentation

- Teneur en protéines et lipides : (27)

Un régime riche en protéines et pauvre en hydrates de carbone peut entraîner une augmentation de l'activité du cytochrome P450 impliqué dans les processus métaboliques de nombreux médicaments. Ainsi, un tel régime peut augmenter la clairance systémique de la théophylline ou de l'antipyrine.

Une restriction protéique entraîne une transformation de l'allopurinol en oxypurinol, son principal métabolite, et un allongement du temps de sommeil provoqué par les barbituriques.

Une teneur en lipides trop forte ou trop basse peut diminuer l'efficacité du système microsomial hépatique. Une carence lipidique entraîne en particulier une diminution de l'activité du cytochrome P450 : le métabolisme de l'hexobarbital ou de l'éthyl-morphine s'en trouve réduit.

- Aliments cuits au feu de bois (27)

Les viandes cuites au feu de bois peuvent contenir de fortes quantités de benzopyrènes et d'autres hydrocarbures polycycliques (1000 grammes de viande = 100 à 200 cigarettes). Ces composés stimulent l'activité de nombreuses enzymes hépatiques (benzopyrène hydroxylase, hexobarbital hydroxylase). Il en résulte un catabolisme accéléré pour divers principes actifs tels que la phénacétine, l'antipyrine ou la théophylline.

- Effets de certains végétaux (36)

Certains végétaux (choux de Bruxelles, choux, choux-fleurs, navets, épinards, brocolis...) contiennent des dérivés indoliques susceptibles de stimuler l'activité des enzymes hépatiques responsables des phénomènes d'hydroxylation, d'oxydation et de glucuro-conjugaison. Les pharmacocinétiques des antivitamines K, du paracétamol, de la phénacétine, ou de l'antipyrine s'en trouvent modifiées.

D'autres aliments peuvent jouer un rôle dans le métabolisme hépatique des médicaments : les agrumes, contenant des flavones et des flavonoïdes, activent l'hydroxylation microsomial hépatique de certains composés ; la noix de coco contiendrait des inhibiteurs enzymatiques entraînant une prolongation de la demi-vie de l'antipyrine ; le chocolat contient des méthylxanthines (caféine, théobromine, théophylline) qui sont des inhibiteurs enzymatiques.

Le métabolisme hépatique est également affecté par l'état nutritionnel du patient : un jeûne modifie, par exemple, le métabolisme du phénobarbital par inhibition du métabolisme, ou le méprobamate et les sulfamides par augmentation du métabolisme.

De même, certains déficits diminuent l'activité enzymatique du cytochrome P450 ; il s'agit de déficits en :

- protéines,
- acides aminés essentiels,
- acide ascorbique (vitamine C),
- tocophérol (vitamine E),
- rétinol (vitamine A),
- riboflavine (vitamine B₂),
- acides gras essentiels,
- minéraux (calcium, zinc, magnésium, cuivre, sélénium, potassium).

Par contre, un déficit en fer ou en thiamine (vitamine B₁) serait inducteur enzymatique.

II-1-4 Au niveau de l'élimination

II-1-4-1 En raison des modifications du pH urinaire (35)

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

| ALIMENTS | |
|---------------------------------------|--|
| ACIDIFIANTS URINAIRES | ALCALINISANTS URINAIRES |
| Pain, crackers | Lait, laitages |
| Pâtes, nouilles | Crème |
| Cookies, gâteaux | Beurre |
| Maïs | Yaourts |
| Lentilles | Légumes sauf maïs, lentilles |
| Bacon | Fruits sauf : prunes, pruneaux raisins, myrtilles |
| Viande | Amandes, noix |
| Volaille | Noix de coco |
| Poissons | Chataignes |
| Fruits de mer | |
| Oeufs | |
| Fromages | |
| Beurre de cacahuètes | |
| Noisettes | |
| Prunes | |
| Pruneaux | |
| Raisins | |
| Myrtilles | |
| Acide ascorbique en grandes quantités | |

Tableau VI : Aliments acidifiants urinaires et alcalinisants urinaires. (35)

Globalement, le pH des urines s'élève dans les heures qui suivent le repas. Certains aliments sont considérés comme des acidifiants et d'autres comme des alcalinisants.

Ainsi, les végétaux, y compris les fruits frais, alcalinisent les urines en raison de la présence de sels minéraux et organiques : bicarbonates, citrates. La consommation de 200 grammes de fraises ou d'un jus de citron correspond à la prise de deux grammes de bicarbonate de sodium.

Les laitages sont également alcalinisants.

A l'inverse, les aliments protéiques sont acidifiants puisque le catabolisme des acides aminés conduit à l'élimination de phosphore et de soufre.

De même, mais à un degré moindre, les matières grasses sont acidifiantes.

Trois fruits frais, contenant de l'acide benzoïque, sont également très acidifiants : les myrtilles, les prunes et les pruneaux.

Les aliments ne sont pas capables à eux seuls de modifier de façon sensible le pH urinaire. Ils peuvent toutefois potentialiser d'autres facteurs, en particulier médicamenteux, susceptibles de modifier le pH urinaire (inhibiteur de l'anhydrase carbonique, chlorure d'ammonium, bicarbonate de sodium...).

A titre d'exemple, on trouve parmi les médicaments dont l'élimination peut être influencée par le pH urinaire : quinidine, acide acétylsalicylique, lithium, sulfamides.

Certains médicaments peuvent, d'autre part, précipiter en milieu alcalin (méthénamine) ou en milieu neutre ou acide (méthotrexate, sulfamides) et être à l'origine de calculs urinaires.

II-1-4-2 En raison d'une modification de clairance rénale (35)

La teneur du régime alimentaire, et particulièrement de sa composition protéique, intervient sur les fonctions rénales. Une réduction de la teneur en protéines entraîne une baisse du débit sanguin rénal et de la clairance de la créatinine.

La clairance de l'allopurinol est réduite chez les sujets soumis à un régime à faible teneur en protéines, dans les mêmes proportions que la clairance de la créatinine. Par contre, son principal métabolite, l'oxypurinol, voit sa clairance diminuer de façon totalement disproportionnée par rapport à la réduction de la clairance de la créatinine. Il semble que la réabsorption tubulaire de l'oxypurinol, acide faible, soit fortement accrue en cas de régime pauvre en protéines.

Il semblerait également que l'excrétion urinaire de la gentamicine soit fortement augmentée si la nature du régime est riche en protéines, en raison de l'accroissement de la filtration glomérulaire.

II-2 LES FACTEURS ALIMENTAIRES MODIFIANT L'ACTIVITE OU LA TOXICITE DES MEDICAMENTS

Il s'agit d'interactions plus spécifiques que celles qui se produisent au niveau de la pharmacocinétique des médicaments. En effet, certains composés alimentaires peuvent influencer l'activité pharmacologique de quelques médicaments.

II-2-1 Diminution de la toxicité digestive des médicaments (21)

La prise des médicaments par voie orale est bien souvent la cause de troubles digestifs. Ainsi, l'ingestion des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec un volume d'eau suffisant (deux verres) ou au cours d'un repas réduit les risques d'hémorragie digestive en limitant le temps de contact entre la muqueuse et le médicament, et améliore leur solubilisation.

De même, la prise des médicaments pendant un repas atténue le risque de nausées et de vomissements dû à certains médicaments qui ont une action locale au niveau de la muqueuse digestive et il est aggravé par la consommation de boissons alcoolisées.

Bien sûr, le repas n'apporte pas d'effet bénéfique si l'effet indésirable est un signe de surdosage (par la digitaline, par exemple) ou s'il résulte d'une action centrale (par les morphiniques, par exemple).

II-2-2 Facilitation des effets indésirables

II-2-2-1 Teneur en tyramine, histamine et autres amines vasopressives

Des symptômes graves rappelant les manifestations du phéochromocytome peuvent être observés chez les sujets recevant : (21)

- d'une part, certains médicaments inhibant, au niveau cérébral comme au niveau périphérique, le catabolisme des catécholamines tels que les I.M.A.O. et leurs dérivés (isoniazide, procarbazine) ou de l'histamine (isoniazide).

- d'autre part, des aliments riches en tyramine ou autres amines vasopressives. Les amines ne sont plus dégradées et favorisent les poussées hypertensives (33).

Les symptômes observés débutent généralement par des céphalées accompagnées de fièvre et d'augmentation de la tension artérielle, une demi-heure à deux heures après la prise des aliments en cause. La réponse hypertensive peut être très intense, avec hémorragie intracrânienne et mort. Elle est d'autant plus importante que la teneur alimentaire est élevée. Une prise aussi faible que six milligrammes de tyramine peut être dangereuse, y compris jusqu'à trois semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux. (43)

Toutefois, le risque maximum correspond à une prise supérieure à vingt-cinq milligrammes.

Ce risque a parfois été surestimé. Ainsi, les bananes et les pois sont souvent déconseillés chez les malades recevant un traitement I.M.A.O. En réalité, la tyramine n'est présente que dans la peau et la cosse qui ne sont pas ingérées.

Cette conséquence au niveau tensionnel, ou "effet fromage", semble moins importante, voire inexistante, avec les I.M.A.O. sélectifs de l'enzyme A à répartition essentiellement cérébrale (I.M.A.O. dits de deuxième génération : toloxatone...).

La tyramine peut déplacer la liaison I.M.A.O.A. - M.A.O.A., ce qui évite l'effet d'une élévation de la tyramine sanguine, mais cela peut réduire l'efficacité de l'antidépresseur.

La présence de tyramine et d'histamine peut être également à l'origine de "fausses allergies alimentaires". Cet effet est aggravé par la prise simultanée d'alcool et de féculents, ceux-ci entraînent en effet des fermentations et le développement d'une flore productrice de diamines inhibant la dégradation de l'histamine. Certains médicaments comme l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la phénolphtaléine peuvent favoriser le déclenchement de tels phénomènes. (Cf. Tableaux suivants)

| |
|---|
| Fromages dont gruyère, chester |
| Charcuterie |
| Thon, sardines, certains poissons exotiques |
| Sauces exotiques |
| Bonbons anglais alcoolisés |

Tableau VII : Aliments riches en histamine. (27)

Fromages et produits laitiers

Gruyère 516 µg/g
 Emmenthal 225 µg/g
 Camembert 86 µg/g
 Brie 180 µg/g
 Cheddar 1416 µg/g
 Roquefort 27- 520 µg/g
 Chester 120-1500 µg/g
 Gouda 20 µg/g
 Mozzarella 410 µg/g
 Parmesan 4-290 µg/g
 Yaourts, crèmes aigres
 Fromages fermentés ou forts

Produits fermentés et d'Extrême Orient

Sauce de soja

Viandes, poissons, abats

Foie de boeuf 274 µg/g
 Foie de poulet 100 µg/g
 Saucisses fumées
 Harengs fumés
 Salami
 Caviar russe et iranien
 Gibier
 Viandes et poissons conservés par salaison
 Viandes et poissons putréfiés
 Pâte de crevette
 Extrait de levures, de pot-au-feu
 Extraits de protéines de viande, boeuf, poulet

Fruits et légumes

Figues mûres
 Avocats mûrs 23 µg/g
 Bananes 7 µg/g (surtout dans les pelures)
 Raisins, groseilles, ananas
 Fèves et légumineuses (surtout dans les cosses)
 Choucroute

Boissons

| | |
|-------------------|----------|
| Chianti 25 µg/g | Porto |
| Bières 1-4 µg/g | Café |
| Xérès 3,6 µg/g | Chocolat |
| Riesling 0,6 µg/g | Thé |
| Sauterne 0,4 µg/g | |

Tableau VIII : Aliments riches en tyramine. (27)

Les aliments riches en histamine sont à éviter chez les allergiques recevant ou non des antihistaminiques.

II-2-2-2 Teneur en sodium et potassium

Pour certaines thérapeutiques, il est nécessaire de contrôler les taux en sodium et en potassium apportés par l'alimentation.

Par exemple, l'apport de sodium par l'alimentation et notamment par les eaux minérales fortement minéralisées devra être pris en compte chez les patients recevant des diurétiques, des corticostéroïdes ou des digitaliques. (16)

De même, des intoxications par le lithium peuvent survenir par une diminution de l'élimination, due le plus souvent à une déshydratation et à une déplétion en sodium, d'où l'importance d'un régime alimentaire équilibré aux apports hydrominéreaux contrôlés. (27)

Les apports alimentaires de potassium doivent être également contrôlés chez les malades prenant des corticoïdes, des digitaliques, de la ciclosporine ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (27)

II-2-2-3 Teneur en vitamines (21)

L'association de tétracyclines et de vitamine A peut être responsable de céphalées et de signes d'hypertension intracrânienne.

De nombreuses réactions enzymatiques sont rendues possibles par l'intermédiaire d'une décarboxylase des acides aminés aromatiques, dont le coenzyme est le pyridoxal-phosphate. La vitamine B₆ stimule l'activité de cette enzyme nécessaire, par exemple, à la transformation de la L-dopa en dopamine. La consommation de vitamine B₆ accélère cette transformation au niveau "périphérique" (digestif) où elle n'est pas souhaitée. La dopamine formée ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique et entraîne des effets indésirables (troubles digestifs et cardiovasculaires). La présence d'un inhibiteur de la décarboxylase annule ou atténue cet inconvénient. (Tableau IX).

| |
|---|
| <p>Produits laitiers : farine lactée lait écrémé</p> <p>Légumes : pois chiches lentilles pois cassés soja haricots patates douces</p> <p>Fruits : avocats, noix</p> <p>Pain et céréales : produits à base de son germes de blé levures de boulanger et de bière farines de soja et d'avoine</p> <p>Viandes et poissons : porc foie de boeuf rognons de boeuf bacon saumon frais thon</p> |
|---|

Tableau IX : Aliments riches en Vitamine B₆. (35)

II-2-2-4 Autres actions des aliments

La consommation de réglisse ou de glycyrrhizine, contenues dans certaines boissons (pastis sans alcool, antésite), peut exposer au risque d'hypokaliémie et de troubles du rythme chez certains sujets traités par arythmiques ou par diurétiques hypokaliémants. (21)

Certains aliments, comme les choux, les navets, les haricots, les rutabagas, les épinards, les carottes, les pêches ou les poires, sont potentiellement goîtrigènes, compte tenu de leur teneur élevée en thioxazolidone. Ils doivent être exclus, en principe, du régime alimentaire du malade recevant de l'iode ou des hormones thyroïdiennes. Cependant, l'iode contenu dans l'alimentation assure souvent une compensation satisfaisante. De plus, les substances anti-thyroïdiennes impliquées dans le processus goîtrigène sont détruites par la cuisson. (27)

II-2-3 Effet freinateur sur l'activité des médicaments (27)

Les anticoagulants oraux inhibent la synthèse hépatique des facteurs II, VII, X et IX, et ils s'opposent de façon compétitive à l'action de la vitamine K.

La difficulté d'équilibrer le taux de prothrombine chez certains malades, suivant correctement leur prescription et en l'absence d'interactions médicamenteuses, résulte parfois de la consommation de végétaux riches en vitamine K : choux, tomates, navets, haricots verts, laitue, brocolis. Ces aliments ne semblent intervenir que si la consommation en est importante, correspondant à un apport de 0,5 à 1 milligramme de vitamine K₁.

La prise de ces aliments de façon répétée, surtout si elle est accompagnée de boissons alcoolisées, potentialise le risque.

| CONSEILS ALIMENTAIRES AUX PATIENTS TRAITES PAR AVK |
|---|
| <p>Aliments dont il ne faut pas consommer plus d'une portion par jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> . épinards, navets, . brocolis, . choux (rouge, frisé), . avocats, . choux de Bruxelles. |

Si un contrôle strict du traitement et du taux de prothrombine est souhaité, la consommation de tels aliments doit être déconseillée. Dans les autres cas, il est utile de recommander au patient de ne pas les consommer (notamment choucroute) en quantité trop importante dans la semaine qui précède le contrôle biologique, afin de ne pas fausser le résultat.

Cette précaution est d'autant plus importante que les choux et d'autres végétaux augmentent le métabolisme hépatique de certains anticoagulants.

Les huiles minérales entraînent une diminution de résorption digestive des vitamines liposolubles, dont la vitamine K. L'activité des anticoagulants peut s'en trouver potentialisée.

II-2-4 Autres effets

Les fibres alimentaires peuvent faciliter l'activité de nombreux médicaments, en particulier les hypolipémiants et les hypoglycémisants oraux. A cet effet, il est habituel de conseiller la prise de pain complet. Celui-ci contient une forte quantité d'acide phytique susceptible de réduire l'absorption de nombreux cations alimentaires, fer, zinc, calcium..., par phénomène de complexation : 350 grammes de pain complet peuvent insolubiliser 400 à 500 milligrammes de calcium. Ce phénomène "déminéralisant" doit être pris en compte lors de thérapies nécessitant un apport strict en calcium (corticoïdes, glucosides cardiotoniques...). (27)

Le glutamate de sodium est un agent de goût utilisé de plus en plus fréquemment dans les plats tout préparés (sauces, potages...). Des troubles, tels qu'un violent flush facial du cou et des épaules, une sensation de masque au niveau du visage, une oppression thoracique, des céphalées et de l'anxiété peuvent se manifester d'autant plus facilement que le glutamate est consommé en début de repas et avec de l'alcool. Le risque est accru chez les personnes recevant des médicaments responsables de flush cutanés (dérivés nitrés, antagonistes calciques, acide nicotinique, calcitonine...). (35)

II-3 L'INFLUENCE DE LA BOISSON SUR LA PHARMACOCINETIQUE ET L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

II-3-1 Influence de l'eau

L'eau est la boisson accompagnant le plus couramment la prise des médicaments par voie orale.

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

Cette accélération du transit des médicaments vers le duodénum permet une action plus rapide, voire même une augmentation de biodisponibilité en raison d'une meilleure désagrégation de la forme galénique et d'une amélioration de la dissolution des principes actifs : théophylline, amoxicilline... (10)

Lors de la délivrance des formes orales solides, il doit toujours être conseillé aux patients des prises si possible en position debout et accompagnées de plusieurs gorgées d'eau. Le respect de ces recommandations, particulièrement chez le sujet alité, permet une efficacité optimale de médicaments, comme les hypnotiques ou les analgésiques, qui nécessitent un pic plasmatique élevé et rapide. (37)

**RECOMMANDATIONS POUR L'ADMINISTRATION ORALE DES FORMES
MÉDICAMENTEUSES SOLIDES**

- Absorber le médicament en position debout ou assise. Ne jamais se coucher immédiatement après la prise (attendre au moins deux à trois minutes).
- Mettre le médicament sur la langue, déglutir sans jeter la tête en arrière et boire immédiatement un grand verre d'eau (100 ml).
- Chez le sujet en décubitus permanent ou présentant une anomalie du transit œsophagien, les formes orales liquides (solution ou suspension) sont préférables aux formes solides.

Il arrive que des patients ressentent une douleur rétrosternale aiguë et une dysphagie après la prise d'un médicament avec peu ou pas d'eau.

| | |
|--|--|
| <p>a) Médicaments responsables de lésions œsophagiennes</p> <p>Doxycycline Tétracycline (chlorhydrate) Chlorure de potassium Anti-inflammatoires (AINS dont aspirine, indométacine et phénylbutazone, prednisone) Bromure de pinavérium Quinidine 5 fluoro-uracile Naftidrofuryl Acide ascorbique Sels de fer (sulfate et succinate)</p> <p>Thiamine - Cystine</p> <p>Lincomycine Clindamycine</p> | <p>Phénoxyméthylpénicilline</p> <p>Hydrate de chloral Théophylline</p> <p>Minocycline</p> <p>Propranolol</p> <p>b) Autres médicaments (pour des raisons d'ordre pharmacocinétique)</p> <p>Aspirine Théophylline Amoxicilline Erythromycine</p> |
|--|--|

Tableau X : Médicaments devant être ingérés avec un grand verre d'eau. (35)

Des ulcérations sont rapportées à des spécialités contenant du chlorure de potassium, de la doxycycline, de la clindamicine, des sels de fer ou du bromure de pinaverium.

Une étude réalisée sur 50 patients démontre que la posture (malade debout ou couché) et le volume d'eau avalé (15 ml d'eau ou 60 ml) avec une gélule ont une incidence sur l'apparition d'ulcérations œsophagiennes. (37)

Pour qu'un patient présente des lésions œsophagiennes, il faut :

- un principe actif irritant,
- une forme galénique qui "colle",
- un œsophage dont le péristaltisme n'est pas normal,
- un mode de prise anormal, c'est-à-dire avec très peu d'eau, voire sans eau, par un malade couché.

L'intrication de ces quatre facteurs se comprend aisément, si l'on imagine que les lésions sont créées par la libération en quantité trop importante et inhabituelle du principe actif en contact avec la muqueuse.

Les lésions ont d'autant plus de chance de survenir que le produit est plus caustique, mais aussi d'autant plus que la forme galénique peut se coller à la muqueuse.

Parmi les particularités des malades chez lesquels on a montré qu'un comprimé reste retenu le plus longtemps, figure la hernie hiatale ou une morphologie anormale de l'œsophage.

Enfin, le mode de prise est essentiel : n'importe quel comprimé doit être pris avec un demi-verre ou un verre d'eau. De plus, il est préférable de demander au sujet de ne pas aller se coucher tout de suite après la prise.

L'eau est un complément indispensable à certaines thérapeutiques utilisées en cas de goutte ou d'infection urinaire, par exemple.

La prise de boisson abondante peut être également conseillée pour limiter les effets secondaires de certains médicaments, en accélérant leur élimination : cyclophosphamide, sulfamides à longue durée d'action, méthotrexate...

| |
|------------------|
| Cyclophosphamide |
| Lithium |
| Cisplatine |
| Ifosfamide |
| Floctafenine |
| Méthotrexate |
| Méthénamine |
| Sulfamides |
| Triamtérène |

Tableau XI : Médicaments nécessitant des boissons abondantes. (35)

Cette liste ne tient pas compte des affections qui nécessitent la prise de boissons abondantes (goutte, lithiase, infection urinaire,...).

II-3-2 Influence du lait (35)

Le lait sert fréquemment de véhicule pour l'administration des médicaments, particulièrement lors de prises au moment du petit déjeuner ou chez le nourrisson en cas de mélange dans le biberon.

Le lait ou les produits laitiers peuvent réduire la résorption de certains médicaments par complexation ou insolubilisation. L'exemple le plus connu concerne les tétracyclines dont la résorption est sensiblement diminuée par formation de chélates entre l'antibiotique et le calcium du lait. Le phénomène est moins important pour les cyclines dites de deuxième génération (minocycline, doxycycline).

D'autres interactions similaires sont possibles et touchent les diphosphonates, l'aténolol, les sels de fer ou le fluorure de sodium. Dans le cas du fluorure de sodium, la biodisponibilité est réduite de 30 à 50 %. (12)

| |
|--|
| Aténolol |
| Bisacodyl |
| Céfalexine |
| Cyclines (tétracyclines de 1 ^{ère} génération particulièrement) |
| Etidronate de sodium |
| Fer (sels de) |
| Fluorure de sodium |
| Méthotrexate |
| Pénicilline V |
| Potassium (enrobages gastro-résistants) |
| Théophylline |

Tableau XII : Médicaments ne devant pas être administrés dans les 3 heures précédant ou suivant l'ingestion d'une boisson lactée. (35)

La forte teneur en lipides du lait favorise par contre la solubilisation des principes actifs liposolubles.

Bien qu'habituel, le mélange des médicaments au lait du biberon présente de nombreux inconvénients :

- Ingestion partielle par l'enfant du volume prévu, entraînant une inadéquation avec la posologie requise ;
- Adsorption de certains principes actifs sur la tétine ou sur la paroi du biberon ;
- Réduction de la biodisponibilité de certains médicaments : le méthotrexate, l'association amoxicilline et acide clavulanique, la pénicilline V. La résorption de l'ampicilline ou de l'érythromycine n'est, par contre pas modifiée, alors que la théophylline présente un pic plasmatique fortement retardé.

Le lait, en raison de son pH relativement élevé, est susceptible d'améliorer la tolérance digestive de certains principes actifs irritants. Cette caractéristique peut toutefois conduire à une dissolution prématurée d'un enrobage gastro-résistant. L'intérêt de ce type de forme galénique est alors perdu et des troubles gastriques peuvent en résulter. Le risque concerne particulièrement le bisacodyl ou certains sels de potassium.

Un régime lacté trop exclusif conduit au ralentissement de la cicatrisation d'un ulcère duodéal chez l'ulcéreux traité par cimétidine. Il pourrait s'agir, soit d'une interaction lait-cimétidine, soit d'une stimulation par le lait de la sécrétion acide.

II-3-3 Influence du café et des boissons contenant de la caféine (35)

La caféine est présente dans le café, le thé, le cacao, le kola et dans de nombreuses boissons sans alcool.

| <i>Teneur en caféine (mg/tasse) de diverses boissons</i> | | | | | |
|--|----------|-----------|----------|----------|-------------------------|
| Café | | | Thé | Chocolat | Boissons à base de kola |
| moulu | soluble | décaféiné | | | |
| 60 - 150 | 40 - 400 | 1 - 8 | 25 - 100 | 7 - 50 | 20 - 50 |

| <i>Equivalent de tasse de café de 150 ml</i> | | |
|--|--------------|-----------------------|
| une tasse de thé | un coca-cola | une tasse de chocolat |
| 0,50 | 0,55 | 0,25 |

Tableau XIII : Teneur en caféine (mg/tasse) de diverses boissons. (35)

La caféine, à côté de ses effets nocifs sur l'organisme résultant de la consommation exagérée, est susceptible de modifier la pharmacocinétique ou l'activité de certains médicaments.

La caféine accroît la solubilité et la résorption de quelques principes actifs, dont l'ergotamine.

A l'inverse, le mélange de certains neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol), directement au café ou au thé, entraîne la formation de précipités insolubles et inactifs.

Enfin, en présence de café ou de thé, le fer présente une résorption réduite en raison de la formation de complexes dans la lumière intestinale.

Chez le consommateur de café, la théophylline présente un pic plasmatique majoré par réduction de son catabolisme hépatique.

Chez le consommateur habituel de café, et particulièrement en cas de "caféinomanie" (plus de cinq à six tasses par jour, soit 600 mg), le café entraîne des problèmes psychiques associant dépression et anxiété (névroses d'angoisse, aggravation d'affections névrotiques ou psychotiques préexistantes).

La caféine pose un problème thérapeutique, en raison de son action antagoniste vis-à-vis des tranquillisants (benzodiazépines) et des hypnotiques.

La caféine potentialise l'activité de certains antalgiques (aspirine, paracétamol, en particulier).

L'ingestion de café stimule significativement la sécrétion gastrique acide et pepsique. La consommation de café décaféiné produirait également le même effet, d'autres constituants agissant alors sur la sécrétion gastrique. Le café est fortement déconseillé en cas d'ulcère gastrique ou duodéal.

Enfin, l'augmentation de l'acidité gastrique peut compromettre la stabilité de principes actifs sensibles au pH gastrique.

Des modifications du métabolisme de la caféine peuvent être induites par les médicaments :

- les contraceptifs oraux prolongent significativement la demi-vie de la caféine dans l'organisme. Des effets secondaires, attribués habituellement aux contraceptifs, peuvent en résulter.
- L'association des dérivés xanthiques aux I.M.A.O. entraîne, chez certains sujets, la survenue de céphalées et une élévation tensionnelle.

II-3-4 Influence des jus de fruits (35)

Les jus de fruits sont parfois employés pour masquer le goût désagréable de certains médicaments. Mais, en raison de leur caractère acide, ils peuvent altérer la pharmacocinétique ou la pharmacologie de certains médicaments.

| pH de quelques jus de fruits |
|-------------------------------------|
| Jus de citron : 2,5 - 3 |
| Jus d'orange : 2,5 -3,5 |
| Jus de tomate : 3,9 -4,4 |

Par exemple, l'ingestion de jus de fruits avec la prise de 5-fluoro-uracile entraîne une moins bonne solubilisation du principe actif et donc une diminution de son intensité de résorption.

Au contraire, cette acidité peut augmenter la solubilité d'autres principes actifs, comme les sels de bismuth, dont la résorption n'est pas souhaitable.

En cas de consommation en forte quantité, les jus de fruits provoquent une alcalinisation des urines (sauf le jus de raisin qui est un acidifiant urinaire), entraînant une diminution de l'élimination des médicaments à caractère basique, comme la quinidine ou le procaïnamide.

De plus, les jus de fruits peuvent altérer les principes actifs labiles en milieu acide, tels que les bêta-lactamines. S'ils sont consommés en quantité importante, ils peuvent inactiver également les macrolides (érythromycine) par l'association de deux facteurs défavorables : le pH acide et le maintien prolongé en milieu stomacal, en raison du ralentissement de la vidange gastrique.

| |
|------------------------|
| Ampicilline et dérivés |
| 5 fluoro-uracile |
| Erythromycine |
| Oxacilline et dérivés |
| Quinidine |

Tableau XIV : Médicaments devant faire éviter la consommation importante de boissons acides. (39)

- Cas du jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP 3A4), augmentant donc les effets thérapeutiques des molécules. Les médicaments concernés sont la féléodipine et la nifédipine, pour les inhibiteurs calciques. Il en est de même pour le triazolam et le midazolam, parmi les benzodiazépines. (1)

La ciclosporine, médicament immunosuppresseur, doit avoir un taux plasmatique stable ; elle est métabolisée par le cytochrome P450. Son traitement étant cher, le jus de pamplemousse a été proposé comme leurre visant à obtenir des taux de ciclosporine plus importants avec des doses moindres. Deux cent cinquante millilitres de jus de pamplemousse pris avec trois cents milligrammes de ciclosporine augmentent de 38 % la concentration maximale de l'immunosuppresseur, effet non constaté avec le jus d'orange ou l'eau. Cependant, l'amplitude des effets étant variable, il est difficile de recommander cette stratégie thérapeutique. (20)

Cette activité serait due à des composants flavonoïdes du pamplemousse (naringine, naringénine, quercétine) et à des composants autres tels que la 6',7'-dihydrobergamottine (furanocoumarine). Ces molécules sont capables d'agir sur le CYP 3A4 intestinal et le CYP 2A6 hépatique.

Le jus d'orange peut aussi inhiber l'action du CYP 3A4. Cependant, il existe une différence dans le potentiel inhibiteur du jus d'orange et du jus de pamplemousse, expliquée en partie par l'absence de naringine et de 6',7'-dihydrobergamottine dans le jus d'orange. Cela pourrait expliquer pourquoi le jus d'orange ne modifie pas la biodisponibilité de la nifédipine, alors que le jus de pamplemousse l'augmente significativement. (36)

II-3-5 Influence des boissons gazeuses et des sodas (36)

Les boissons gazeuses et les sodas ont une action sur la pharmacocinétique des médicaments car ils accélèrent la vidange gastrique par stimulation des mouvements péristaltiques.

D'autre part, la présence d'édulcorants sous forme de cyclamates est susceptible de former des chélates avec certains principes actifs, comme la clindamycine ou la lincomycine, conduisant à une réduction de leur biodisponibilité.

Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier l'activité ou la toxicité des médicaments :

- l'acidité, qui peut altérer certains principes actifs,

| <i>pH de quelques boissons courantes</i> | |
|--|-----------------------------|
| Canada-dry : 2,3 | Ricqlès : 5,6 |
| Finley orange : 2,1 | Bitter San Pellegrino : 2,9 |
| Schweppes : 2,4 - 2,7 | Limonades : 2,5 - 3 |
| Finley tonic water : 2,5 | Pepsi-cola : 2,4 |
| Gini : 2,4 | Coca-cola : 2,5 |

Tableau XV : pH de quelques boissons courantes. (35)

- la teneur en sodium : elle doit être prise en compte lors de thérapeutiques nécessitant un contrôle des apports sodés. Il faut savoir que les boissons à base de cola contiennent 50 mg de sodium par litre, le "Canada dry" 110 à 150 mg/l, le "Schweppes" 220 mg/l, la "Vichy Saint-Yorre" 162 mg/l, la "Vichy Célestin" 1190 mg/l,
- la présence de caféine : les boissons à base de cola en contiennent ("Coca-cola" 73 mg/l, "Pepsi-cola" 60 mg/l),

D'une façon générale, les boissons gazeuses sont donc plutôt à éviter lors de la prise de médicaments.

II-3-6 Influence des boissons alcoolisées

Classiquement, les interactions entre les médicaments et l'alcool sont classées en deux catégories :

- les modifications entraînées par l'alcool sur la pharmacocinétique ou l'activité des médicaments,
- les modifications entraînées par les médicaments sur la pharmacocinétique ou la toxicité de l'alcool. L'effet antabuse correspond à l'interaction majeure de cette catégorie.

II-3-6-1 Modifications induites par l'alcool sur la pharmacocinétique des médicaments (22)

La prise d'alcool est généralement défavorable à la résorption des médicaments. En effet, de fortes doses sont susceptibles de déclencher un spasme pylorique retardant l'évacuation gastrique et diminuant la vitesse de résorption ou la biodisponibilité de certains principes actifs. La prolongation du temps de séjour gastrique de certains médicaments sensibles au pH acide (pénicilline V, érythromycine) entraîne également une réduction de biodisponibilité. (16)

A l'inverse, l'augmentation de solubilisation de produits liposolubles ou l'irritation gastro-intestinale peuvent accroître le passage systémique de médicaments habituellement pas ou peu résorbés (aminosides, anthelminthiques).

Dans quelques cas, la prise simultanée d'alcool et de certains principes actifs (trinitrine par exemple) conduit à une meilleure biodisponibilité par accroissement du débit sanguin et par réduction du premier passage intestinal.

La distribution des médicaments est surtout touchée par les modifications de perméabilité membranaire induites par l'alcool et pouvant favoriser la diffusion de principes actifs (diazépam, lévodopa) au niveau du système nerveux central.

Bien que l'alcool ne soit pas suffisamment lié aux protéines plasmatiques pour modifier la fixation protéique des médicaments, il ne faut pas négliger, chez l'alcoolique chronique, la diminution du taux d'albumine plasmatique pouvant entraîner une augmentation du volume de distribution de certains médicaments se fixant sur l'albumine.

La plupart des interactions pharmacocinétiques résultent des modifications du métabolisme des médicaments par l'alcool. (38)

L'alcool est transformé en acétaldéhyde par trois systèmes oxydatifs :

- la voie principale de l'alcool déshydrogénase (ADH),

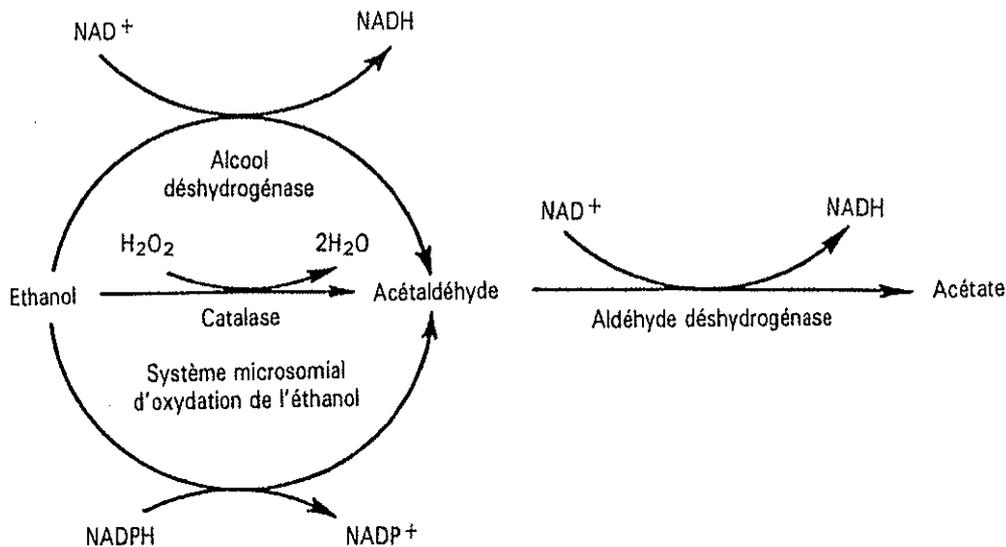


Figure n° 10 : Processus de biodégradation de l'éthanol au niveau du foie. (35)

- la voie secondaire de la catalase,
- le système MEOS (microsomal ethanol oxidising system), contenu dans les microsomes hépatiques et contribuant à l'élimination de l'alcool, particulièrement pour des taux élevés d'éthanol ou lors d'une consommation à long terme (alcoolisme chronique). Ce système utilise le cytochrome P450, l'oxygène et le NADPH et il est également impliqué dans le métabolisme de médicaments.
 - Chez le buveur occasionnel, il existe une compétition entre l'alcool et les médicaments vis-à-vis du système MEOS, entraînant une diminution du métabolisme de nombreux principes actifs et la potentialisation de leurs effets pharmacologiques ou toxiques (phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, antivitamines K, benzodiazépines). (38)

- Chez l'alcoolique chronique, il existe une induction du système microsomial hépatique contribuant à l'élimination de l'alcool et accélérant simultanément le métabolisme des médicaments. Il en résulte une perte d'activité de certains principes actifs (barbituriques, anti-épileptiques, antivitamines K, benzodiazépines).

Dans le cas des bêtabloquants, seuls les dérivés fortement métabolisés (propranolol) sont concernés, à l'inverse de l'aténolol ou du sotalol, peu métabolisés et dont l'activité n'est pas modifiée.

Il existe, chez l'alcoolique, un risque accru du paracétamol. Des manifestations typiques d'intoxication, avec atteinte hépatique sévère parfois accompagnée d'atteinte rénale, ont été décrites pour des doses de paracétamol de l'ordre de 3 à 10 grammes, c'est-à-dire inférieures aux doses habituellement toxiques chez le sujet non alcoolique. Cela serait dû à l'augmentation de l'activité du cytochrome P450 induisant la formation des métabolites hépatotoxiques ainsi qu'à la déplétion en glutathion. Il est donc utile d'inciter les alcooliques à modérer leur consommation de paracétamol.

Les effets hépatotoxiques du méthotrexate sont également majorés chez l'alcoolique.

Enfin, on constate une accélération de l'acétylation des médicaments (isoniazide) en raison de l'augmentation du pool acétate (résultant du métabolisme de l'alcool) et de l'activité de l'acétyl coenzyme A. La toxicité majorée de l'isoniazide est rapportée à ce mécanisme par formation de dérivés acétylés hépatotoxiques. (38)

II-3-6-2 Modifications induites par l'alcool sur l'activité des médicaments

L'alcool possède une action dépressive sur le système nerveux central qui potentialise l'effet sédatif ou dépresseur central de nombreux médicaments : opiacés, hypnotiques (barbituriques), anxiolytiques, antihistaminiques, relaxants neuromusculaires, antipsychotiques, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux...

Ces interactions conduisent à une baisse de la vigilance. Cette sédation n'est généralement pas antagonisée par la consommation de stimulants du système nerveux central (caféine, par exemple).

L'alcool possède une action hypoglycémiante par inhibition de la néoglucogenèse et il renforce donc l'action des antidiabétiques (insuline, sulfamides et biguanides hypoglycémiants). Cette interaction résulte du fait que le même coenzyme (NAD) est utilisé pour le métabolisme de l'alcool par la voie de l'ADH et pour la néoglucogenèse. Il s'agit donc d'un phénomène de compétition au profit du métabolisme de l'alcool.

L'alcool est donc formellement déconseillé chez le diabétique d'autant plus qu'il existe des risques accrus d'acidose lactique chez les sujets traités par la metformine.

L'alcool possède une action vasodilatatrice qui majore le risque d'hypotension orthostatique ou de collapsus cardiovasculaire lors des traitements par les médicaments vasodilatateurs (dérivés nitrés, nifédipine, hydralazine...). La fréquence des flushs cutanés est augmentée, cette observation étant également valable pour la calcitonine.

L'alcool augmente la sécrétion acide gastrique et majore le risque ulcérigène et de saignements, particulièrement en cas d'association à des médicaments irritants pour la muqueuse gastrique (salicylés et autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens). (39)

| | | |
|--------------------|----------------|------------------|
| Amitriptyline | Erythromycine | Naloxone |
| Aténolol | Fentanyl | Nifédipine |
| Bromocriptine | Flunitrazépan | Paracétamol |
| Calcitonine | Flupentixol | Pénicilline V |
| Carbamazépine | Halopéridol | Phénobarbital |
| Chlordiazépoxyde | Halothane | Phénylbutazone |
| Chlorpromazine | Imipramine | Phénytoïne |
| Cimétidine | Indométacine | Propranolol |
| Clobazam | Isoniazide | Rifampicine |
| Clonidine | Levodopa | Sotalol |
| Désipramine | Lithium | Thioridazine |
| Dextropropoxyphène | Lorazépan | Trihexyphénidyle |
| Diazépan | Méprobamate | Triazolam |
| Diphénylhydramine | Metformine | Trinitrine |
| Disulfirame | Méthyl dopa | |
| Doxépine | Métoclopramide | |

Tableau XVI : Principaux médicaments influencés par l'alcool. (35)

II-3-6-3 Modifications induites par les médicaments sur la pharmacocinétique de l'alcool (38)

La vitesse et/ou l'intensité de résorption de l'alcool peuvent être modifiées par certains médicaments. Ainsi, le métoclopramide, les pansements gastriques, les repas ou les médicaments à potentialité anticholinergique (antidépresseurs tricycliques, par exemple) ralentissent la résorption et retardent le pic d'alcoolémie.

A l'inverse, la cimétidine augmente sensiblement (environ 80 %) l'intensité du pic plasmatique : il en résulte un risque d'ébriété majoré. Cet effet n'est pas retrouvé avec la ranitidine ou la famotidine.

La principale interaction induite par les médicaments touche le métabolisme de l'alcool. Il s'agit de l'effet "antabuse" ou "réaction au disulfirame", décrit initialement avec le disulfirame et retrouvé avec d'autres médicaments comme le métronidazole, certaines céphalosporines à groupement thiométhyltétrazole (céfapérazone, céfamandole, moxalactam), le chloramphénicol...

| |
|---------------------------|
| Disulfirame |
| Nitrofuranes |
| Griséofulvine |
| Phénylbutazone et dérivés |
| Acide nalidixique |
| Métronidazole |
| Céphalosporines |
| Isoniazide |
| Kétoconazole |

Tableau XVII : Médicaments pouvant être responsables d'un effet antabuse. (35)

Des réactions du même type sont également retrouvées lors des traitements par le chlorpropamide.

L'effet antabuse est provoqué par l'accumulation d'acétaldéhyde, résultant de l'inhibition de sa transformation en acétate sous l'influence de l'aldéhyde déshydrogénase et du NAD. L'effet est caractérisé, de dix à quinze minutes après la prise d'alcool, par une vasodilatation entraînant céphalées pulsatiles, sueurs intenses, difficultés respiratoires, palpitations, tachycardie, hypotension sévère, nausées et vomissements.

Des décès ont été rapportés à la suite d'effet antabuse sévère. Les médicaments en cause doivent faire proscrire de façon stricte toute boisson alcoolisée ou tout médicament contenant de l'alcool.

D'autres modifications du métabolisme de l'alcool par les médicaments ont été décrites. La chlorpromazine, l'halopéridol et les œstrogènes inhibent l'alcool déshydrogénase et prolongent la demi-vie de l'alcool.

A l'inverse, les inducteurs enzymatiques (rifampicine, barbituriques) accélèrent le métabolisme de l'alcool.

III- IMPORTANCE DE L'HEURE DE PRISE DU MEDICAMENT

A quelle heure doit-on prendre un médicament : avant, pendant ou après le repas ?

Cette question est fréquemment posée aux médecins et aux pharmaciens.

Le médecin veut que le malade n'oublie pas de prendre son médicament, d'où la formule "trois fois par jour, au moment des repas" est un moyen simple de minimiser le risque d'oubli. Cela part d'un bon sentiment, mais ce n'est pas toujours justifié.

En règle générale, il serait logique de recommander au malade de prendre son médicament à jeun avec un volume d'eau suffisant afin de se trouver dans des conditions optimales de dissolution et d'absorption du principe actif. Mais, il existe de nombreuses exceptions à la règle.

III-1 INFLUENCE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE DU MEDICAMENT

L'effet thérapeutique joue un rôle considérable pour le choix du moment de la prise du médicament. (35)

Les formes orales d'anesthésiques locaux (pastille, collutoire, bain de bouche) sont à prendre de préférence à distance des repas, afin d'en réduire la répercussion sur le goût.

La prise d'un diurétique trop proche du coucher expose à une diurèse tardive gênante.

L'heure de prise des laxatifs doit tenir compte du délai d'action.

Lorsque la tolérance le permet, la prise de sulfamides hypoglycémiantes doit se faire une heure avant le repas afin de stimuler de façon optimale la sécrétion physiologique d'insuline.

La prise de cholérétiques pendant le repas stimule la sécrétion biliaire.

La dose la plus élevée d'acides biliaires prise le soir, permet d'obtenir de meilleurs résultats, la bile étant plus lithogène la nuit.

Les pansements gastro-intestinaux sont à prendre avant le repas, afin d'éviter qu'ils ne soient perdus dans le bol alimentaire.

Les antiacides doivent être absorbés une à deux heures après le repas puisque le pouvoir tampon de l'alimentation a disparu (en dehors des prises au moment des douleurs).

Les extraits pancréatiques pris au moment du repas permettent de suppléer à la sécrétion physiologique déficiente.

Sur des hypothèses pharmacologiques, l'absorption des hypnotiques est conseillée 15 à 30 minutes avant l'heure du coucher, afin de favoriser un endormissement rapide, la prise en position couchée retardant l'absorption.

Cependant une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contre placebo ou zopiclone montre que la prise d'hypnotique réduit le temps d'endormissement, mais beaucoup moins que ce que les patients (et les médecins) pensent. (17)

Les antiémétiques doivent être pris une demi-heure avant le repas pour une efficacité maximale. Il en est de même dans la prévention du mal de transport.

L'action locale des antiseptiques intestinaux et des antifongiques à visée digestive nécessite la prise à distance des repas.

III-2 INFLUENCE DES EFFETS INDESIRABLES

III-2-1 Troubles digestifs (5)

La nécessité d'absorber certains médicaments au moment des repas est une règle bien admise pour le groupe important des principes actifs irritants de la muqueuse gastrique.

Il s'agit principalement de la classe des anti-inflammatoires.

Mais il en est de même pour d'autres médicaments tels que :

- certains antibiotiques :
 - . quinolones,
 - . amoxicilline + acide clavulanique,
 - . bacampicilline,
 - . cotrimoxazole,
 - . doxycycline et minocycline,
- biguanides,
- chloroquine,
- clofibrate,
- dérivés de l'ergot de seigle,
- digoxine,
- dipyridamole,
- fenspiride,

- flubendazole,
- métronidazole et dérivés,
- prazosine,
- quinidine et dérivés,
- salazosulfapyridine,
- vasodilatateurs périphériques,
- phytothérapie.

III-2-2 Autres effets indésirables (5)

Chaque fois que cela est possible, la prise vespérale d'un médicament sédatif est préférable, au moins pour la dose la plus forte.

| | |
|--------------------------|-------------------|
| Acétazolamide | Griséofulvine |
| Allopurinol | Hypnotiques |
| Analgésiques | Indométacine |
| Anticholinergiques | Kétotifène |
| Antidépresseurs sédatifs | Levodopa |
| Antiépileptiques | Lithium |
| Antihistaminiques | Méprobamate |
| Barbituriques | Méthylidopa |
| Benzodiazépines | Myorelaxants |
| Bromocriptine | Nalidixique acide |
| Carbamazépine | Neuroleptiques |
| Clofibrate | Phénytoïne |
| Clonidine | Sédatifs |
| Dextropropoxyphène | |

Tableau n° XVIII : Médicaments responsables de somnolence (35)

(liste non limitative, à l'exclusion des associations).

La prise d'un médicament doit être évitée après 16 h (ou dans les 6 heures précédant le coucher) s'il présente des propriétés stimulantes.

| | |
|---|--------------|
| Amantadine | Lévodopa |
| Antidépresseurs stimulants (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) | Méthyl-dopa |
| Caféine | Propranolol |
| Corticoïdes | Théophylline |
| Griséofulvine | Vitamine C |
| I.M.A.O. | |

Tableau n° XIX: Médicaments habituellement responsables d'excitation ou d'insomnie (35)

(liste non limitative).

Certains médicaments, susceptibles de pénétrer au niveau du système nerveux central, peuvent être responsables de troubles de la qualité du sommeil, correspondant en général à des rêves désagréables ou à des cauchemars nocturnes. Dans ce cas, l'administration après 18 h doit être évitée.

| | |
|--|---------------------------------------|
| Antidépresseurs tricycliques | Folique acide (pour les fortes doses) |
| Benzodiazépines (flunitrazépam, triazolam) | Méthyl-dopa |
| Bêta-bloquants | Pilocarpine (collyre) |
| Clonidine | |

Tableau n° XX : Médicaments responsables de troubles de la qualité du sommeil (35)

(liste non limitative).

III-3-INFLUENCE DE LA FORME GALENIQUE (29)

L'afflux de salive provoqué par le repas entraîne souvent une déglutition rapide des formes perlinguales. La prise à jeun de tels médicaments est donc nécessaire.

Les pastilles, dont les principes actifs sont destinés la plupart du temps à une action locale, doivent être prises à distance des repas.

La vitesse de dissolution de la gélatine enveloppant le principe actif est plus rapide en milieu acide. Elle est donc accélérée par une prise à jeun.

Le contenu des gélules absorbées avec le repas se mélange de façon homogène avec le bol digestif : le principe actif quitte donc l'estomac plus rapidement que dans le cas d'un comprimé.

La prise d'un comprimé à jeun, accompagnée d'un verre d'eau, permet un passage rapide dans l'intestin.

S'il est pris en cours de repas, il ne se mélange pas au bol alimentaire, et n'atteint pas rapidement l'intestin.

Les comprimés gastro-résistants sont à prendre à distance des repas ou au début, dans la majorité des cas. En effet, l'ingestion au cours ou en fin de repas provoque un mélange du médicament au contenu stomacal, se situant alors à pH peu acide ; la vidange gastrique étant alors ralentie, les conditions sont réunies pour une attaque prématurée de l'enrobage et une libération d'une partie du principe actif dans l'estomac ; cela rend inutile ce procédé de fabrication.

Les suspensions orales destinées à tapisser la muqueuse digestive sont à prendre à distance des repas : une prise en début de repas entraînerait la suspension avec le bol alimentaire, tandis qu'en milieu ou en fin de repas, le produit serait noyé dans la masse des aliments.

Pour les collutoires, contenant généralement un anesthésique local, leur prise est souhaitable à distance des repas afin d'éviter les désagréments au niveau gustatif.

III-4 CHRONOTHERAPEUTIQUE (30)

A la fin des années 30, Jöres (un des pères fondateurs de la chronobiologie) dénonçait la "stupidité des trois fois par jour". Il se fondait sur l'observation clinique montrant que l'organisme humain, comme celui de tous les êtres vivants, varie de façon périodique, donc prévisible, au cours des 24 heures. On parle aujourd'hui de "Rythmes Circadiens".

III-4-1 Définitions

III-4-1-1 Les rythmes biologiques

Un rythme biologique correspond à des variations physiologiques qui se reproduisent périodiquement de façon prévisible en fonction du temps.

Il est représenté par une courbe ou "chronogramme" qui caractérise plusieurs paramètres.

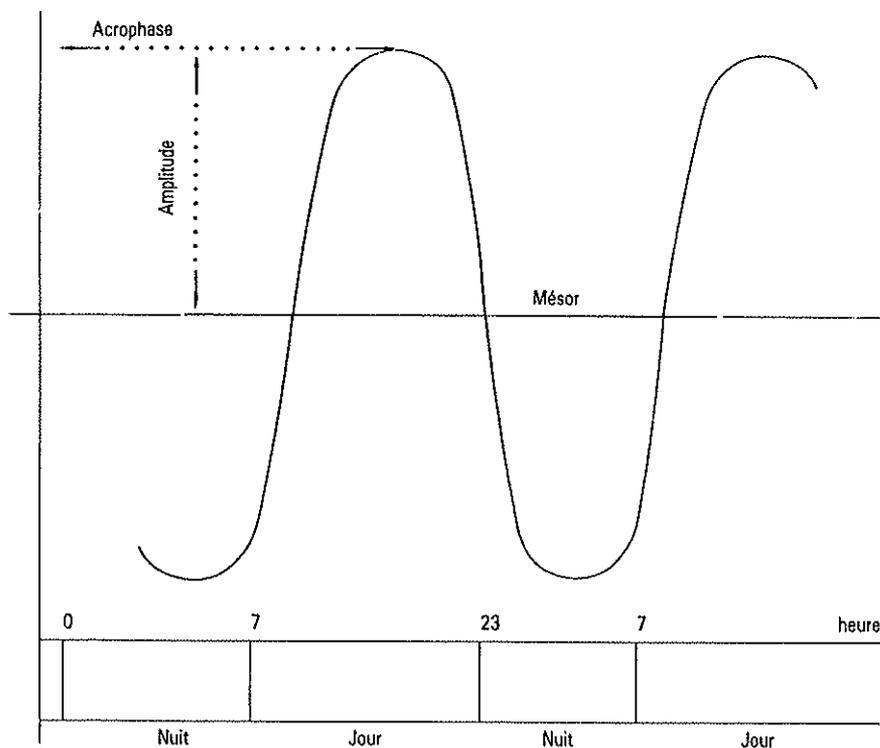


Figure n° 11 : Paramètres caractéristiques d'un rythme biologique (exemple d'un rythme circadien). (19)

- La période (T) :

C'est la durée d'un cycle complet, c'est-à-dire le temps qui sépare deux épisodes identiques successifs. Elle permet de distinguer des rythmes :

- circadiens : $20 \leq T \leq 28$ h,
- ultradiens : $T \leq 20$ h,
- infradiens $T \geq 28$ h,
- circaspidiens : $T \approx 7$ jours,
- mensuels, circannuels : $T \approx 1$ mois ; $T \approx 1$ an.

- L'amplitude (A) :

C'est la moitié de la variation totale entre un pic et un creux de la sinusoïde pour une période T. La variation totale s'appelle la double amplitude.

- La phase :

C'est la localisation du phénomène périodique dans le temps :

- l'acrophase (= pic ou zénith) est le temps qui sépare de son origine, le maximum de la variation,
- la batyphase (= creux ou nadir) est le temps entre l'origine et le minimum de la variation.

- Le mésor (M) : moyenne ajustée du rythme pour la période considérée ; c'est la moyenne arithmétique des données équidistantes au cours d'un cycle complet (par exemple, la moyenne des températures centrales sur 24 heures).

Les rythmes biologiques ont une origine génétique : ce sont des rythmes endogènes réglés par une "biologie centrale" (noyaux hypothalamiques entre autres). Les agents extérieurs d'environnement ne créent pas les rythmes biologiques mais ils les modifient et les adaptent en agissant sur la période ou sur la phase.

On appelle ces facteurs environnementaux des "synchronisateurs" ou encore des agents entraînants ou des donneurs de temps (Zeitgebers) : dans l'espèce humaine, les principaux sont l'alternance lumière-obscurité, veille-sommeil, bruit-silence...

La suppression du synchronisateur ne fait pas disparaître le rythme mais elle en change la période ; on parle alors de "rythme en libre cours". Il y a de ce fait une adaptation physiologique d'un organisme aux nouvelles conditions de l'environnement ; lorsque l'organisme reviendra à sa situation basale, il y aura une resynchronisation qui se fera progressivement : c'est ce que l'on observe de façon courante lors des vols transméridiens.

Avec le vieillissement, les rythmes biologiques ne sont pas supprimés mais leur phase ainsi que leur amplitude se modifient. (23)

III-4-1-2 La chronopharmacologie

Les rythmes biologiques ont des applications en pharmacologie. C'est la chronopharmacologie : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un même médicament aux mêmes doses ne sont pas les mêmes au cours des 24 heures. On observe des variations rythmiques, en fonction de l'heure d'administration, de la pharmacocinétique (chronocinétique), de l'activité (chronoactivité) et de la toxicité (chronotoxicité ou chronotolérance), ce qui sous-entend aussi une variation de la sensibilité des récepteurs (chronesthésie). Cette modification rythmique des effets d'un médicament est la chronoénergie.

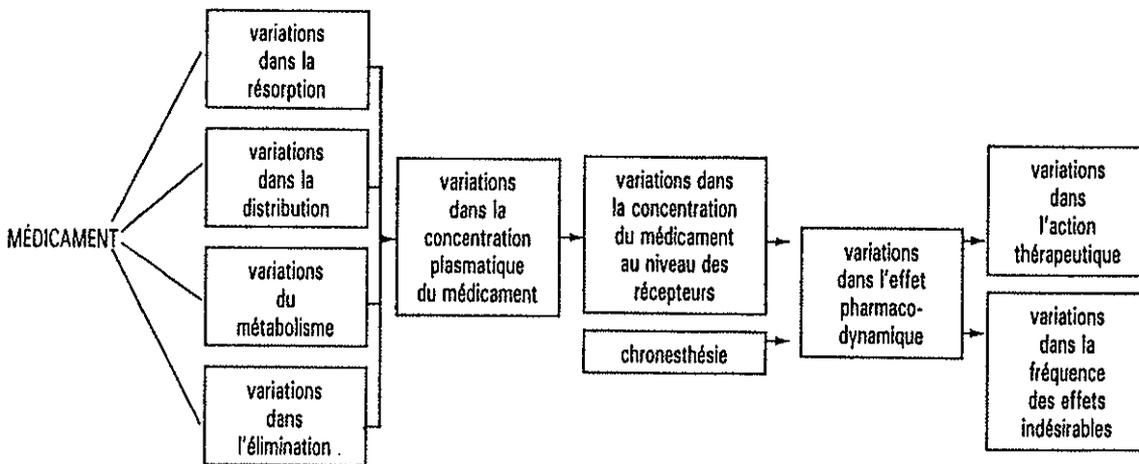


Figure n° 12 : Variations rythmiques pouvant induire des fluctuations dans l'effet pharmacologique d'un médicament. (35)

III-4-1-3 La chronopharmacocinétique (7)

Il y a tout d'abord des variations circadiennes des sécrétions digestives, dont la sécrétion d'acide chlorhydrique qui modifie le pH gastrique au cours des 24 heures, de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique.

Par exemple, la demi-vie du lorazépam est de 0,5 heure le matin et de 1,2 heure le soir.

Le coefficient de liaison protéique n'a pas une valeur constante : la protidémie a un maximum à 16 h et un minimum à 4 h, ce qui modifie le taux de fraction libre active. Par exemple, la fixation protéique de la carbamazépine est de 72 % si elle est donnée à 10 h et de 30 % si l'administration a lieu à 14 h.

La perméabilité membranaire et le volume de distribution varient : chez l'animal, le passage de la lidocaïne dans les hématies subit des variations circadiennes ; la concentration intra-érythrocytaire de l'anesthésique se situe à 48 % de la concentration plasmatique si le médicament est administré à 12 h, et à 74 % si l'administration a lieu à 22 h.

Les rythmes circadiens concernent aussi l'activité des enzymes de la biotransformation : les cytochromes hépatiques ont une activité matinale supérieure à leur activité nocturne, ce qui implique qu'un médicament donné le matin puisse avoir une demi-vie d'élimination raccourcie par rapport à sa demi-vie vespérale.

Les hydroxylations ont aussi un rythme nyctéméral. Certaines variations enzymatiques sont liées au rythme circadien de la sécrétion du cortisol car elles disparaissent après une surrénalectomie.

Enfin, des rythmes circadiens existent pour le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire, l'activité des enzymes tubulaires et la sécrétion de l'hormone antidiurétique, qui influencent par eux-mêmes la pharmacocinétique.

III-4-1-4- La chronesthésie (19)

La sensibilité des récepteurs n'est pas la même aux différentes heures : pour une même dose, cette sensibilité peut être élevée à un moment donné et minime quelques heures plus tard.

III-4-1-5 La chronotoxicologie (19)

La toxicologie des médicaments est également influencée par l'horaire de leur administration. Ceci a été étudié avec les cytostatiques chez l'homme : (25)

Une étude a traité en cross-over des patients souffrant d'un cancer de l'ovaire par des cycles mensuels associant adriamycine et cisplatine à la même dose (60 mg/kg) :

- groupe 1 : adriamycine à 6 h, cisplatine à 18 h,
- groupe 2 : cisplatine à 6 h, adriamycine à 18 h.

La tolérance diffère selon le schéma utilisé : l'adriamycine est mieux tolérée par le myocarde lorsqu'elle est perfusée à 6 h du matin, et la tolérance du cisplatine est améliorée lorsque l'administration a lieu à 18 h.

La meilleure tolérance de l'adriamycine paraît s'expliquer par le rythme circadien du glutathion réduit qui assure sa détoxification dans les cellules myocardiques. Celle du cisplatine ferait intervenir, outre les modifications circadiennes du flux sanguin rénal et des enzymes tubulaires, les modifications de l'albumine plasmatique qui conditionne la fixation protéique de l'anticancéreux : la fixation est maximale en fin d'après-midi, donc la fraction libre a un taux moins élevé, or la néphrotoxicité de ce produit est corrélée à cette fraction libre.

III-4-2 Rôle de l'alimentation et des horaires des repas

Comme nous l'avons exposé précédemment, le fait que l'estomac soit plein ou vide et que la teneur en graisses des repas intervienne sur le transit des médicaments en général n'est pas discutable.

Une étude a démontré que la présence (ou l'absence) d'aliments solides et/ou liquides dans l'estomac a un rôle critique à jouer dans la chronocinétique des médicaments ingérés.

(32)

→ Des sujets adultes et sains ont ingéré à deux moments du nycthémère (8 h et 20 h) des repas normalisés et radiomarqués. Cela a permis de quantifier les variations circadiennes de la vidange gastrique.

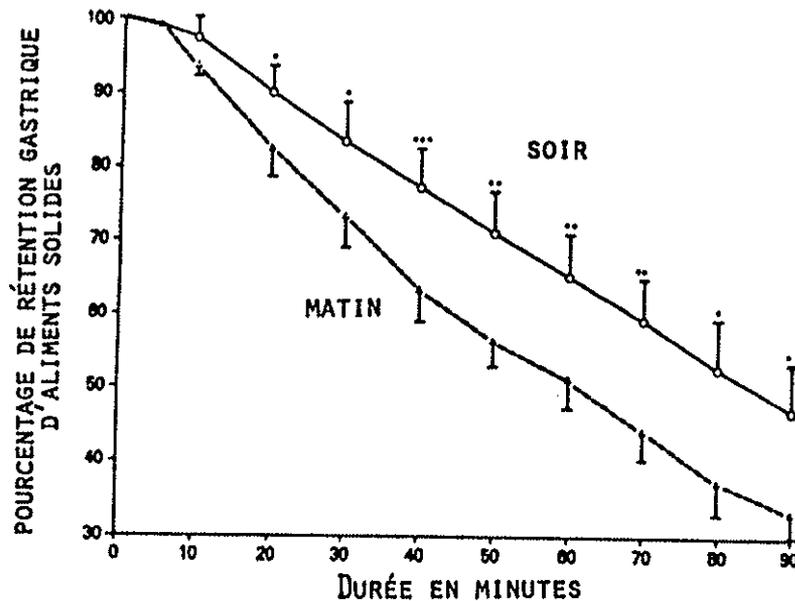


Figure n° 13 : Vidange gastrique de 16 hommes adultes sains suivant que le repas d'aliments solides soit ingéré à 8 h ou à 20 h. Ce repas, marqué au technetium 99, comportait de la viande de bœuf et du pâté de foie. La quantité d'aliments était mesurée par une caméra à scintillation gamma centrée sur la région gastrique. La valeur initiale au temps zéro correspond à 100 % du marqueur dans l'estomac. (32)

La durée de la vidange gastrique est plus longue pour le repas du soir que pour celui du matin vis-à-vis des aliments solides.

Une telle différence n'existe pas pour les liquides.

L'augmentation vespérale de la durée de la vidange gastrique peut donc être un des processus responsables de l'augmentation vespérale des t_{\max} (temps pour atteindre le pic de concentration) de certains médicaments : indométacine (AINS), certaines préparations de théophylline à libération prolongée...

Sans minimiser son importance, ce processus n'est pas le seul à intervenir. En effet, les changements cinétiques liés aux horaires d'administration de l'indométacine ont été analysés chez des volontaires adultes sains (administration aiguë de 100 mg per os).

Les ingestions du matin (8 h et 11 h) sont associées à des concentrations plasmatiques qui s'élèvent plus vite (t_{\max} petit) et plus haut (C_{\max} élevée) par rapport à ce qui s'observe pour les administrations vespérales (19 h et 23 h).

La prise d'aliments ne crée pas et n'explique pas ces changements chronocinétiques puisque les sujets ont respecté un jeûne d'au moins 4 heures avant chaque horaire d'administration du médicament.

Ces résultats ont été confirmés par deux travaux complémentaires réalisés à Lyon et à Marseille. Une même préparation d'indométacine est ingérée à 8 h, 12 h et 20 h. Dans les deux cas, à nouveau, les C_{\max} sont plus grandes et les t_{\max} plus petits pour l'ingestion du matin que pour celle du soir.

En outre, les changements chronocinétiques sont similaires, bien que, à Lyon, le dîner soit servi à 18 h (soit deux heures avant la prise d'indométacine à 20 h), alors qu'à Marseille, l'AINS est pris pendant le dîner.

On peut donc conclure que l'horaire de la prise d'un aliment peut influencer les paramètres de la cinétique de certains médicaments pour certaines heures d'administration (avance ou retard de t_{\max} , élévation ou abaissement de C_{\max} en liaison avec la vidange gastrique). Cependant, cela n'a que peu ou pas d'effet sur les variations pharmacocinétiques dépendant des horaires d'administration de la plupart des médicaments.

III-4-3 Chronobiologie et pathologies

III-4-3-1 Asthme nocturne

Pour comprendre pourquoi l'asthme nocturne est "nocturne", on a étudié, entre autres, le rythme circadien des facteurs internes qui interviennent dans les mécanismes de dilatation et de contraction des bronches. (31)

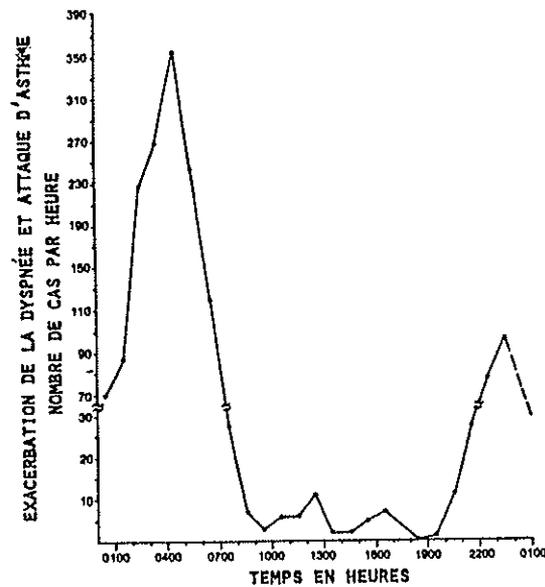


Figure n° 14: Chronopathologie de l'asthme. Distribution temporelle de 1631 attaques d'asthme chez 3129 patients et variation circadienne du débit expiratoire de pointe chez des sujets asthmatiques. (32)

En effet, on a remarqué que les cathécholamines bronchodilatatrices (adrénaline et noradrénaline) ont un niveau dans le sang plus élevé le jour que la nuit.

Au contraire, l'histamine bronchoconstrictrice possède une concentration plus importante la nuit avec un pic vers 4 h du matin.

Le cortisol plasmatique, qui contribue à augmenter le calibre bronchique par ses effets anti-inflammatoires, a un niveau élevé le jour et bas ou nul la nuit (entre minuit et 4 h du matin).

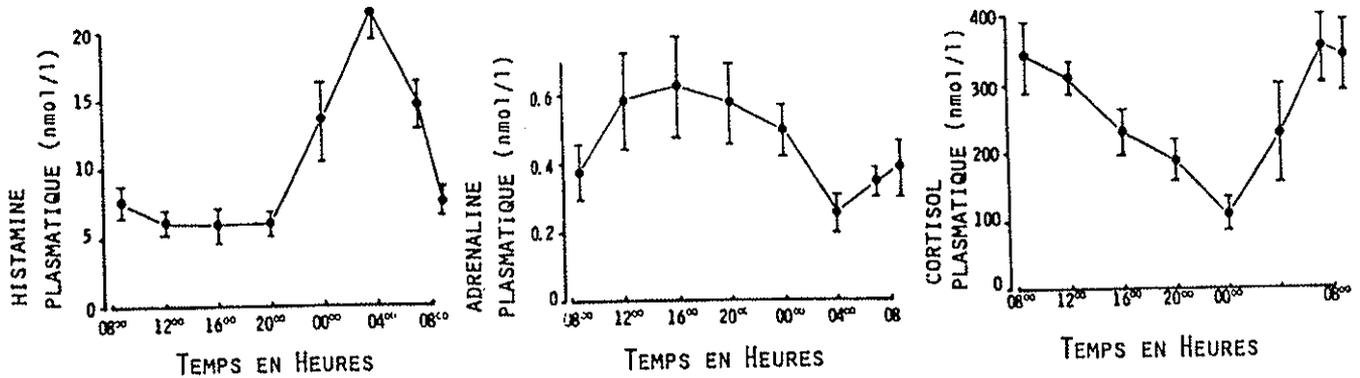


Figure n° 15: Rythme circadien de la concentration plasmatique d'histamine, d'adrénaline et de cortisol. (32)

Les différentes thérapeutiques envisagées ont donc pour but d'éviter une diminution trop importante du calibre des bronches la nuit, en produisant le moins possible d'effets secondaires.

Les traitements les plus courants proposés aux patients souffrant d'asthme nocturne sont les corticoïdes, la théophylline et les β -adrénergiques (substances qui agissent comme l'adrénaline sur les récepteurs β des bronches).

La chronothérapie par les corticoïdes a fait l'objet de plusieurs études : (32)

- sur des enfants,
- sur des adultes hommes et femmes.

Ces études ont été réalisées en ordre randomisé ou croisé, en double aveugle, contre placebo.

Les résultats obtenus, relatifs à la chronotolérance et à la chronoefficacité, semblent préconiser une administration de corticoïdes per os le matin, voire l'après-midi, plutôt qu'une prise vespérale. Le traitement par voie inhalée devrait respecter les mêmes horaires que la corticothérapie par comprimés.

Ainsi, la posologie quotidienne est de 10 à 20 mg, avec un maximum de 50 mg. Il serait recommandé au patient de prendre les deux-tiers de la dose au réveil et le reste à midi.

Les études portant sur les formes à libération prolongée de théophylline orientent vers une administration vespérale de la molécule. En effet, la concentration plasmatique de la théophylline monte moins vite et moins haut, mais elle reste en plateau à un niveau satisfaisant pendant toute la nuit.

De plus, les effets secondaires de la molécule semblent moins importants avec la prise vespérale : la tachycardie apparaît avec la prise du matin et l'insomnie ne se rencontre que peu avec la théophylline.

Pour traiter l'asthme nocturne par la théophylline, le schéma thérapeutique idéal serait donc une administration vespérale unique.

Les médicaments adrénérgiques- β_2 sont capables de soulager les malades souffrant d'asthme nocturne. Ces médicaments induisent une bronchodilatation en stimulant les récepteurs adrénérgiques β_2 situés au niveau des bronches

Les différentes études chronopharmacologiques réalisées jusqu'à présent suggèrent que l'effet bronchodilatateur des agonistes β_2 varie en fonction de l'heure du nyctémère et que l'administration vespérale de ces agents en optimise l'effet. Il semblerait qu'une efficacité supérieure à celle de la thérapeutique habituelle soit obtenue par l'administration d'agonistes β_2 le matin ou le soir.

L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que, la journée, les récepteurs bronchiques sont déjà saturés par la sécrétion naturelle des catécholamines

III-4-3-2 Ulcère gastro-duodéal (32)

Au niveau du tube digestif, il existe de nombreux rythmes circadiens et circannuels :

- le débit du sang au niveau de l'intestin,
- les activités des enzymes de la muqueuse de l'intestin grêle,
- les divisions cellulaires et leur renouvellement à tous les niveaux du tube digestif,
- l'acidité gastrique.

Si le rythme de la sécrétion de l'acide chlorhydrique par l'estomac joue un rôle important, il faut aussi tenir compte des rythmes circadiens des facteurs de protection de la muqueuse.

Des enregistrements ont été réalisés sur la sécrétion acide basale de l'estomac (c'est-à-dire non influencée ou stimulée par la prise d'aliments), d'une part chez des adultes en bonne santé et, d'autre part, chez des patients souffrant d'un ulcère duodéal en évolution.

Les courbes circadiennes des deux groupes ont la même allure : la sécrétion acide est élevée le soir et pendant la première partie de la nuit et elle est basse le matin. Cependant, les deux groupes diffèrent par leur niveau moyen des 24 heures, avec une sécrétion acide beaucoup plus élevée chez les ulcéreux que chez les sujets sains.

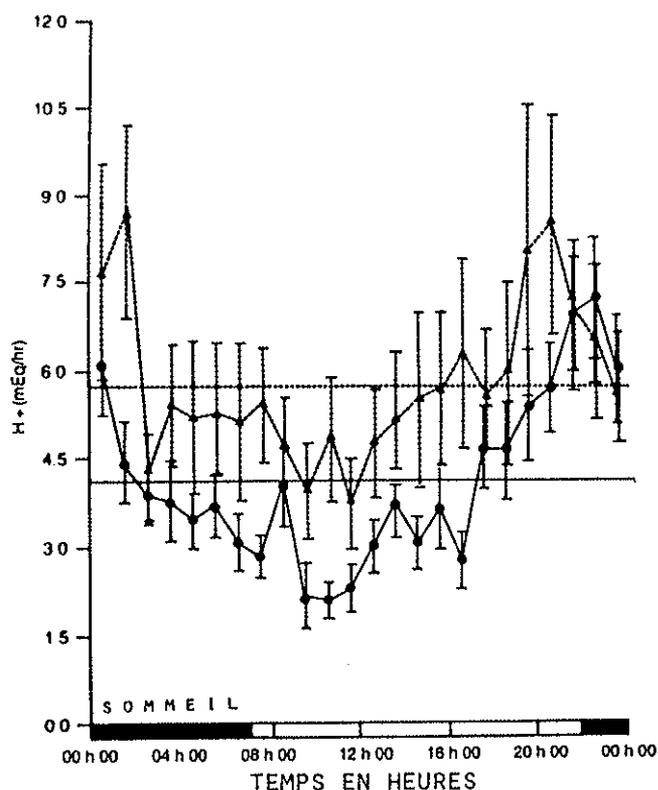


Figure n° 16 : Variation de l'acidité gastrique (H⁺), pendant le jeûne, au cours des 24 h, chez 14 hommes adultes sains (—) et chez 21 hommes souffrant d'un ulcère aigu (-----). Dans les deux groupes, la sécrétion acide est basse dans la journée et élevée le soir et au début de la nuit. (32)

Ce rythme circadien ne dépend donc pas du nombre, ni de l'horaire, ni de la composition des repas, puisqu'il est détecté pendant le jeûne.

De plus, on a constaté que la muqueuse gastrique possède un rythme de sa sensibilité : en effet, l'aspirine à forte dose provoque deux fois plus de lésions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac à 10 h du matin qu'à 10 h du soir. Cette sensibilité accrue n'est pas due à l'acidité gastrique (elle est basse au moment où l'aspirine provoque plus de lésion).

Le rythme circadien n'est pas non plus en cause (l'estomac se vide plus rapidement le matin que le soir) : l'aspirine est donc moins longtemps au contact de la muqueuse le matin que le soir. La muqueuse apparaît donc mieux protégée le soir que le matin.

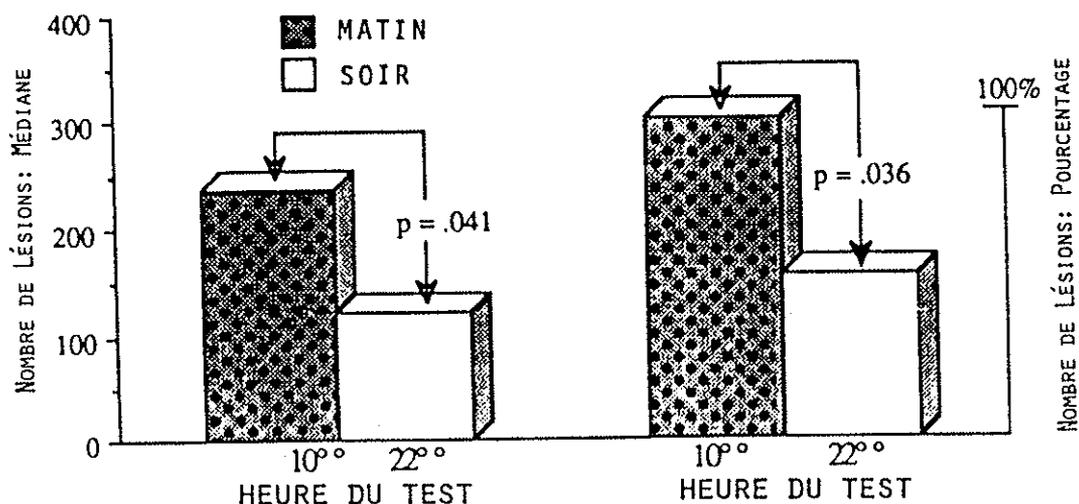


Figure n° 17 : Nombre de lésions (médiane à gauche, % à droite), comptées par endoscopie de la muqueuse gastrique d'hommes jeunes, adultes et sains après l'ingestion de 1300 mg d'aspirine (ASA) 10 h et à 20 h. L'administration vespérale d'ASA produit 37 % de lésions en moins que son administration matinale. (32)

Le même problème se pose avec d'autres anti-inflammatoires, tels que l'indométacine ou le kétoprofène.

Le traitement de l'ulcère gastro-duodéal par les anti-histaminiques H₂ est centré sur le rythme circadien de la sécrétion acide basale de l'estomac. Ces médicaments sont utilisés car, en bloquant les récepteurs H₂, ils empêchent l'action de l'histamine. Or, l'histamine favorise la sécrétion acide. L'emploi des antagonistes des récepteurs H₂ permet une inhibition de cette sécrétion.

Ces médicaments seraient plus efficaces le soir, en administration unique quotidienne, et cela en raison d'une plus grande sécrétion acide en fin de soirée et en début de nuit.

De nombreuses recherches cliniques portant au total sur un grand nombre de patients ont permis la guérison dans 80 % des cas de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale par une administration unique par 24 heures d'un anti-H₂.

En ce qui concerne les inhibiteurs de la pompe à protons, leur prise est aussi conditionnée par un rythme circadien : les cellules de la paroi gastrique disposent d'un système enzymatique (la pompe à protons) capable d'augmenter l'acidité dans l'estomac suivant un rythme circadien.

Une étude réalisée par Wilder Smith et Merki (Université de Berne, Suisse) a mesuré la quantité d'oméprazole qu'il faut donner en perfusion continue pour maintenir l'acidité gastrique à un niveau convenable (pH = 5).

Le pH de l'estomac est mesuré en permanence avec un dispositif qui augmente la dose du médicament chaque fois que l'acidité tend à dépasser une valeur de consigne.

Il en résulte qu'il faut des doses deux fois plus élevées la nuit que le jour, pour parvenir au contrôle désiré.

Ainsi, il serait recommandé d'administrer les gélules d'inhibiteurs de la pompe à protons en prise unique le matin.

III-4-3-3 Les affections rhumatismales

Il existe de nombreuses relations entre les maladies rhumatismales et la chronobiologie : elles concernent la symptomatologie clinique (douleur et raideur articulaires), l'expérimentation (rythmes de l'inflammation expérimentale) et la thérapeutique par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (31)

En effet, les maladies rhumatismales ont très souvent une expression rythmique de leurs symptômes : la douleur ou la raideur de la ou des articulations atteintes. Dans l'arthrite rhumatoïde, le caractère matinal du maximum de la raideur et de la douleur constitue un signe clinique pathognomonique, c'est-à-dire qu'il doit être obligatoirement présent pour faire le diagnostic de la maladie.

La crise de goutte frappe par des douleurs intenses des orteils ; elle disparaît le matin.

L'arthrite (inflammation aiguë) prédomine le matin, en ce qui concerne la douleur et la raideur ; dans l'arthrose (processus chronique), qu'il s'agisse d'une gonarthrose ou d'une coxarthrose, douleur et raideur prédominent en principe en fin de journée. Cette périodicité s'explique par l'usure des cartilages : il y a donc des frottements mécaniques des os non protégés. Ainsi, plus l'articulation a fonctionné dans la journée, plus elle fait mal. En principe donc, la douleur prédomine en fin de journée.

Au cours de la spondylarthrite ankylosante, la raideur vertébrale prédomine nettement entre 9 h et 12 h, avec un second pic, moins haut que celui du matin, entre 18 h et 21 h. La douleur passe également par un pic élevé le matin, puis un second pic moins important en fin de journée.

Les études de la chronothérapie n'ont porté jusqu'à présent que sur les gonarthroses et les coxarthroses pouvant être contrôlées par AINS et dont l'évolution est stable dans le temps.

Des études ont examiné la meilleure efficacité et la meilleure tolérance de l'indométacine à libération prolongée. Elles orientent vers une prise vespérale plutôt que matinale. (8)

Ainsi, en pratique, chez un malade dont les symptômes prédominent au début de la nuit ou le matin, l'administration vespérale de l'indométacine serait conseillée. Au contraire, lorsque les symptômes prédominent l'après-midi ou le soir, la prise de l'AINS serait préférable le matin ou à midi. (8)

La chronotolérance du kétoprofène orienterait également vers une prise vespérale, l'efficacité de la forme à libération prolongée ne semblant pas dépendre de l'heure du traitement. (8)

Au contraire, le ténoxycam serait toléré d'une façon satisfaisante, quelle que soit l'heure d'administration. Mais, la chronoefficacité indique qu'une prise matinale ou à midi aurait un effet bénéfique optimal. (8)

III-4-3-4 Les affections du cœur et des vaisseaux (32)

Depuis le XVIII^e siècle, on connaît les variations périodiques et prévisibles de l'appareil cardio-vasculaire.

On sait que le pouls des sujets sains varie en fonction de l'heure du jour et que le rythme cardiaque est plus élevé en soirée.

La pression sanguine augmente l'après-midi alors qu'elle diminue en fin de journée.

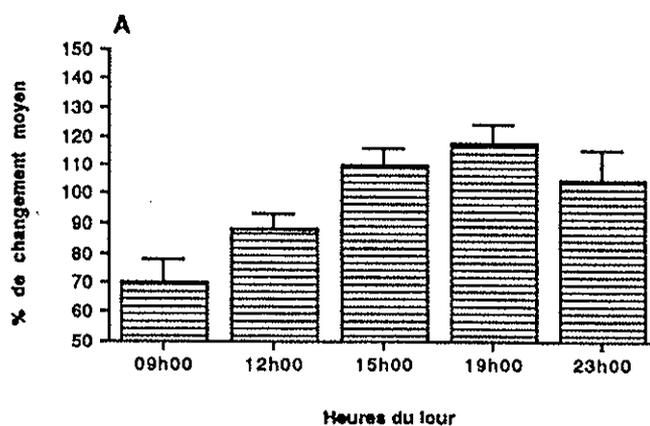


Figure n° 18 : Rythmes circadiens de débit sanguin.
Variations temporelles du débit sanguin chez l'homme au repos. (32)

La fréquence cardiaque est maximale l'après-midi. L'acrophase des pressions systolique et diastolique se situe respectivement à 18 h et 22 h. Le volume sanguin est plus élevé en soirée.

Ces augmentations vespérales du volume sanguin et de la pression sanguine sont indépendantes de la prise de nourriture ou de liquide ou de la posture du sujet.

D'autres variables physiologiques pouvant intervenir dans le système cardio-vasculaire ont également un rythme circadien. Ainsi, c'est au milieu de la journée qu'est observée l'acrophase des concentrations plasmatiques d'adrénaline, de noradrénaline et de rénine, alors que celle des plaquettes sanguines, des triglycérides et du cholestérol est atteinte en fin d'après-midi ou en début de soirée.

C'est au milieu ou en fin d'après-midi que sont obtenus les taux urinaires les plus élevés de potassium, de sodium et de catécholamines.

En ce qui concerne la physiologie de la coagulation, l'acrophase du fibrinogène est atteinte vers midi ; l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) ou l'adrénaline est maximale entre 9 h et 12 h ; le creux du temps de thrombine est atteint entre 7 h et 9 h.

Chez le sujet sain, on retrouve donc une tendance à l'hypocoagulabilité nocturne et à une hypercoagulabilité matinale.

Enfin, la fibrinolyse est plus importante le soir que le matin.

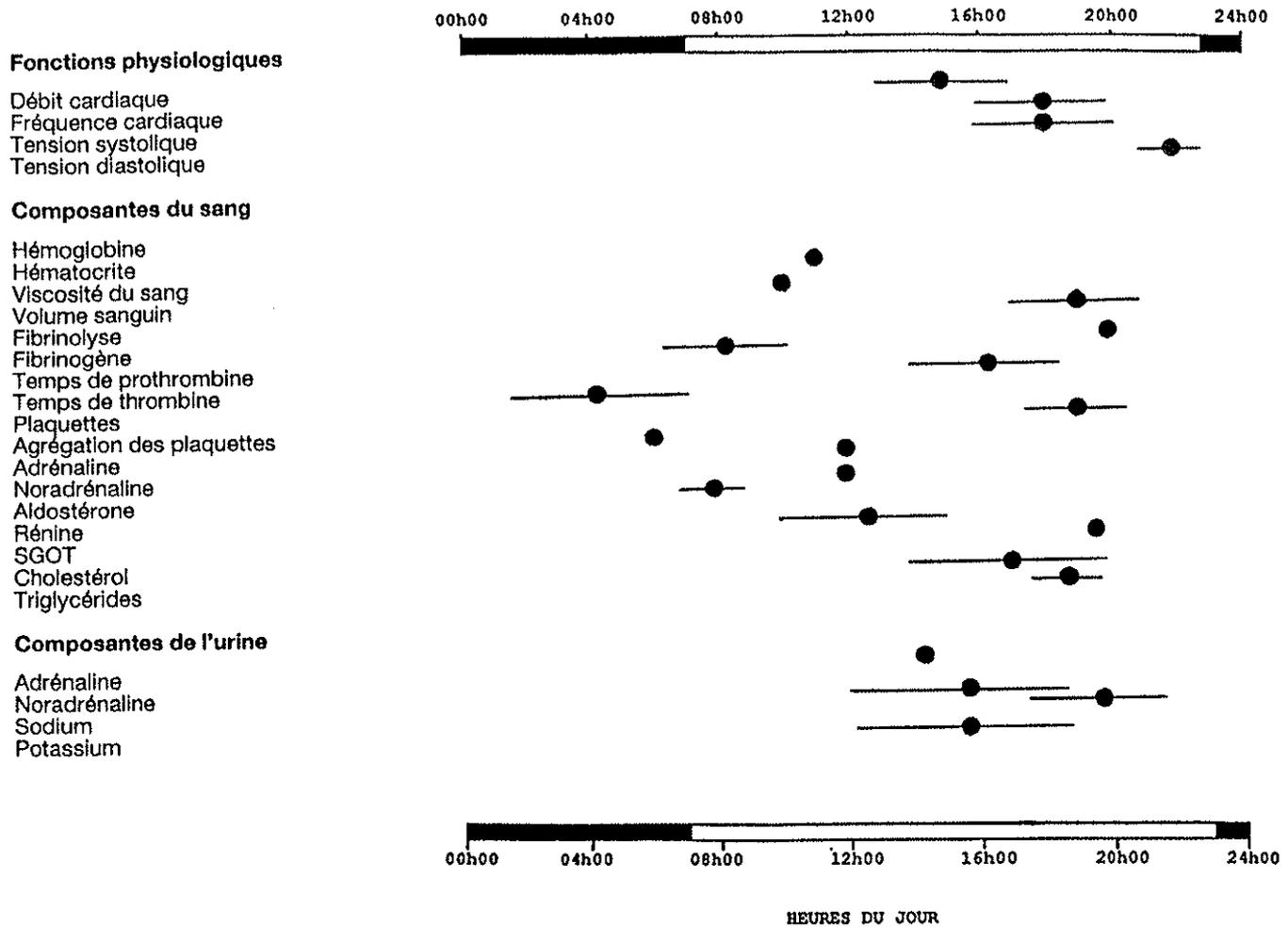


Figure n° 19: Structure temporelle du système cardiovasculaire.

Cette figure présente l'heure du jour de l'acrophase d'un groupe de variables du système cardiovasculaire. (32)

- Les médicaments hypotenseurs (32)

Les agents utilisés pour réduire une pression artérielle anormalement élevée peuvent être retrouvés dans plusieurs classes de médicaments. On note, parmi les plus utilisés, les bêta-bloquants, les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Les bêta-bloquants sont des médicaments utiles dans le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine et des arythmies cardiaques. Les molécules diffèrent par leur effet spécifique : affinité pour les récepteurs, sélectivité pour les récepteurs β_1 et β_2 , présence ou absence de propriétés sympathomimétiques intrinsèques.

Le propranolol est le seul bêta-bloquant dont la chronocinétique a été étudiée chez l'homme. L'administration orale de 80 mg de ce produit à des volontaires sains à 8 h confère des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) deux à trois fois plus élevées que celles obtenues après l'administration identique aux mêmes sujets à 14 h, 20 h ou 22 h.

De plus, il a été constaté que l'absorption du propranolol est plus rapide et plus complète après l'administration du matin.

En outre, les variations circadiennes de la cinétique des bêta-bloquants sont liées aux caractéristiques physico-chimiques des molécules. En effet, la C_{max} des bêta-bloquants peu liposolubles (sotalol et aténolol) n'est pas influencée par le temps d'administration, alors que pour les substances plus liposolubles (métoprolol et propranolol) elle est plus élevée pendant la période d'activité que pendant la période de repos.

Chez l'homme sain, la bradycardie produite par l'ingestion de 80 mg de propranolol est beaucoup plus importante lorsque la molécule est administrée en début de journée qu'en fin de soirée.

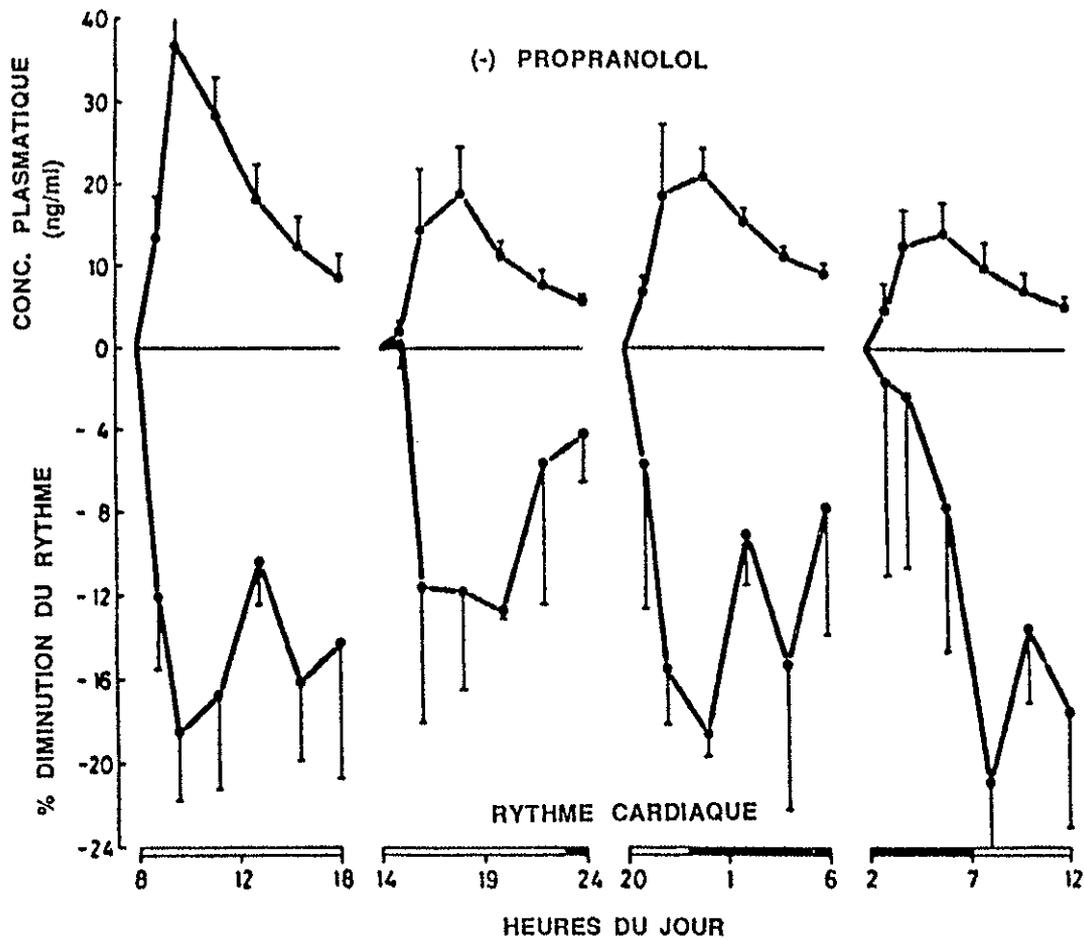


Figure n° 20 : Chronopharmacologie du propranolol chez l'homme.

Concentrations plasmatiques (graphique supérieur) et effet sur le rythme ultradien cardiaque (graphique inférieur) du propranolol (80 mg, per os) administré à 8 h, 14 h, 20 h et 2 h. (32)

Enfin, l'administration orale d'une préparation à libération prolongée de 160 mg de propranolol montre une réduction de la pression artérielle et du rythme cardiaque plus importante le jour que la nuit. Des données semblables ont été obtenues lors de l'administration chronique de labétalol, de métoprolol et d'aténolol.

Les diurétiques sont des médicaments souvent prescrits à des patients souffrant d'hypertension modérée, car ils sont capables de réduire la pression artérielle en produisant peu ou pas d'effets indésirables.

L'excrétion urinaire du sodium, du potassium et du chlore est maximale en fin d'après-midi et minimale pendant la période de repos. Il n'est donc pas surprenant de constater que l'augmentation du volume urinaire et l'excrétion des électrolytes sont plus importantes lorsque l'hydrochlorothiazide est administré à des volontaires sains pendant la journée plutôt que le soir.

En revanche, lorsque l'excrétion du potassium doit être réduite au minimum, c'est l'administration du diurétique en fin d'après-midi qui est préférable puisque c'est le moment du jour où l'effet de l'hydrochlorothiazide sur l'excrétion du potassium est minimal.

A l'heure actuelle il n'y a pas assez d'études chronopharmacologiques réalisées pour recommander un horaire optimal pour la prise de diurétiques. Cependant, les connaissances actuelles laissent entrevoir qu'il ne faudrait pas administrer les diurétiques à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit.

Il est intéressant de signaler que l'effet hypotenseur des diurétiques peut se manifester pendant tout le nyctémère, même si la chronoefficacité est plus grande pendant le jour que pendant la nuit.

Les études chronopharmacologiques sur les autres hypotenseurs sont rares. Il serait cependant intéressant d'étudier la chronobiologie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, étant donné l'existence des variations circadiennes observées dans le système rénine-angiotensine.

● Les médicaments antiangineux (32)

Les crises d'angine de poitrine paroxystiques et les anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) qui en résultent se produisent pendant la nuit et au petit matin plutôt que pendant la journée. Il est donc important de se demander si l'effet des médicaments utilisés dans le traitement de cette affection (dérivés nitrés, bêta-bloquants, bloqueurs du canal calcique) peut varier en fonction de l'horaire d'administration.

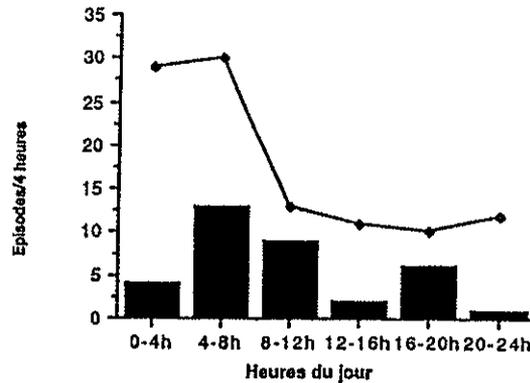


Figure n° 21 : Variations circadiennes de l'angine de poitrine (histogramme) et les modifications de l'ECG (courbe). (20)

Une étude réalisée chez des patients angineux soumis à des épreuves d'effort indique que la trinitrine préviendrait les attaques d'angines et les modifications de l'ECG qui les accompagnent lorsqu'elle est administrée à 6 h du matin, plutôt qu'une dose identique administrée l'après-midi (à 15 h).

En ce qui concerne les bêta-bloquants, l'effet de la dose matinale semble être maximal pour des patients angineux soumis à l'effort.

Il n'existe que peu d'études, à l'heure actuelle, sur la chronopharmacologie des inhibiteurs du canal calcique dans l'angine de poitrine et chez les patients souffrant d'angor. Néanmoins, une étude suggère que l'administration du diltiazem le matin serait plus efficace que celle de l'après-midi dans la prévention des attaques d'angine.

● Les anticoagulants (32)

Le problème dans le traitement des troubles de la coagulation est d'avoir une action anticoagulante réduite vers le milieu de la nuit et, au contraire, le maximum d'effet anticoagulant le matin puisque c'est à ce moment que le risque de thrombose est le plus élevé. Pour les anticoagulants par voie orale, la dose unique par 24 heures devrait donc être donnée le soir, de manière à obtenir l'effet anticoagulant maximal le matin à l'éveil, lorsqu'il est le plus souhaitable.

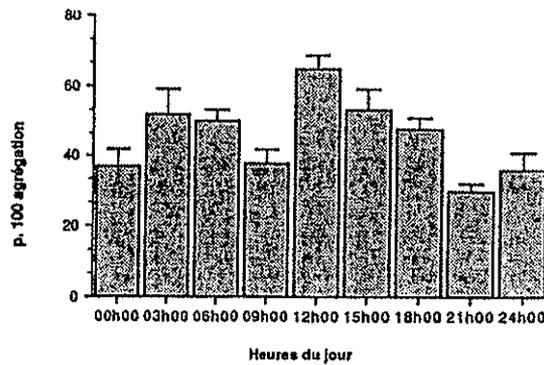


Figure n° 22 : Variations circadiennes de l'agrégation des plaquettes. (32)

Il existe donc d'importantes variations circadiennes en physiologie, pathologie et pharmacologie cardio-vasculaire. Cependant, des études cliniques devraient être réalisées dans le but de confirmer les données obtenues par la chronopharmacologie.

Le pharmacien d'officine pourrait tenir compte des résultats des études citées. Cela pourrait lui être utile lorsque les patients semblent ne pas savoir quand ils doivent prendre leurs médicaments.

CONCLUSION

Les interactions aliments-médicaments sont une réalité.

L'alimentation, y compris la boisson, peut fortement influencer l'action des médicaments et cela à différents niveaux : au niveau de leur résorption, de leur distribution, de leur métabolisme, de leur liaison plasmatique et de leur excrétion.

Elle peut donc modifier les taux circulants des médicaments et leur biodisponibilité. Par conséquent, elle peut altérer l'effet clinique des médicaments et leur efficacité s'en trouve ainsi affectée.

Ces interactions aliments-médicaments peuvent aussi être source d'effets indésirables ou de toxicité médicamenteuse. Par ailleurs, l'alimentation peut permettre d'atténuer ou de supprimer ces mêmes effets thérapeutiques.

Ces interactions doivent être prises en considération lors de la mise en place de toute thérapeutique. Il serait souhaitable qu'à côté des conseils strictement pharmacologiques, le pharmacien puisse aussi, dans ce domaine, conseiller utilement le malade sur les habitudes alimentaires à observer au cours de son traitement, à savoir :

- préciser l'horaire favorable à la prise médicamenteuse par rapport au moment des repas. Ce moment ne doit pas être donné pour de simples raisons pratiques permettant l'observance du traitement mais, comme nous l'avons montré, pour des raisons pharmacologiques ;
- informer le malade sur la nature du régime à suivre.

Ces interactions ne doivent en aucun cas être négligées chez tout individu et encore moins chez les personnes ayant des habitudes alimentaires hors normes : végétarien, alcoolique, boulimique,...

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANONYME
Les mystères du jus de pamplemousse. Le Moniteur Hospitalier, 1997 ; 97 : 28.
- 2- AIACHE J.M.
Aliments et médicaments. J. Pharm. Belg, 1984 ; 39 (3) : 173-184
- 3- AIACHE J.M., BESNER J.G., BURI P., LEBLANC P.P., LESNE M.
Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique, 2^{ème} édition,
Paris : Vigot ; Montréal : Les presses de l'Université de Montréal, 1990 : 384 p.
- 4- ALLAIN P.
Pharmacologie ; les médicaments, 2^{ème} édition, Paris : CdM, 1999 : 465 p.
- 5- BARRETEAU H.
Table d'utilisation des médicaments, 3^{ème} édition, Paris : Frison Roche, 1995 : 447 p.
- 6- BOUTIN-PANNETIER M.S., DELHOTAL-LANDES B., FLOUVAT B.
Influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des médicaments.
Thérapie (Paris), 1986 ; 41 : 397-402.
- 7- BRUGUEROLLE B.
Données récentes en chronopharmacocinétique, Path. Biol., 1987 ; 35 (6) : 925-934.
- 8- BUREAU J.P., COUPE M., LABRECQUE G. et al.
Chronobiologie de l'inflammation. Path. Biol., 1987 ; 35 (6) : 942-950.
- 9- CATAU G.
La fixation protéique des médicaments. Actual. Pharm., 1991 ; 291 : 32-43.

- 10- CHANNER K.S.
Effect of posture and drink volume on the swallowing of capsules.
Br. Med. J. (Clin. res. ed. 1981), 1982 ; 285 : 1702.
- 11- CHARMAN W.N., PORTER C.J., MITHANI S. et al.
Physiochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption : the role of lipids and pH. J. Pharm. Sci., 1997 ; 86 (3) : 269-82.
- 12- D'ARCY P.F.
Nutrient-drug interactions. Adverse drug React. Toxicol. Rev., 1995 ; 14 (4) : 233-254.
- 13- DIQUET B.
Devenir du médicament dans l'organisme. Rev. Prat. (Paris), 1990, 3 : 252-260.
- 14- FLEISHER D., LI C., ZHOU Y. et al.
Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. Clin. Pharmacokinet., 1999 ; 36 (3) : 233-254.
- 15- GARABEDIAN-RUFFALO S.M., RUFFALO R.L.,
Drug and nutrient interactions. Am. Fam. Physician, 1986 ; 33 : 165-174.
- 16- HAGEGE C., BERTA S.L.
Nutrition et médicaments. Actual. Pharm., 1995 ; 331 : 67-70.
- 17- HOLBROOK.
Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMJA, 2000 : 162.
- 18- HOUIN G.
Pharmacocinétique, Paris : Ellipses, 1990 : 352 p.
- 19- HUGUES F.C., LE JEUNNE C. LA BATIDE ALANORE S.
Thérapeutique générale ; Paris, Frison Roche, 1993 : 395 p.

- 20- JEAMBRUN P.
Le jus de pamplemousse peut-il interférer avec certains médicaments.
Concours Med. (Paris), 1999 ; 121 (32) : 2471.
- 21- JEANDEL C.
Aliments et médicaments. Objectif nutrition, la lettre de l'institut Danone, 1997 ;
34 : 3-9.
- 22- LABAUNE J.P.
Influence de la consommation d'alcool et de tabac sur la pharmacocinétique des
médicaments. Actual. Pharm., 1987 ; 242 : 71-74.
- 23- LABRECQUE G., BELANGER P.M.
Mécanismes fondamentaux de la chronopharmacologie. Path. Biol., 1987 ; 35 (6) :
917-923.
- 24- LACROIX R., LACROIX J., FOULET L.
Bêta-lactames et aliments. Actual. Pharm., 1987 ; 241 : 73-74.
- 25- LEVI F.
Chronobiologie et cancers. Path. Biol., 1987 ; 35 (6) : 960-968
- 26- MOULIN M.
Pharmacologie, Paris : Masson, 1998 : 708 p.
- 27- NOIRFALISE A.
Alimentation, nutrition et médicaments. J. Pharm. Belg., 1996 ; 51 (2) : 87-91.
- 28- PAGE C., CURTIS M., WALKER M. et al.
Pharmacologie intégrée, 1^{ère} édition, Paris : De Boeck Université, 1999 : 606 p.

- 29- POUZAUD F.
Posologie, formes galéniques : à votre conseil ! Monit. Pharm. Lab., 1991 ; 1929 : 33-35.
- 30- REINBERG A.
Chronobiologie et chronopharmacologie. Concepts et définitions.
Path. Biol., 1987 ; 35 (6) : 909-916.
- 31- REINBERG A.
Les rythmes biologiques, mode d'emploi. Paris : Flammarion, 1994 : 170 p.
- 32- REINBERG A., LABRECQUE G., SMOLENSKY M.
Chronobiologie et chronothérapie. Paris : Flammarion, 1991 : 195 p.
- 33- RODDE D.
L'hygiène de vie influence-t-elle l'effet des médicaments ? Monit. Pharm. Lab., 1991 ; 1934 : 35-36.
- 34- SAULNIER J.L.
Interactions entre l'alimentation et les médicaments. J. Pharm. Clin., 1992 ; 11 : 20-22.
- 35- SAULNIER J.L.
Médicaments, heure, tabac et alimentation. 2 ème édition, Paris : Frison-Roche, 1988 : 225 p.
- 36- SINGH B.N.
Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet., 1999 ; 37 (3) : 213-55.
- 37- SOUBRIE C.
Lésions médicamenteuses de l'œsophage. Rev. Prescr. (Paris), 1984 ; 4 (34) : 18.

- 38- TALBERT M.
Médicaments, alcool et tabac. *J. Pharm. Clin.*, 1992 ; 11 : 23-27.
- 39- THOMAS J.A.
Drug-nutrient interactions. *Nutr. Rev.*, 1995 ; 53 (10) : 271-282.
- 40- TSCHANZ C., WAYNE STARGEL W., THOMAS J.A.
Interactions between drugs and nutrients. *Adv. Pharmacol.*, 1996 ; 35 : 1-26.
- 41- WELLING P.G.
Effects of food an drug absorption. *Ann. Rev. Nutr.*, 1996 ; 16 : 383-415.
- 42- WILLIAMS L.
The influence of food on the absorption and metabolism of drugs : an aupdate.
Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1996 ; 21 (3) : 201-11.
- 43- YAMREUDEEMONG W.
Drud-food interactions in clinical practice.
J. Fam. Pract., 1995 ; 40 (4) : 376-84.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|------|
| INTRODUCTION | p 8 |
| I- LE DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME | p 9 |
| I-1 La libération du principe actif | p 10 |
| I-2 La dissolution du principe actif | p 10 |
| I-3 L'absorption du principe actif | p 11 |
| I-3-1 La structure membranaire | p 11 |
| I-3-2 La diffusion passive | p 12 |
| I-3-3 Le transport actif | p 15 |
| I-3-4 Les mécanismes mineurs | p 15 |
| I-4 La distribution du principe actif | p 16 |
| I-5 La métabolisation du principe actif | p 19 |
| I-5-1 Les mécanismes de biotransformation | p 19 |
| I-5-1-1 La phase I | p 19 |
| I-5-1-2 La phase II | p 22 |
| I-5-2 Les facteurs agissant sur la métabolisation | p 23 |
| I-5-2-1 Les différences liées au malade | p 23 |
| I-5-2-2 Les différences liées à la prise du médicament..... | P 23 |
| I-6 L'élimination du principe actif | p 25 |
| I-6-1 L'élimination rénale | p 25 |
| I-6-1-1 La filtration glomérulaire | P 25 |
| I-6-1-2 La sécrétion tubulaire..... | p 26 |
| I-6-1-3 La résorption tubulaire | p 26 |
| I-6-2 L'élimination digestive | p 27 |
| I-6-3 Les modifications de l'élimination | p 27 |
| I-6-3-1 Au niveau de l'excrétion biliaire ou rénale | p 27 |
| I-6-3-2 Au niveau de la réabsorption tubulaire | p 27 |

| | |
|---|-------------|
| I-6-3-3 En cas d'insuffisance rénale | p 28 |
| II- LES NIVEAUX D'INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS..... | p 28 |
| II-1 Les facteurs alimentaires modifiant la pharmacocinétique des médicaments | p 28 |
| II-1-1 Au niveau de l'absorption | p 28 |
| II-1-1-1 Modification du pH gastrique | P 29 |
| II-1-1-2 Ralentissement de la vidange gastrique | p 30 |
| II-1-1-3 Action sur les sécrétions digestives | p 34 |
| II-1-1-4 Influence de la nature du régime alimentaire..... | p 34 |
| II-1-2 Au niveau de la distribution | p 35 |
| II-1-3 Au niveau de la métabolisation | p 36 |
| II-1-3-1 Le métabolisme hépatique des médicaments..... | p 36 |
| II-1-3-2 Modification des flux sanguins locaux | p 37 |
| II-1-3-3 Rôle des enzymes | p 38 |
| II-1-3-4 Modifications métaboliques en fonction du type d'alimentation | p 38 |
| II-1-4 Au niveau de l'élimination | p 40 |
| II-1-4-1 En raison des modifications du pH urinaire..... | p 40 |
| II-1-4-2 En raison d'une modification de la clairance rénale | p 42 |
| II-2 Les facteurs alimentaires modifiant l'activité ou la toxicité des médicaments | p 43 |
| II-2-1 Diminution de la toxicité digestive des médicaments..... | p 43 |
| II-2-2 Facilitation des effets indésirables | p 43 |
| II-2-2-1 Teneur en tyramine, histamine et autres amines vasopressives | p 43 |
| II-2-2-2 Teneur en sodium et potassium | p 46 |
| II-2-2-3 Teneur en vitamines | p 46 |
| II-2-2-4 Autres actions des aliments | p 47 |
| II-2-3 Effet freinateur sur l'activité des médicaments | p 48 |
| II-2-4 Autres effets | p 49 |

| | |
|---|------|
| II-3 L'influence de la boisson sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments | p 49 |
| II-3-1 Influence de l'eau | p 49 |
| II-3-2 Influence du lait | p 53 |
| II-3-3 Influence du café et des boissons contenant de la caféine..... | p 55 |
| II-3-4 Influence des jus de fruits | p 56 |
| II-3-5 Influence des boissons gazeuses et des sodas | p 58 |
| II-3-6 Influence des boissons alcoolisées | p 59 |
| II-3-6-1 Modifications induites par l'alcool sur la pharmacocinétique des médicaments..... | p 60 |
| II-3-6-2 Modifications induites par l'alcool sur l'activité des médicaments | p 62 |
| II-3-6-3 Modifications induites par les médicaments sur la pharmacocinétique de l'alcool | p 64 |

III- IMPORTANCE DE L'HEURE DE PRISE DU MEDICAMENT

p 66

| | |
|--|------|
| III-1 Influence de l'effet thérapeutique du médicament | p 66 |
| III-2 Influence des effets indésirables | p 67 |
| III-2-1 Troubles digestifs | p 67 |
| III-2-2-Autres effets indésirables | p 68 |
| III-3 Influence de la forme galénique | p 70 |
| III-4 Chronothérapie | p 71 |
| III-4-1 Définitions | p 71 |
| III-4-1-1 Les rythmes biologiques | p 71 |
| III-4-1-2 La chronopharmacologie | p 73 |
| III-4-1-3 La chronopharmacocinétique | p 74 |
| III-4-1-4 La chronesthésie | p 75 |
| III-4-1-5 La chronotoxicologie | p 75 |
| III-4-2 Rôle de l'alimentation et des horaires des repas | p 75 |

| | |
|---|------|
| III-4-3 Chronobiologie et pathologies | p 78 |
| III-4-3-1 Asthme nocturne | p 78 |
| III-4-3-2 Ulcère gastro-duodéal | p 80 |
| III-4-3-3 Les affections rhumatismales | p 84 |
| III-4-3-4 Les affections du cœur et des vaisseaux | p 85 |
| CONCLUSION | p 93 |
| BIBLIOGRAPHIE | P 94 |

SERMENT DE GALIEN

JE JURE en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

MARCOU (Elodie). — Influence de l'alimentation et de l'heure de prise sur l'efficacité des médicaments. — 102 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm.; Limoges; 2000).

RESUME :

Les médicaments administrés par voie orale subissent différentes étapes dans l'organisme avant de pouvoir exercer leur effet thérapeutique.

Ces étapes peuvent être modifiées par l'administration concomitante de nourriture ou de boisson. La nature des produits ingérés peut jouer un rôle non négligeable sur l'activité thérapeutique du principe actif.

De même, les interactions aliments-médicaments peuvent être source d'effets indésirables ou de toxicité médicamenteuse dans certains cas. Dans d'autres cas, l'alimentation peut permettre d'atténuer ou de supprimer les effets secondaires éventuels.

D'autre part, une approche de la chronopharmacologie peut permettre d'optimiser l'heure de prise des médicaments en vue d'une meilleure efficacité thérapeutique voire d'une meilleure tolérance.

MOTS CLES :

- Alimentation.
- Médicaments.
- Interactions.
- Chronopharmacologie.

JURY : Président : Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur.
Juges : Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences.
Monsieur NICOT Philippe, Docteur en Médecine.
Monsieur ROUSSENQUE Bruno, Pharmacien.