

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie
Session : Juillet 2023.

Les interactions pharmacocinétiques
« aliments – médicaments » :
enquête pratique à l'officine

Présenté par :

- TOUADI Ines
- BENTAFET Feriel
- NEFISSA Kawther

Encadré par : Dr SEMMAR. I. Maître-assistante en hydrologie-bromatologie.

Devant le jury :

Président : Dr. BRIKI. A Maître-assistante en pharmacologie.

Examineur : Dr. MERZOUGUI. H Maître-assistante en hydrologie-bromatologie.

Année universitaire : 2022–2023

Remerciements



À « **Allah** » tout puissant, merci de nous avoir attribué ce noble savoir et de nous avoir donné la force et les moyens pour apprendre.

Seigneur, dans les moments difficiles, tu nous as soutenus et guidés vers le chemin de la réussite. Que ton nom soit glorifié et loué comme il se doit.

Merci infiniment de nous avoir distingués parmi tant d'autres pour accomplir cette honorable mission de veiller sur la santé tes serviteurs.

À notre chère promotrice **Dr. SEMMAR. I** maître-assistante en hydrologie-bromatologie, c'était une expérience enrichissante de travailler avec vous pour la rédaction de ce mémoire.

Merci pour votre complicité, simplicité et sympathie sans égal. Nous avons eu de la chance d'être d'abord vos étudiants durant ce cursus et aussi de bénéficier de vos inestimables conseils.

Nous vous sommes très reconnaissants pour votre disponibilité, vous avez su encadrer et structurer notre pour qu'elle soit digne d'un travail scientifique cohérent et riche répondant aux normes.

Dr. BRIKI maître-assistante en pharmacologie, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté la présidence de notre jury et le temps que vous avez consacré à la lecture du mémoire. On vous remercie pour la qualité de votre enseignement durant notre cursus et le savoir que vous nous avez transmis.

Nous remercions **Dr. MERZOUGUI** maître-assistante en hydrologie-bromatologie, pour avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui.

*Nos remerciements vont à la cheffe de département de pharmacie
Dr. BENAZIZ et à toute l'équipe administrative du département de pharmacie de
l'université de Blida 1, pour la bonne gestion du déroulement des cours ainsi que
les grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.
Nous remercions nos différents professeurs qui nous ont formés durant nos six
années en pharmacie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de
notre cursus universitaire.*

*Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à
l'exécution de ce modeste travail.*

Dédicaces

Arrivant au bout du tunnel après six années d'étude, de persévérance et de sacrifice, je vois enfin la lumière de la réussite.

Mes remerciements et ma profonde gratitude

À mes chers parents, quoi que je fasse ou je dise, je ne saurais point vous remercier comme il se doit.

À toi ma mère, merci d'avoir toujours été une oreille attentive, merci pour l'éducation que tu m'as donnée et ton soutien constant, merci d'avoir été mon inspiration et ma muse, merci Maman.

Grand merci à mon père pour la force, la confiance et le courage, que ce modeste travail soit le fruit de tes innombrables sacrifices.

J'espère pouvoir vous rendre fiers de mon parcours.

À ma sœur de cœur Lydia, merci de m'avoir supporté, encouragé et aidé pendant toutes ces années d'études. Tu as été là lorsque j'ai eu besoin de toi et je ne l'oublierai pas. Tu peux toujours compter sur moi petite sœur.

Je te souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de réussite.

Que Dieu tout puissant, te protège, te garde, éclaire ton chemin et t'aider à réaliser tous tes rêves.

À Dr. EL ROBRINI pour qui je porte beaucoup de respect. Je tiens à le remercier pour son aide et ses encouragements durant tout mon cursus universitaire.

TOUADI Ines

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour qui m'a bénie par ces prières Ma mère.

À mon support dans la vie, qui m'a appris, m'as supporté et ma dirigé vers la gloire Mon père.

À vous mes frères ABDALLAH, OUSSAMA, MOHAMMED RAOUF.

À ma chère sœur CHIRAZ, qui m'avait toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

À toute ma famille, et mes amis, A mon Trinôme INES, FERIEL et toute la famille NEFISSA et ZOBIR.

Ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail de fin d'étude soit possible, je vous dis merci.



NEFISSA Kawther

Dédicaces

*Avec tous mes sentiments de respect ; je dédie ce mémoire à :
mes chers parents qui m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues
années d'études.*

*à mon paradis : à la prunelle de mes yeux ; à la source de ma joie et mon
bonheur ; ma lune et le fil d'espoir qui allume mon chemin ; ma moitié
maman .*

*à celui qui m'a fait une forte personne ; ma source de vie ; d'amour et
d'affection ; à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir
et m'encourager ; à mon prince papa .*

*à mes sœurs qui n'ont pas cessé de m'encourager et soutenir ; que Dieu les
protège et leur offre la chance et la réussite et le bonheur .*

*à ma grande-mère qui nous a quitté et qui était la plus douce et la plus
merveilleuse des grand-mères et que j'aime très fort.*



BENTAFET Ferial

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acides aminés

ADME : Absorption, distribution, métabolisation et excrétion

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Al : Aluminium

ASC : Aire sous la courbe

ATP : Adénosine triphosphate

AVK : Anti-vitamines K

BCS : Biopharmaceutics Classification System

BHE : Barrière hémato-encéphalique

Ca²⁺: Calcium

CL: Clairance

C_{max}: Concentration plasmatique maximale

CYP450: Cytochromes P450

EGCG : Gallate d'épigallocatechine

F: La biodisponibilité

HDL: High density lipoprotein

HMG-CoA réductase :
Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

LDL: low density lipoprotein

L-dopa: Lévodopa

L-T4 : Lévothyroxine

Mg²⁺: Magnésium

MP : Maladie de parkinson

NA : Noradrénaline

OATP : Polypeptide transporteur d'anions organiques

PEPT1 : Oligopeptide transporteur

P-gp : P-glycoprotéine

pH : Potentiel hydrogène

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

T : Testostérone

t_{1/2}: Temps de demi-vie

T_{max}: Temps nécessaire pour atteindre la C_{max}

UT : Undécanoate de testostérone

VG : La vidange gastrique

VLDL: Very low density lipoprotein

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments	9
Tableau 2 : Caractéristiques des deux types de fixation protéique	11
Tableau 3 : Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments	13
Tableau 4 : La fraction de médicament éliminée et sa demi-vie.	16
Tableau 5 : Principaux facteurs influençant l'élimination des médicaments.	18
Tableau 6: Les quatre classes de la « Biopharmaceutics Classification System »	21
Tableau 7 : Facteurs liés aux repas susceptible de modifier la vidange gastrique	23
Tableau 8 : Impact des aliments sur l'ionisation, l'élimination rénale, la résorption et la biodisponibilité	28
Tableau 9 : Les aliments contenant des quantités relativement importantes de tyramine. ...	35
Tableau 10 : Principaux composés retrouvés dans une feuille de théier	42
Tableau 11 : Médicaments commercialisés en 2014 contenant du fer.	44
Tableau 12 : Eléments jugés pertinents rentrant dans la composition de 100 g de lait entier UHT	45
Tableau 13 : Interactions importantes entre les médicaments et les jus de fruits	58
Tableau 14 : Répartition des patients questionnés selon la wilaya	66
Tableau 15 : Répartition selon les maladies chroniques des patients	68
Tableau 16 : Répartition selon le type du traitement pris	70
Tableau 17 : Répartition selon les aliments qui interagissent avec les médicaments	73
Tableau 18 : Répartition des professionnels de santé selon la wilaya d'exercice	80
Tableau 19 : Répartition des interactions aliments-médicaments détectées	86
Tableau 20 : Répartition des médicaments nécessitent un intervalle de temps avec le café.	87
Tableau 21 : Répartition des interactions possibles avec le pamplemousse	87
Tableau 22 : Répartition des aliments à éviter avec les suppléments de fer	88
Tableau 23 : Répartition des aliments à ne pas recommander avec les antibiotiques de la famille des tétracyclines et des fluoroquinolones	89
Tableau 24 : Répartition des aliments à éviter avec la lévothyroxine	89
Tableau 25 : Répartition des aliments à éviter avec les bêtabloquants	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différentes voies d'administration des médicaments	5
Figure 2: Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration....	8
Figure 3 : schéma général sur l'absorption par voie orale	9
Figure 4 : Schéma général sur la diffusion tissulaire	12
Figure 5 : Schéma général de la biotransformation hépatique des médicaments	14
Figure 6: schéma général sur les proportions relatives des différentes isoenzymes majeures du CYP450 au niveau du foie	15
Figure 7 : excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.	17
Figure 8 : Répartition des patients questionnés selon le sexe	66
Figure 9 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	67
Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction	67
Figure 11 : Répartition des patients questionnés selon la présence ou non de maladie chronique	68
Figure 12 : Répartition des patients questionnés selon la prise ou non de médicaments	69
Figure 13 : Répartition des patients questionnés selon le suivi ou non d'un régime alimentaire	70
Figure 14 : Répartition selon le régime alimentaire	71
Figure 15 : Répartition selon les boissons les plus consommées	71
Figure 16 : Répartition des patients selon la connaissance de l'effet de l'alimentation sur le médicament	72
Figure 17 : Répartition des patients selon l'effet de l'alimentation sur le médicament	72
Figure 18 : Répartition des patients selon la connaissance des aliments qui interagissent avec les médicaments	73
Figure 19 : Fréquence des patients conseillés par les médecins	74
Figure 20 : Fréquence des patients questionnés par les médecins sur le régime alimentaire	75
Figure 21 : Répartition des patients selon le temps moyen accordé par le médecin pour l'expliquer du traitement	75
Figure 22 : Répartition des patients selon la lecture de la notice	76
Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquentation de la même pharmacie	76
Figure 24 : Répartition selon les critères de choix pour une pharmacie	77

Figure 25 : Fréquence des patients conseillés par les pharmaciens sur le moment de la prise des médicaments	77
Figure 26 : Répartition selon les autres conseils du pharmacien	78
Figure 27 : Répartition des patients selon le temps moyen accordé par le pharmacien pour la dispensation du médicament	79
Figure 28 : Répartition des patients selon la considération des conseils des professionnels de la santé	79
Figure 29 : Répartition des professionnels de santé selon la profession	80
Figure 30 : Répartition des médecins selon la spécialité	81
Figure 31 : Répartition des professionnels de santé selon le mode d'exercice	81
Figure 32 : Répartition des professionnels de santé selon la durée d'exercice	82
Figure 33 : Habitude des professionnels de santé de conseiller les malades sur leur alimentation durant la période de traitement	82
Figure 34 : Répartition selon l'habitude des professionnels de santé à poser des questions sur le régime alimentaire actuel	83
Figure 35 : Répartition des pharmaciens selon le temps moyen accordé pour le conseil et l'expliquer du traitement	83
Figure 36 : Répartition des médecins selon le temps moyen accordé pour le conseil et l'expliquer du traitement	84
Figure 37 : Fréquence de recevoir des patients qui demandent des conseils à propos du traitement	85
Figure 38 : Répartition selon la considération des conseils des professionnels de la santé	85
Figure 39 : Habitude des professionnels de santé à détecter des interactions aliments-médicaments chez les patients	86
Figure 40 : Répartition des aliments à éviter avec les anti-vitamine-k «AVK»	91
Figure 41 : Répartition des aliments à éviter avec la lévodopa	91

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	I
LISTE DES TABLEAUX.....	II
LISTE DES FIGURES.....	III
INTRODUCTION.....	1
PARTIE THÉORIQUE.....	3
CHAPITRE I : DEVENIR DU MÉDICAMENT DANS L'ORGANISME : RAPPELS SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS (SYSTÈME ADME).....	4
1 ABSORPTION.....	5
1.1 Définition de l'absorption.....	5
1.2 Les voies d'administration des médicaments.....	5
1.2.1 La voie entérale.....	5
1.3 Absorption digestive.....	6
1.3.1 La libération.....	6
1.3.2 La résorption.....	6
1.4 Mécanisme de résorption par voie orale.....	6
1.4.1 Résorption par diffusion passive en phase lipidique.....	6
1.4.2 Résorption par diffusion passive en phase aqueuse.....	7
1.4.3 Résorption par diffusion facilitée.....	7
1.4.4 Résorption par transport actif.....	7
1.5 Notion de biodisponibilité.....	8
1.6 Notion de premier passage hépatique.....	8
1.7 Facteurs de variabilité de l'absorption orale.....	9
2 DISTRIBUTION.....	10
2.1 Définition de la distribution.....	10
2.2 Fixation protéique et transport plasmatique.....	10
2.2.1 Les protéines de fixation.....	10
2.2.2 Caractères de la liaison.....	11
2.3 Diffusion tissulaire.....	11
2.4 Le volume de distribution.....	12
2.5 Facteurs influençant la distribution des médicaments.....	13
3 MÉTABOLISME.....	13
3.1 Définition du métabolisme.....	13
3.2 Métabolisme de phase I : réaction de fonctionnalisation.....	14

3.2.1	Induction des CYP450	15
3.2.2	Inhibition des CYP450	15
3.3	<i>Métabolisme de phase II : réaction de conjugaison</i>	16
3.4	<i>Notion de demi-vie plasmatique</i>	16
4	ELIMINATION	16
4.1	<i>Principales voies d'élimination</i>	17
4.1.1	L'élimination rénale	17
4.1.1.1	La filtration glomérulaire	17
4.1.1.2	La sécrétion tubulaire active	17
4.1.1.3	La réabsorption tubulaire	17
4.1.2	L'élimination biliaire	17
4.2	<i>Notion de clairance</i>	18
4.3	<i>Facteurs influençant le métabolisme et l'élimination du médicament</i>	18

CHAPITRE II : MÉCANISMES D'INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES ALIMENTS-MÉDICAMENTS.....19

1	LES TYPES D'INTERACTION ALIMENTS-MÉDICAMENTS	20
2	PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES MÉDICAMENTS	20
3	MODIFICATION DE L'ABSORPTION	21
3.1	<i>Effet sur la complexation des médicaments</i>	22
3.2	<i>Effets sur la motilité gastro-intestinale</i>	22
3.3	<i>Effets sur la sécrétion de sels biliaires</i>	23
3.4	<i>Effets sur le pH gastrique</i>	24
3.5	<i>Effet sur la flore intestinale</i>	24
4	MODIFICATION DE LA DISTRIBUTION	25
4.1	<i>Influence sur la fixation protéique</i>	25
4.2	<i>Effet sur les transporteurs d'absorption et d'efflux</i>	25
4.2.1	Polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)	25
4.2.2	Oligopeptide transporteur (PEPT1)	26
4.2.3	P-glycoprotéine (P-gp)	26
5	MODIFICATION DE LA MÉTABOLISATION	26
6	MODIFICATION DE L'EXCRÉTION RÉNALE	27
6.1	<i>Influence sur la clairance rénale</i>	27
6.2	<i>Influence sur le pH urinaire</i>	27

CHAPITRE III : PARTICULARITÉS DE CERTAINES ASSOCIATIONS ALIMENTS-MÉDICAMENTS.....29

I.	INFLUENCE DE LA NATURE DES ALIMENTS	30
----	---	----

1	ALIMENTS RICHES EN GRAISSES	30
2	ALIMENTS RICHES EN GLUCIDES	31
3	ALIMENTS RICHES EN PROTÉINES	31
4	ALIMENTS RICHES EN ACIDES AMINÉS	31
	4.1. <i>Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – lévodopa</i>	32
5	ALIMENTS RICHES EN TYRAMINES	33
	5.1. <i>Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – IMAO</i>	34
	5.2. <i>Produits contenant de la tyramine</i>	35
6	ALIMENTS RICHES EN FIBRES	36
	6.1. <i>Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévothyroxine</i>	36
	6.2. <i>Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévodopa</i>	37
	6.2.1. <i>Cas de l'interaction fèves – lévodopa</i>	37
7	ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K	38
	7.1. <i>Cas de l'interaction aliments riches en vitamine K – Warfarine</i>	39
8	SUPLÉMENTS À BASE DE PLANTES	39
II.	INFLUENCE DES LIQUIDES	40
1	INTERACTIONS AVEC LE CAFÉ	40
	1.1. <i>Interactions liées à la caféine</i>	40
	1.1.1. <i>Interactions pharmacocinétiques liées au CYP1A2</i>	40
	1.2. <i>Autres interactions café – médicaments</i>	41
2	INTERACTIONS AVEC LE THÉ	42
	2.1. <i>Interactions liées aux tanins</i>	43
	2.1.1. <i>Cas de l'interaction thé – fer</i>	43
	2.1.2. <i>Autres interactions thé – médicaments envisageables impliquant les tanins</i>	44
	2.2. <i>Interactions liées aux catéchines</i>	44
	2.2.1. <i>Cas de l'interaction thé – médicaments hépatotoxiques</i>	45
3	INTERACTIONS AVEC LE LAIT	45
	3.1. <i>Interactions liées à sa teneur en calcium</i>	46
	3.1.1. <i>Cas de l'interaction aliments riches en calcium – tétracyclines</i>	46
	3.1.2. <i>Cas de l'interaction aliments riches en calcium – quinolones</i>	47
	3.1.3. <i>Cas de l'interaction aliments riches en calcium – bisphosphonates</i>	48
	3.1.4. <i>Cas de l'interaction aliments riches en calcium – aténolol / sotalol</i>	49
	3.1.5. <i>Cas de l'interaction aliments riches en calcium – estramustine</i>	50
	3.2. <i>Interactions liées à la xanthine oxydase</i>	50
	3.3. <i>Interactions liées à sa teneur en lipides</i>	51
4	INTERACTIONS AVEC L'ALCOOL	52
	4.1. <i>Modification de la pharmacocinétique des médicaments</i>	52

4.1.1.	Au niveau de l'absorption	52
4.1.2.	Au niveau de la distribution	52
4.1.3.	Au niveau du métabolisme	52
4.1.4.	Au niveau de l'élimination	53
4.2.	<i>Modification de la pharmacocinétique de l'alcool par les médicaments</i>	53
4.3.	<i>Interactions potentiellement avec l'alcool</i>	54
4.3.1.	Médicaments hépatotoxiques	54
4.3.2.	Inducteurs enzymatiques	54
4.3.3.	Interactions diverses	54
5	INTERACTIONS AVEC LES JUS DE FRUITS	55
5.1.	<i>Interaction avec le jus de pomme</i>	55
5.2.	<i>Interaction avec le jus de pamplemousse</i>	56
5.3.	<i>Interaction avec le jus de raisin</i>	58
CHAPITRE IV : RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ		59
1	RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	60
1.1.	<i>Rôle du pharmacien</i>	60
1.2.	<i>Rôle du médecin</i>	60
PARTIE PRATIQUE		62
1	OBJECTIF DE L'ÉTUDE	63
2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES	63
2.1.	<i>Type et population d'étude</i>	63
2.2.	<i>Recueil des données</i>	64
2.2.1	Enquête auprès des patients	64
2.2.2	Enquête auprès des pharmaciens et des médecins	64
2.3.	<i>Saisie et analyse des données</i>	65
3.	RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION	66
3.1.	<i>Résultats de l'enquête auprès des patients</i>	66
3.1.1.	Description de la population générale	66
3.1.2.	Etat de santé et habitudes alimentaires de la population générale	68
3.1.3.	Les connaissances des patients concernant les interactions aliments-médicaments	72
3.2.	<i>Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens et des médecins</i>	80
3.2.1.	Description de la population des professionnels de santé	80
3.2.2.	L'évaluation des conseils des professionnels de santé	82
3.2.3.	Les connaissances des professionnels de santé concernant les interactions aliments-médicaments	86
4.	DISCUSSION	92

4.1. <i>Discussion des résultats du questionnaire destiné aux patients</i>	92
4.2. <i>Discussion des résultats du questionnaire destiné aux professionnels de santé</i>	96
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	103
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	X
ANNEXES	XV
RÉSUMÉ	XXIV

Introduction

Lors de la prescription et la dispensation d'un médicament, le pharmacien et le médecin sont amenés à indiquer au patient à quel moment il doit prendre ces médicaments à l'égard des repas. Ainsi, des termes comme « à jeun », « en dehors des repas », « avant, pendant, ou après le repas » sont nettement utilisés au niveau des officines.

En plus de répondre à des questions fréquemment posées par les patients, ces précisions sur le moment de prise du médicament par rapport aux repas font partie du conseil pharmaceutique [1].

Selon Art. 179 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé, le pharmacien ne peut dispenser des produits pharmaceutiques que sur prescription médicale. Toutefois, il peut dispenser, sans prescription médicale, certains produits dont la liste est fixée par le ministre chargé de la santé. Il assure des services liés à la santé et participe à l'information, au conseil, au suivi et à l'éducation thérapeutique pour la santé des usagers, notamment, en décourageant l'automédication et en suscitant l'utilisation des médicaments génériques [2].

Le médicament passe par plusieurs étapes pour atteindre son site d'action, ces étapes regroupent l'Absorption de la molécule, la Distribution dans l'organisme, le Métabolisme par le foie principalement et l'Élimination essentiellement par les reins (ADME). L'administration d'un médicament avec certains aliments peut être à l'origine d'interactions pharmacocinétiques qui se traduisent par une modification du devenir du médicament dans l'organisme.

Malgré l'évolution des pratiques et des connaissances médicales, lorsqu'on parle d'interaction à propos d'un médicament, l'interaction médicamenteuse est la première des choses à laquelle nous pensons, mais il existe aussi des interactions aliments-médicaments (IAM). Cependant, il serait dommage que l'efficacité d'un traitement soit compromise uniquement à cause d'une IAM inconnue et évitable. De même, notre alimentation est variée, la probabilité qu'un aliment affecte un médicament est relativement importante.

La gestion de ces interactions semble un moyen pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des malades. De ce fait, l'identification de ces IAM et la compréhension de leur mécanisme d'action paraissent nécessaires [1].

Ceci dit, et avec si peu de visibilité en termes de IAM, il n'est que naturel de se poser les questions suivantes :

- Est-ce que réellement les professionnels de santé sont au courant de ces interactions et leurs risques sur les malades ?
- Quel est le degré d'implication des pharmaciens et des médecins en termes de conseils sur ces IAM ?
- Est-ce que les patients sont au courant et suffisamment informés sur ces interactions ?

Pour mettre en accents ce sujet, notre travail est organisé en deux parties :

La première partie correspond à la partie théorique qui comporte trois chapitres. En premier lieu, un rappel de notions de pharmacocinétique. Par la suite, on retrouve dans le deuxième chapitre, les différents mécanismes d'interactions.

Le troisième chapitre portera sur les interactions aliments-médicaments, l'intérêt de ce chapitre est de se concentrer sur les IAM les plus significatives sur le plan clinique, en fonction de l'alimentation, nous avons tenté de comprendre les mécanismes menant aux IAM.

Pour finir, une deuxième partie sera consacré à une enquête auprès de professionnels de santé et des patients pour estimer la connaissance de notre population à propos des interactions aliments - médicaments.

L'enquête a été faite sous forme de deux questionnaires, le premier est destiné à la population générale pour évaluer leurs notions à propos des IAM et un deuxième est destiné aux pharmaciens et médecins pour apprécier leurs connaissances à ce sujet et la qualité des conseils donner aux patients.

Partie Théorique

CHAPITRE I :
Devenir du médicament dans l'organisme :
Rappels sur la pharmacocinétique des
médicaments
(Système ADME)

1 Absorption

1.1 Définition de l'absorption

L'absorption est l'ensemble des phénomènes impliqués dans le transfert du principe actif d'un médicament à partir du site d'administration vers la circulation sanguine. Cette étape de la pharmacocinétique peut être une source d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments, en particulier par le biais d'interactions médicamenteuses importantes [3].

1.2 Les voies d'administration des médicaments

Un médicament atteint son site d'action (sauf lorsqu'il est appliqué par voie topique), il doit d'abord être résorbé. Pour y parvenir, il peut emprunter deux voies principales : la voie parentérale et la voie entérale.

Il y a d'autres voies d'administration comme la voie sublinguale, rectale et cutanée[4].

1.2.1 La voie entérale

De nombreux médicaments sont pris par voie orale, notamment les liquides, les gélules, les comprimés. La voie orale est la plus couramment utilisée, car elle est la plus pratique, la plus sûre et la moins coûteuse. Cependant, elle présente des limites dans la façon dont le médicament traverse le tube digestif. Pour les médicaments administrés par voie per os, la phase d'absorption peut commencer au niveau de la bouche ou de l'estomac. Néanmoins, la plupart des médicaments sont généralement absorbés au niveau de l'intestin grêle [4].

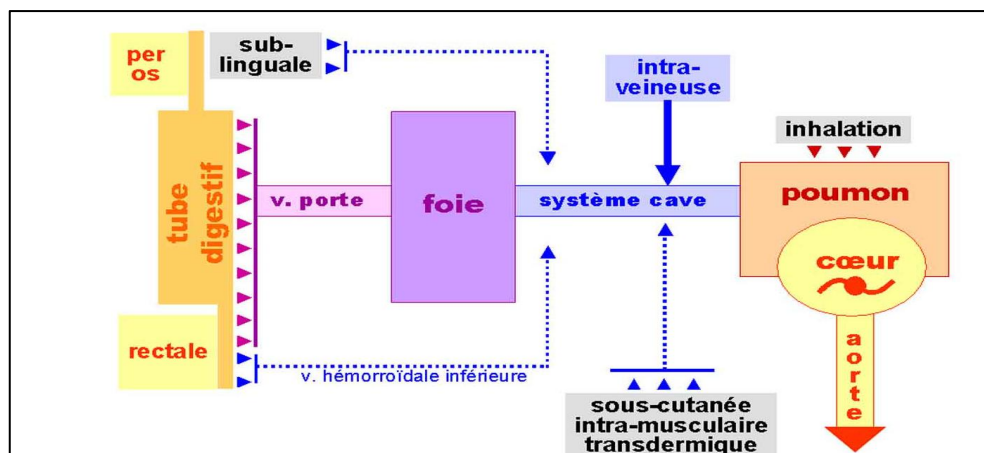


Figure 1 : Différentes voies d'administration des médicaments [3].

Source :Pharmacocinétique, étapes du devenir du médicament – Pharmacomedicale.

1.3 Absorption digestive

Les médicaments doivent d'abord être mis en solution pour traverser les membranes cellulaires, en particulier pour les médicaments par voie per os. Par conséquent, le mécanisme d'absorption comporte deux étapes :

- Une étape de libération ou dissolution
- Une étape de résorption

Ces deux étapes sont d'égale importance l'une pour l'autre, car elles peuvent constituer des facteurs limitant la vitesse et la quantité de médicament qui atteindra la circulation générale après administration [3].

1.3.1 La libération

La forme solide de la molécule comme un comprimé ou une gélule se désagrège et se dissout sous une forme résorbable par l'organisme, le principe actif ne doit pas être détruit par l'acidité des sécrétions gastriques ou par les enzymes de la lumière intestinale. La durée de libération du principe actif, le lieu et la vitesse d'absorption peuvent alors être contrôlés en choisissant le mode de fabrication et la forme galénique appropriée.

- Les formes à libération prolongée permettent une diffusion progressive et une résorption tout au long du tractus digestif.
- Les formes à libération retardée protègent les substances détruites en milieu acide, comme les comprimés entourés de pellicules gastro-résistantes, résistants à la désintégration par les sucs gastriques. La libération est déplacée, non pas prolongée, et la résorption se fera au niveau intestinal [3].

1.3.2 La résorption

Corresponds au passage du médicament dans la circulation systémique à partir du site d'administration. Les médicaments traversent l'épithélium du tube digestif principalement par diffusion passive secondairement par diffusion facilitée ou bien par transport actif.

La résorption n'intervient qu'après la libération et la mise en solution obtenue [5].

1.4 Mécanisme de résorption par voie orale

1.4.1 Résorption par diffusion passive en phase lipidique

La plupart des médicaments traversent la membrane cellulaire par diffusion passive à travers la partie lipidique de la membrane. Ce processus ne consomme pas d'énergie puisqu'il suit le sens du gradient de concentration (du milieu le plus concentré au milieu le

moins concentré), il n'est ni saturable ni spécifique à un médicament donc pas de phénomène de compétition. Cette diffusion dépend de la masse molaire du médicament, Les molécules de petite taille traversent les membranes plus rapidement que les molécules de grande taille (>1000 Da).

Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent fortement son aptitude à traverser les membranes biologiques, deux facteurs sont importants :

- La liposolubilité : En raison de la nature lipoprotéique des membranes cellulaires, la diffusion passive se produit que pour les molécules liposolubles. Cependant, un certain degré de l'hydrosolubilité doit être préservé pour assurer la dissolution du médicament dans la phase aqueuse intracellulaire.
- Le degré d'ionisation : Les médicaments sont généralement faiblement acides ou faiblement basiques. Ils peuvent alors s'ioniser en fonction du pH du milieu.
 - Un médicament acide faible, en milieu acide dans l'estomac, sera faiblement ionisé. Cet état de faible ou de non-ionisation permet une bonne réabsorption aux niveaux gastrique et duodéal.
 - Un médicament base faible sera ionisé en milieu gastrique et peu ionisé en milieu intestinal, donc il sera résorbé au niveau de l'iléon ou le jéjunum.

En pratique, l'intestin est le site de résorption privilégié. Ainsi il possède une grande surface d'échange (villosités intestinales), même si la concentration du médicament faiblement acide sous forme non ionisée est réduite [3, 5].

1.4.2 Résorption par diffusion passive en phase aqueuse

Elle est possible à travers les pores aqueux des membranes, pour les petites molécules hydrosolubles ionisées comme les électrolytes [5].

1.4.3 Résorption par diffusion facilitée

C'est un processus passif ne dépensant pas d'énergie, mais nécessite un « transporteur membranaire ». Il est saturable et susceptible de phénomènes de compétition [5].

1.4.4 Résorption par transport actif

Ce mécanisme permet la résorption de certains médicaments à travers la membrane gastro-intestinale contre un gradient de concentration (c'est-à-dire passage vers le milieu le plus concentré), nécessitant un transporteur et de l'énergie. Ce mécanisme est spécifique, saturable et des phénomènes de compétition surviennent. Ce processus peut être inhibé ou

induit par d'autres médicaments ou bien par des aliments, cela va modifier la quantité des médicaments absorbée. Par exemple la lévodopa, dont la résorption est réduite en entrant en compétition avec certains acides aminés de l'alimentation [5].

1.5 Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité (F) d'un médicament est la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. La biodisponibilité est directement liée à l'intensité de la résorption du médicament. Cependant, dans le cas des médicaments oraux, il ne s'agit pas d'une simple mesure de la résorption digestive. En effet, la quantité du médicament atteignant la circulation systémique dépendra de la dose administrée et de la forme galénique, mais aussi de la dégradation dans la lumière intestinale et de l'effet de premier passage intestinal et hépatique. La biodisponibilité est de 100 % (F=1) pour un médicament administré par voie intraveineuse.

Il est important de connaître la biodisponibilité, en particulier pour les formes galéniques administrées par voie per os. Ainsi, un même principe actif présenté sous forme de goutte ou de comprimé ne présentera pas forcément la même biodisponibilité [5, 6].

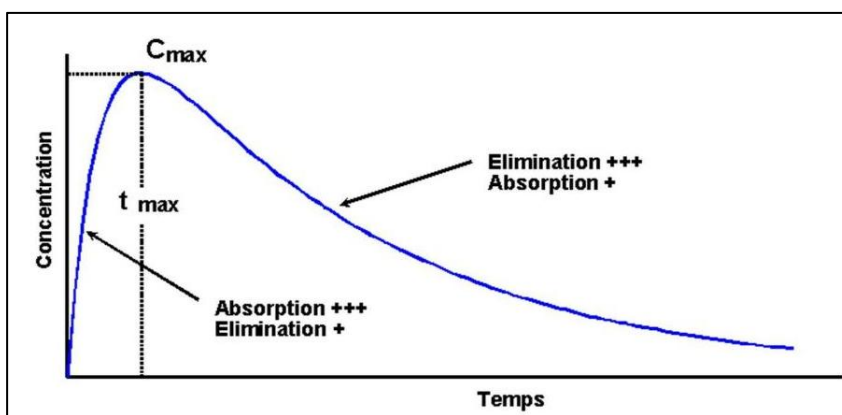


Figure 2: Evolution des concentrations sanguines du médicament après administration [7].

Source :Pharmacocinétique - paramètres pharmacocinétiques – Pharmacomedicale.

1.6 Notion de premier passage hépatique

Une fois absorbé, le principe actif est transporté par le sang veineux jusqu'au foie. De là, il se retrouve dans la veine hépatique, il sera alors autorisé à atteindre la circulation générale et le reste du corps. Au cours de ce processus, au niveau du foie, une partie du médicament peut être transformée en métabolites par les enzymes hépatiques. Là encore, la fraction de médicament biotransformée peut être suffisamment importante pour réduire la fraction

absorbée. Ce phénomène présystémique est connu sous le nom d'effet de premier passage hépatique.

Avant d'atteindre le foie, et au niveau des entérocytes, le médicament peut subir un effet de premier passage (EPP) intestinal [1, 3].

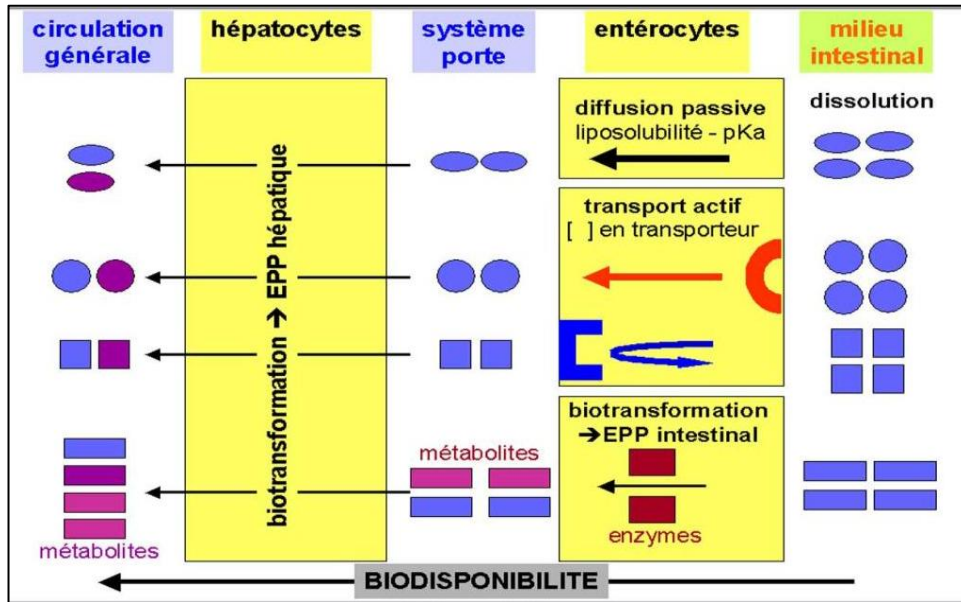


Figure 3 : schéma général sur l'absorption par voie orale [3].

Source :Pharmacocinétique - étapes du devenir du médicament – Pharmacomedicale.

1.7 Facteurs de variabilité de l'absorption orale

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'étape d'absorption des médicaments. Ils sont illustrés dans ce tableau :

Tableau 1 : Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments [1].

Facteurs propres à la molécule (propriétés physico-chimiques)	Facteurs liés à la galénique du médicament
<ul style="list-style-type: none"> - Son hydrosolubilité - Sa taille et son poids moléculaire - Sa liposolubilité (coefficient de partage) - degré d'ionisation (constante d'ionisation, pKa) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sa vitesse de libération - Sa vitesse de dissolution - Lieu de résorption
Facteurs liés au patient	
<ul style="list-style-type: none"> - L'âge et les pathologies associées du patient - Le pH gastrique et intestinal - La motilité gastro- intestinale - La surface du site de résorption 	<ul style="list-style-type: none"> - Les flux sanguins splanchnique et hépatique - EPP intestinal et hépatique - interactions médicamenteuses - La présence d'aliments dans le tube digestif

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017

2 Distribution

2.1 Définition de la distribution

La distribution est l'étape correspondante à la diffusion du médicament au niveau plasmatique et tissulaire de l'organisme. Ce n'est que lorsque le médicament pénètre dans le système circulatoire qu'il peut être distribué dans le corps. La pénétration tissulaire du médicament est essentielle pour son effet.

Dans le plasma, le médicament se trouve sous deux formes :

- Forme liée aux protéines plasmatiques.
- Forme libre [3, 5].

2.2 Fixation protéique et transport plasmatique

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par le plasma, les globules rouges et les protéines circulantes sont susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. C'est ce que l'on appelle la fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est saturable et réversible. Il peut exister également des phénomènes de compétition et de déplacement entre une substance naturelle du corps et un médicament ou bien entre deux médicaments. La substance médicamenteuse injectée en intraveineux ou résorbée se retrouve en contact avec les protéines aptes à fixer des substances exogènes comme le médicament.

La substance médicamenteuse se retrouve alors sous deux formes :

- Forme liée aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. La fraction liée aux protéines est inactive, non diffusible et constitue une réserve de principe actif qui est progressivement libéré.
- Forme libre, diffusible, capable d'exercer son action pharmacologique [3, 5].

2.2.1 Les protéines de fixation

- L'albumine est la plus abondante et présente de nombreux sites pouvant interagir avec des substances médicamenteuses.
- L'alpha1-glycoprotéine est la plus petite en taille et est très riche en glucides.
- Les lipoprotéines sont de grande taille et contiennent des quantités variables de lipides expliquant leur classification, on distingue alors les HDL (high densitylipoprotein), les LDL (lowdensitylipoprotein) et les VLDL (verylowdensitylipoprotein).

- les globulines sont un groupe important de protéines susceptibles de fixer les médicaments, on distingue en fonction de leur masse molaire, les alpha-, bêta- et gammaglobulines [3].

2.2.2 Caractères de la liaison

La liaison peut être de nature ionique ou non ionique, selon la structure du médicament. Elle est réversible, à l'équilibre, la concentration du médicament dans le liquide interstitiel est égale à la concentration de sa forme libre dans l'eau plasmatique. Il existe donc un équilibre entre la forme libre du médicament et la forme liée aux protéines. Une fois qu'une fraction de médicament sous forme libre quitte la circulation générale (diffusion tissulaire ou élimination), une fraction équivalente se libère du complexe protéine-médicament.

La proportion de médicaments liés varie en fonction de la concentration en médicaments et en protéine du milieu, de la constante d'affinité et du nombre maximal de sites de liaison aux protéines. Les capacités de fixation des protéines sont limitées, et lorsque celles-ci sont saturées, tout nouveau médicament apporté restera sous forme libre pourra provoquer une intoxication [8].

Tableau 2 : Caractéristiques des deux types de fixation protéique [6].

	Type 1	Type 2
Nature du médicament	acidefaible	base faible et substance non ionisable
Ionisation au pH plasmatique	Oui	oui/non selon nature du médicament
Protéinesfixatrices	Albumine	albumine, lipoprotéines, globulines
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites sur albumine	Petit	Grand
Possibilité de saturation	Oui	Non
Risqued'interactions	Oui	Improbable

Source:M. VAUBOURDOLLE, *MEDICAMENTS*, Tome 6. Le Moniteur internat. Rueil-Malmaison : groupe liaison SA, 1996.

2.3 Diffusion tissulaire

La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus, passant ainsi du compartiment plasmatique (central) vers le compartiment tissulaire (périphérique), après avoir traversé les membranes tissulaires par les mêmes mécanismes que ceux qui ont été décrits pour la résorption.

Cette diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré certains

tissus sont richement vascularisés (comme le cœur, le cerveau, le foie, les poumons et les reins) tandis que d'autres le sont beaucoup moins (comme les os, les dents, et les phanères) et sont difficiles à atteindre par les médicaments. Après diffusion tissulaire, le médicament est susceptible de se lier à ses récepteurs spécifiques exerçant ainsi son action pharmacologique, il peut aussi y être stocké (notamment dans les tissus de nature lipidique) ou être transformé par des mécanismes enzymatiques (biotransformation) [5].

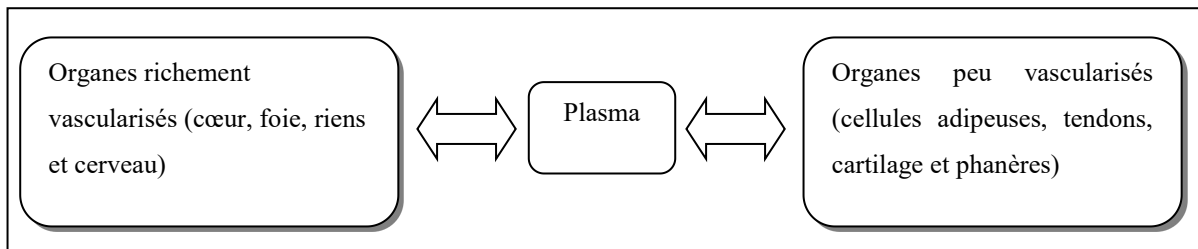


Figure 4 : Schéma général sur la diffusion tissulaire[8].

Source : P. LECHAT *et al*, *pharmacologie médicale*, 5e éd. In Abrégés. Paris : MASSON, 1990.

2.4 Le volume de distribution

Le volume de distribution est un volume théorique exprimé en litres qui reflète la distribution d'un médicament dans l'organisme, en particulier dans les tissus et organes où il exerce son effet pharmacologique. Il relie la quantité de médicament dans l'organisme à sa concentration dans le sang ou le plasma.

Face à une forte liaison tissulaire, la concentration plasmatique est faible et le volume de distribution sera important. Face à une faible fixation tissulaire, la concentration plasmatique est élevée et le volume de distribution sera faible.

Ainsi, à l'état d'équilibre, le sang est considéré comme le reflet de ce qui se passe dans l'organisme, même si les concentrations sont souvent différentes selon les tissus [3, 9].

2.5 Facteurs influençant la distribution des médicaments

Tableau 3 : Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments [1].

Facteurs propres à la molécule	Facteurs liés au tissu et organisme
<ul style="list-style-type: none">• son poids moléculaire• Son état d'ionisation• Son hydrosolubilité et sa lipophilie• Son affinité pour le tissu• Sa concentration sous forme libre• Sa liaison aux protéines plasmatiques	<ul style="list-style-type: none">• Le flux sanguin l'irriguant• La structure des capillaires• Sa composition (hydrophile ou lipophile)• La présence de transporteur• La présence d'une barrière à franchir

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017.

3 Métabolisme

3.1 Définition du métabolisme

Le métabolisme est effectué par des processus enzymatiques. Le foie, en raison de sa vascularisation et de l'abondance d'enzymes microsomales, joue un rôle majeur, bien que d'autres organes ou tissus comme le tube digestif, les poumons et les reins contribuent également au métabolisme des médicaments dans une moindre mesure. Les médicaments métabolisés aboutissent à des composés plus polaires et plus hydrosolubles appelés métabolites. En effet, les molécules lipophiles traversent les membranes lors de l'absorption et la distribution, contrairement à l'élimination par voie rénale, leur liposolubilité ne permet pas leur élimination sous forme inchangée. Elles seront alors soit excrétées directement par voie biliaire, soit biotransformées avant excrétion rénale ou biliaire. En général, les biotransformations sont des réactions de défense et de détoxification de l'organisme qui aboutissent à des métabolites moins toxiques et inactifs ne présentant généralement pas d'effets pharmacologiques. Pour certains médicaments appelés prodrogue, le métabolisme produit un métabolite actif.

On distingue, dans l'étape de métabolisme, les réactions de phase I (de fonctionnalisation) et les réactions de phase II (de conjugaison) [3, 5].

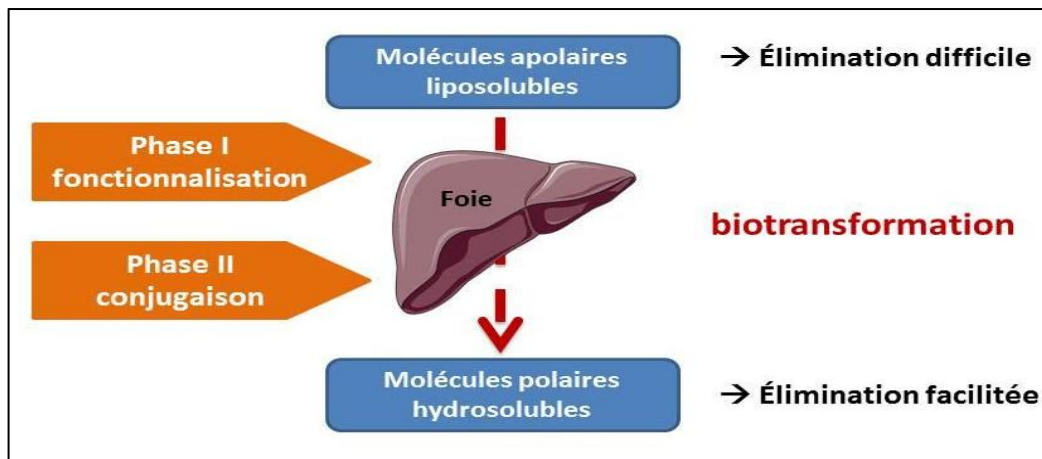


Figure 5 : Schéma général de la biotransformation hépatique des médicaments [3].

Source :Pharmacocinétique - étapes du devenir du médicament – Pharmacomedicale.

3.2 Métabolisme de phase I : réaction de fonctionnalisation

Le métabolisme hépatique dans les réactions de phase I est dû à des réactions de fonctionnalisation, comptent l'ajout ou l'exposition de groupes fonctionnels (par exemple -OH, -NH₃, -SH) par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Les réactions d'oxydation sont les plus fréquentes. Elles sont catalysées par une classe importante d'enzymes microsomales appelées les cytochromes P450 (CYP450). Ces enzymes sont présentes dans plusieurs tissus, mais localisés majoritairement au niveau hépatique et intestinal.

Les CYP450 constituent une superfamille d'enzyme. Ce sont des hémoprotéines qui diffèrent par leur séquence d'acides aminés. Chacune est désignée par le terme CYP suivi de chiffres et d'une lettre bien précise. Répartis en trois principales familles responsables du métabolisme des médicaments (CYP1, CYP2, CYP3), puis en sous-familles (CYP1A, CYP2D, etc.) et en isoenzymes (CYP3A4, CYP2D6, etc.). Parmi les cytochromes P450 les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments, on retrouve par ordre décroissant le CYP3A4 (impliqué dans le métabolisme de près de 50% des médicaments), puis 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1.

Ces CYP450 sont spécifiques saturables et présentent des phénomènes de compétitions vu qu'une seule isoenzyme peut métaboliser plusieurs substrats [3].

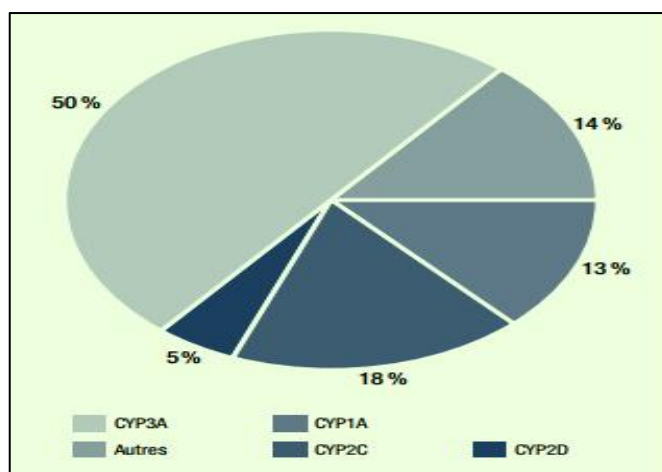


Figure 6: schéma général sur les proportions relatives des différentes isoenzymes majeures du CYP450 au niveau du foie [10].

Source : Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique-Le médecin du Québec. 2002

L'activité enzymatique des CYP450 peut être modifiée par soit un inducteur ou bien par un inhibiteur enzymatique.

3.2.1 Induction des CYP450

Une induction des cytochromes P450 engendre une accélération du métabolisme des médicaments. Cela en augmentant la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou de plusieurs formes des CYP qui se traduit par :

- Une moins efficacité si le métabolite est inactif.
- Une efficacité ou toxicité accrue si le métabolite est actif.

L'induction est un phénomène lent non immédiat puisqu'il implique une expression accrue des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes. L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement avec l'inducteur. À l'arrêt du traitement inducteur, l'effet persiste quelques jours, car il faut du temps pour restaurer l'activité enzymatique basale. Parmi les substances inductrices du CYP450 on peut citer : la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine et la carbamazépine [3].

3.2.2 Inhibition des CYP450

Une inhibition des cytochromes P450 entraînera une diminution du métabolisme des médicaments et soit par :

- Une augmentation de l'effet pharmacologique, des effets indésirables, voire la toxicité du médicament (pour les molécules directement actives).
- Une efficacité réduite (pour les prodrogues).

L'inhibition est un phénomène rapide, avec blocage direct de l'enzyme, dont les effets sont généralement observés en moins de 24 h. On peut citer comme substances inhibitrices du CYP450 certains antibiotiques comme la ciprofloxacine, l'érythromycine, des antidépresseurs comme la fluvoxamine, des antifongiques avec notamment le kétoconazole et le miconazole. Certaines substances, d'origine alimentaire, peuvent tout aussi bien modifier le métabolisme des médicaments. Par exemple, un composant du jus de pamplemousse inhibe la CYP3A4 [3].

3.3 Métabolisme de phase II : réaction de conjugaison

Les médicaments ou métabolites de phase I qui ne sont pas suffisamment polaires pour pouvoir être excrétés rapidement par le rein, sont conjugués dans le foie avec des composés endogènes (comme acide glucuronique, glutathion, sulfate ou l'acétyle). La conjugaison conduit à des métabolites moins actifs que le médicament, plus polaires et hydrosolubles, ainsi, facilement éliminées par la voie rénale [6, 11].

3.4 Notion de demi-vie plasmatique

Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament après son administration, diminue de moitié. La demi-vie ($t_{1/2}$) est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments. La fraction de médicament éliminée en fonction du temps dépend donc de sa demi-vie et l'on considère que la quasi-totalité du médicament est éliminée au bout de 5 demi-vies [7].

Tableau 4 : La fraction de médicament éliminée et sa demi-vie [7].

Nombre de demi-vies	1	2	3	4	5
Fraction éliminée (% dose administrée)	50	75	87	94	97

Source : Pharmacocinétique - paramètres pharmacocinétiques – Pharmacomedicale.

4 Elimination

Les médicaments et leurs métabolites sont éliminés ou excrétés par plusieurs voies, dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire, la voie pulmonaire, la voie salivaire et la voie lactée dans le lait maternel [5].

4.1 Principales voies d'élimination

4.1.1 L'élimination rénale

L'élimination des médicaments et des métabolites par le rein est la résultante de trois phénomènes complexes au niveau de l'unité fonctionnelle du rein, appelé néphron [5].

4.1.1.1 La filtration glomérulaire

le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer tous les composés d'un poids moléculaire inférieur à 60 000 Dalton, ce qui est le cas de tous les médicaments, à l'exception des médicaments liés aux protéines plasmatiques [5].

4.1.1.2 La sécrétion tubulaire active

C'est un processus de transport actif consommant de l'énergie, situé au niveau de tube contourné proximal. Il permet le passage de la forme ionisée des médicaments (acides et bases organiques faibles) de la corticale vers le tube contourné [5].

4.1.1.3 La réabsorption tubulaire

Les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale, par diffusion passive au niveau du tube distal pour la fraction non ionique ou liposoluble ou bien par transport actif au niveau du tube proximal [5].

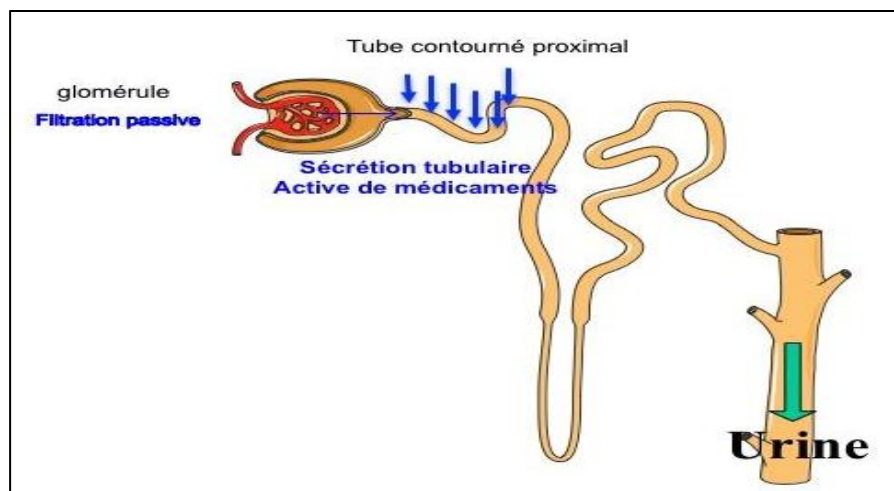


Figure 7 : excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active[3].

Source : Pharmacocinétique - étapes du devenir du médicament – Pharmacomedicale.

4.1.2 L'élimination biliaire

Après passage hépatique, la fraction non métabolisée du médicament peut retourner dans la circulation générale ou être excrétée par la bile. Dans ce dernier cas, il peut y avoir un

cycle entéro-hépatique : le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin où il peut à nouveau être absorbé, retourne dans le sang et revient au foie. La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (certains médicaments ont une élimination biliaire prédominante) mais qui peut devenir prépondérante si la voie principale d'élimination (rénale) est défaillante [5].

4.2 Notion de clairance

La clairance plasmatique totale (CL) représente le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps. Elle est la résultante des différents processus d'élimination impliquant plusieurs organes comme les reins et le foie. La clairance plasmatique totale est la somme des clairances de chaque organe. La mesure de la CL rénale d'une substance permet d'évaluer la valeur fonctionnelle de différents éléments dans le rein. Certaines substances dites ultrafiltrées sont plus spécifiquement éliminées par le glomérule, tandis que d'autres sont éliminées par les tubules rénaux [12].

4.3 Facteurs influençant le métabolisme et l'élimination du médicament

Tableau 5 : Principaux facteurs influençant l'élimination des médicaments [1].

Facteurs propres à la molécule	Facteurs liés à l'étape de métabolisation	Facteurs liés à l'étape d'excrétion
<ul style="list-style-type: none"> • Sa taille et son poids moléculaire • Son état d'ionisation • Son hydrosolubilité • Sa lipophilie • Sa concentration sous forme libre 	<ul style="list-style-type: none"> • Le flux sanguin hépatique • Une pathologie hépatique • l'activité des enzymes microsomaux • L'état nutritionnel du patient • les variations individuelles et génétiques • L'induction ou l'inhibition des enzymes du métabolisme • interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> • Le débit urinaire • Le pH urinaire • Une pathologie hépatique ou rénale • La présence d'un cycle entéro-hépatique • Des phénomènes de compétitions

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017

CHAPITRE II :
Mécanismes d'interactions
pharmacocinétiques aliments-médicaments

1 Les types d'interaction aliments-médicaments

Quatre types d'IAM sont généralement reconnus selon certains mécanismes spécifiques

- **Type 1 « bio-inactivation ex vivo »** : le médicament est rendu inactif par l'alimentation en raison de leurs propriétés physico-chimiques et de réactions chimiques locales intra-intestinales (hydrolyse, oxydation, neutralisation, précipitation, complexation et chélation). Ce type d'IAM comprend des modifications de l'ionisation des médicaments dues aux réponses physiologiques induites par les aliments, en particulier la sécrétion d'acide gastrique.
- **Type 2** : Ce sont des IAM qui affectent l'absorption intestinale par au moins l'un des mécanismes suivants : modification du pH gastrique, du temps de transit intestinal, de la dissolution du médicament, ou en induisant ou en inhibant les enzymes métaboliques intestinales ou les transporteurs intestinaux. L'exemple le mieux étudié est celui des jus de pamplemousse.
- **Type 3** : IL s'agit d'IAM qui altère l'effet pharmacologique du médicament une fois qu'il atteint la circulation systémique. Exemple le mieux connu, c'est celui des interactions aliments et anticoagulants oraux.
- **Type 4** : IAM peuvent affecter l'élimination biliaire (cycle entéro-hépatique) ou rénale des médicaments [13].

2 Propriétés physico-chimiques des médicaments

La sensibilité des médicaments aux influences alimentaires dépend en grande partie de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs formes galéniques.

L'absorption du médicament en présence de l'alimentation sera donc déterminée par les propriétés physicochimiques propres du médicament, mais aussi par l'impact de l'alimentation sur l'un des paramètres déterminant l'absorption.

La dissolution dans le tube digestif et la capacité à traverser les membranes gastro-intestinales d'un médicament sont respectivement fonctions du degré d'ionisation et de la polarité de la substance active. La connaissance du degré de solubilité et de perméabilité d'un médicament peut prédire son interaction avec les aliments.

Ainsi, on distingue quatre types de médicaments, selon le système de classification Biopharmaceutics Classification System (BCS) qui classe les médicaments selon leurs niveaux de solubilité et perméabilité.

Classe I : haute solubilité et haute perméabilité.

Classe II : faible solubilité et haute perméabilité.

Classe III : haute solubilité et faible perméabilité.

Classe IV : faible solubilité et faible perméabilité [14, 15].

Tableau 6: Les quatre classes de la « Biopharmaceutics Classification System » [14, 15].

<p>Classe I : haute solubilité et haute perméabilité.</p> <p>(paracétamol, AINS, vérapamil, valproate) -dissolution rapide, résorption facile -Il s'agit de petites molécules hydrophiles ionisables, de certains acides ou bases faibles. - Ils sont les moins affectés par la prise alimentaire. -Le rythme de la vidange gastrique détermine la vitesse d'absorption.</p>	<p>Classe II : faible solubilité et haute perméabilité.</p> <p>(Ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine) - des substances apolaires non ionisables. -peu solubles, leur faible fraction solubilisée est facilement résorbable. -Le facteur limitant est la solubilité. -Des repas riches en graisses pourraient favoriser l'absorption en ralentissant la vidange et stimulant la sécrétion gastrique et biliaire.</p>
<p>Classe III : haute solubilité et faible perméabilité.</p> <p>-des substances polaires ionisables (alendronate, captopril, furosémide) -très solubles, elles traversent mal les membranes intestinales. -La perméabilité limite l'absorption duodénale. -La prise concomitante d'aliments affecte négativement les composés de cette classe, provoquant les modifications physicochimiques du médicament</p>	<p>Classe IV : faible solubilité et faible perméabilité.</p> <p>- des substances polaires non ionisables (colistine, amphotéricine B) - peu solubles et traversant mal les membranes intestinales, -leur biodisponibilité est médiocre, administrer par voie orale pour une action locale. -La prise de repas a des conséquences imprévisibles car cette classe est affectée par des conditions physicochimiques qui sont modifiées par l'apport alimentaire.</p>

Source : H. Bahri, A. Douaoui, M. Gharbi, et D. Amroun, « Point sur les interactions médicaments-aliments »2014.

T. Yasuji, H. Kondo, et K. Sako, « The effect of food on the oral bioavailability of drugs: a review of current developments and pharmaceutical technologies for pharmacokinetic control », 2012.

3 Modification de l'absorption

Les aliments peuvent affecter l'absorption des médicaments dans le tube digestif en modifiant l'un des paramètres déterminant l'absorption tels que le pH gastrique, la sécrétion, la motilité gastro-intestinale et le temps de transit. Cela peut entraîner un changement du taux d'absorption et /ou de l'ampleur de l'absorption des médicaments.

Ces interactions sont généralement limitées à l'influence de l'horaire ou du type du repas sur l'absorption d'un médicament. Habituellement, le repas ralentit la vidange de l'estomac, augmente le pH de l'intestin grêle, augmente le flux sanguin vers le foie et prolonge le temps de transit gastro-intestinal [16, 17].

3.1 Effet sur la complexation des médicaments

Certains aliments riches en ion bivalents tel que le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le fer entraînent une diminution de l'absorption médicamenteuse par formation de complexes insolubles avec certains médicaments. Les caractéristiques physico-chimiques de certains aliments pourraient modifier les propriétés pharmacocinétiques des médicaments en les liant et en les transformant en sels insolubles qui sont également non absorbables.

L'effet chélateur le plus connu est celui du calcium présent dans le lait, forme des chélates insolubles avec les tétracyclines et les fluoroquinolones. Cela réduit la résorption de ces antibiotiques [18, 19].

3.2 Effets sur la motilité gastro-intestinale

Il a été démontré que la motilité gastro-intestinale est affectée par la quantité et la composition de la nourriture telle que le volume, la consistance physique, la teneur en matières grasses, la charge calorique, la température et la viscosité. Ils déterminent la vitesse de vidange gastrique, qui est inversement proportionnelle au volume et à la teneur énergétique de la nourriture ingérée.

La présence de nourriture dans l'estomac ralentit la vidange gastrique (VG), ainsi, les médicaments pris avec un repas restent plus longtemps dans l'estomac, que lorsqu'ils sont pris à jeun. Cela peut affecter positivement et/ou négativement sa pharmacocinétique.

Lors du ralentissement de la VG, certains médicaments auront un délai d'action qui sera augmenté, car ils vont mettre plus de temps pour atteindre leur site de résorption au niveau intestinal. Certaines molécules seront d'avantage dégradées, et leur biodisponibilité sera donc diminuée. Contrairement aux médicaments peu hydrosolubles absorbés au niveau intestinal, un ralentissement de VG peut parfois être bénéfique, car ils auront plus de temps pour se dissocier et se solubiliser.

Une nourriture d'un grand volume et à forte teneur énergétique, ralentie la VG et ce ralentissement va favoriser la résorption gastrique d'un médicament lorsque celle-ci est significative.

Par exemple, un café sucré retardera la résorption de la caféine, molécule hydrophile. Les graisses riches en calories retardent davantage la VG que les glucides ou les protéines. Lorsque le montelukast est pris après le petit déjeuner, sa biodisponibilité est deux fois et demie plus élevée. De même, la résorption du cefetamet-pivoxil et du céfuroxime-axetil est retardée, mais si un repas est pris en même temps, leur biodisponibilité passe de 41 à 78 %. Cet effet est dû au contact prolongé de ces pro-médicaments avec les estérases de la paroi gastrique, temps pendant lequel la substance active est libérée [1, 20, 21].

Tableau 7 : Facteurs liés aux repas susceptible de modifier la vidange gastrique [1].

Facteurs impliqués	Conséquences sur la vidange gastrique
Composition du Repas et du chyme Gastrique	Le temps de VG augmente avec la teneur calorique du repas Les lipides retardent la VG L'acidité du chyme retarde la VG L'hypertonie du repas (pression osmotique) retarde la VG : Tant que le chyme est hypertonique, il n'est pas délivré au duodénum.
Volume du repas	Le temps de VG augmente avec le volume du repas.
Taille et solidité des aliments	Le temps de VG augmente avec la taille des aliments. Les liquides franchissent le pylore plus rapidement que les solides.
Viscosité du repas	Le temps de VG augmente avec la viscosité du repas.

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017

3.3 Effets sur la sécrétion de sels biliaires

Les sels biliaires sécrétés dans la bile par la vésicule biliaire sont responsables de la formation de micelles dans le tube digestif et de la solubilisation des mono-glycérides et des acides gras, ce qui leur permet de pénétrer la muqueuse intestinale. Il est bien connu que la micelle biliaire peut améliorer la solubilité des composés lipophiles. Cependant, il a également été proposé que les micelles biliaires peuvent diminuer la perméabilité parce qu'elles réduisent la fraction de médicaments libres à la surface de la membrane épithéliale. L'apport alimentaire peut influencer la concentration des micelles biliaires. La sécrétion biliaire peut être stimulée par l'ingestion d'aliments gras. Par exemple, la phénytoïne avait une accélération de l'absorption induite par les aliments et une explication envisageable est que la sécrétion de bile induite par les aliments pourrait améliorer la dissolution de la

phénytoïne, qui est assez lipophile. En revanche, si les aliments administrés conjointement sont riches en fibres, la bile peut être adsorbée par la fibre, ce qui réduit la quantité de bile disponible et entraîne un effet négatif sur l'absorption de la phénytoïne [19].

3.4 Effets sur le pH gastrique

À jeun et particulièrement le matin, l'estomac contient une faible quantité de liquide à pH acide (1,7 à 1,9). L'apport alimentaire augmente généralement la sécrétion gastrique acide, mais paradoxalement, le pH augmente jusqu'à des valeurs voisines de 3 du fait de la dilution du liquide gastrique et de l'effet tampon des aliments.

Le pH du milieu gastro-intestinal influence l'état d'ionisation et la stabilité des médicaments ionisables. Ainsi, On recommande de prendre certains médicaments avec un repas, car leur solubilité dépend de l'acidité gastrique.

Un acide faible sera mieux résorbé s'il est administré en dehors des repas, mais on préfère de l'administrer au cours des repas afin de réduire sa toxicité digestive par exemple, c'est le cas de l'aspirine.

Pour une base faible, la résorption serait meilleure lorsque le pH augmente, c'est-à-dire au cours des repas. Cependant, l'augmentation de la concentration de la forme non ionisée risque de réduire la dissolution de certaines bases faibles dans les fluides digestifs et conduire à la précipitation du principe actif. C'est le cas notamment de la josamycine et la roxithromycine qui doivent être administrés de préférence en dehors des repas.

Les acides labiles comme la pénicillamine et l'érythromycine sont particulièrement sensibles aux variations de pH et un repas peut leur faire perdre jusqu'à 50 % de leur biodisponibilité. Cependant, si des troubles gastro-intestinaux significatifs se produisent, ces médicaments peuvent être pris avec de la nourriture, même si ça va modifier la pharmacocinétique [14].

3.5 Effet sur la flore intestinale

Lorsque la flore intestinale est affectée par les aliments, le cycle entérohépatique de certains médicaments peut être perturbé. Ce cycle se compose généralement de deux étapes : l'excrétion biliaire après conjugaison hépatique et la réabsorption intestinale après la dé-conjugaison par la flore microbienne intestinale. Cependant, la fonction métabolique de la flore intestinale peut être altérée lorsque la nourriture consommée est riche en fibres, parce que les fibres sont fermentées par la flore intestinale et agissent donc, ils entrent en

compétition avec les médicaments qui subissent un cycle entérohépatique. Par conséquent, cette compétition peut entraîner une diminution de la réabsorption des médicaments [19].

4 Modification de la distribution

4.1 Influence sur la fixation protéique

Les modifications de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques peuvent modifier les schémas de disposition tissulaire du médicament, réduire ou augmenter le Vd et le Cl du médicament. Donc influencer la capacité des médicaments à accéder aux sites cibles et d'exercer leurs effets thérapeutiques. L'état nutritionnel et le régime alimentaire peuvent modifier les concentrations des protéines de fixations et peuvent également avoir un impact sur la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. Par conséquent, si une composante alimentaire peut se lier aux mêmes sites que les médicaments, elle peut être déplacée du site de liaison et avoir une propriété pharmacocinétique modifiée, comme des fluctuations du volume de distribution et de la biodisponibilité. Un régime riche en protéines peut augmenter les concentrations de protéines plasmatiques, et alors d'une dénutrition, l'albuminémie diminue. Toutefois, pour la plupart des médicaments administrés par voie orale, il semble y avoir peu d'effets cliniques d'une altération de la liaison aux protéines plasmatiques [19, 20].

4.2 Effet sur les transporteurs d'absorption et d'efflux

Les IAM résultent souvent de la compétition entre les molécules médicamenteuses et nutritives pour la même voie de transport. La liste des transporteurs d'absorption et d'efflux dans l'intestin humain (et d'autres organes) est longue, on peut citer trois principaux transporteurs :

4.2.1 Polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)

Les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) sont une famille de transporteurs d'absorption de protéines qui se trouve dans le foie et les intestins. Plus précisément, OATP2B1 se trouvent dans la membrane apicale des entérocytes intestinaux. Ce transporteur est fortement impliqué dans le transport de substrats endogènes dont les acides biliaires, les hormones thyroïdiennes, les prostaglandines et le glucuronide de bilirubine et dans l'absorption des nutriments et des médicaments dans le tube digestif. Les

substrats médicamenteux courants comprennent les statines, les inhibiteurs de la protéase, la fexofénadine, le midazolam, le montélukast, l'aliskirène et le talinolol.

Plusieurs études chez l'homme ont démontré des réductions cliniquement significatives de l'absorption intestinale de ces médicaments lorsqu'ils interagissent avec les flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse, d'orange et de pomme. In vitro, il a également été observé que les glycosides de flavonol et les catéchines présentes dans les extraits de plantes et le thé vert inhibent l'OATP1A2 [20].

4.2.2 Oligopeptide transporteur (PEPT1)

Les transporteurs oligo-peptidiques se trouvent principalement dans les membranes apicales des cellules épithéliales intestinales et participent à l'absorption des di- et tri-peptides et des médicaments comme les antibiotiques β -lactamines, les céphalosporines, les pro-médicaments L-dopa et certains inhibiteurs de L'ECA. Théoriquement, lorsqu'un oligopeptide entre en compétition avec un médicament peptido-mimétique, une interaction pourrait se produire, mais aucune interaction cliniquement pertinente n'a été signalée chez l'homme [20].

4.2.3 P-glycoprotéine (P-gp)

La glycoprotéine P se trouve dans plusieurs tissus, plusieurs substrats ont été identifiés, notamment les anti-arythmiques, les antihypertenseurs, la cyclosporine, le tacrolimus et la morphine.

Les furano-coumarines et les flavonoïdes présents dans une grande variété de fruits et légumes sont considérés comme les principaux inhibiteurs alimentaires de la P-gp. In vitro, il a été démontré que les produits de dégradation des lipides inhibent l'activité de la P-gp.

Plusieurs interactions cliniquement pertinentes ont été signalées lors de l'ingestion du jus de pamplemousse avec des substrats connus de la P-gp. Un exemple notable est la fexofénadine, un substrat à la fois pour l'OATP (absorption) et la P-gp (efflux). La biodisponibilité globale de la fexofénadine est diminuée lorsqu'elle est ingérée avec un jus de fruit en raison d'une inhibition plus prononcée de l'OATP par rapport à la P-gp [20].

5 Modification de la métabolisation

Plusieurs aliments contiennent des substances qui peuvent inhiber le métabolisme du médicament ou augmenter sa concentration plasmatique, augmentant ainsi son efficacité ou sa toxicité. Ces phénomènes se produisent en altérant le flux sanguin hépatique ou l'activité enzymatique.

Les repas riches en protéines augmentent le flux sanguin, ce qui réduit la biodisponibilité de certains médicaments, c'est-à-dire augmente le métabolisme des médicaments c'est le cas de l'aspirine, paracétamol, propranolol, métoprolol, vérapamil, théophylline, lidocaïne, et la morphine. Contrairement à un repas riche en glucides, il réduit le flux sanguin et augmente la biodisponibilité, autrement dit il réduit le métabolisme des médicaments.

Contrairement aux régimes pauvres en graisses, ils diminuent l'activité du CYP450 et réduisent le métabolisme hépatique. Cela augmente la biodisponibilité.

Les aliments cuits au feu de bois et certains légumes comme les choux, les épinards, les radis et les brocolis, augmentent l'activité des enzymes métaboliques et réduisent la biodisponibilité de certaines molécules telles que l'aspirine, phénazone, théophylline, phénacétine, la tipyrine et le paracétamol [22].

6 Modification de l'excrétion rénale

Le régime alimentaire influence la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, en modifiant respectivement le pH urinaire et la CL rénale, ce qui peut affecter la demi-vie et l'activité de certains médicaments [14, 23].

6.1 Influence sur la clairance rénale

La teneur en protéines du régime alimentaire influe sur les fonctions rénales, une faible teneur en protéines entraîne une baisse du débit sanguin rénal et la CL à la créatinine. Ainsi, la CL de l'allopurinol est réduite chez les patients sous régime à faible teneur en protéines, dans les mêmes proportions que la CL de la créatinine.

Par contre, un régime riche en protéines peut accroître la filtration glomérulaire, l'excrétion urinaire de la gentamicine augmente lorsque le régime alimentaire est riche en protéines en raison de l'accroissement de la filtration glomérulaire.

Le lithium et le sodium entrent en compétition pour la réabsorption tubulaire dans le rein.

Un régime riche en sel entraîne l'excrétion de lithium, inversement, un régime pauvre en sel entraîne une diminution de l'excrétion rénale de lithium et donc une augmentation de son taux sérique [14, 19, 23].

6.2 Influence sur le pH urinaire

Le pH urinaire influence la réabsorption tubulaire des médicaments apolaires ionisables, tels que les acides et bases faibles, par modification de leur degré d'ionisation.

Ainsi, à pH urinaire acide, un médicament acide faible sous forme non ionisée, est mieux réabsorbés et son activité et sa $t_{1/2}$ seront prolongées. Le même phénomène s'observe dans une urine alcaline pour les médicaments bases faibles. Cependant, dans une urine alcaline, un médicament acide est sous sa forme ionisée, sa $t_{1/2}$ est réduite. Le pH urinaire s'élève dans les heures qui suivent le repas. On considère certains aliments comme acidifiants et d'autres comme alcalinisant urinaires.

- Les aliments comme le lait, les légumes verts, les agrumes et les aliments riches en glucides ont tendance à alcaliniser l'urine.
- Les viandes, le poisson, le fromage et le blanc d'œuf, le pain, les pâtes, les légumineuses, les protéines peuvent acidifier l'urine.

Ces modifications de pH peuvent également être à l'origine de calculs urinaires médicamenteux. Le méthotrexate et les sulfamides pouvant précipiter et donner des calculs urinaires. Par conséquent, la manipulation du pH de l'urine peut être utilisée pour ajuster l'exposition systémique totale aux médicaments ionisables résorbables [14, 19, 23, 24].

Tableau 8 : Impact des aliments sur l'ionisation, l'élimination rénale, la résorption et la biodisponibilité [22].

Types de médicaments	Aliments acidifiants	Aliments alcalinisants
Médicaments acides (salicylés, AINS, barbituriques, AOD, diurétiques, sulfamides, litium)	-diminution de l'ionisation. - diminution de l'élimination rénale. - augmentation de la résorption et de la biodisponibilité.	- augmentation de l'ionisation. - augmentation de l'élimination rénale. -diminution de la résorption et de la biodisponibilité.
Médicaments alcalins (lidocaine, propranolol, tétracycliques, quinidine, amphétamine antidépresseurs, neuroleptiques)	- augmentation de l'ionisation. - augmentation de l'élimination rénale. - diminution de la résorption et de la biodisponibilité.	-diminution de l'ionisation. - diminution de l'élimination rénale. - augmentation de la résorption et de la biodisponibilité.

Source : M. A. EL WARTITI, et al, « Gestion du risque clinique lié à l'interaction aliments médicaments », ACTUSANTE

CHAPITRE III :
Particularités de certaines associations
aliments-médicaments

I. Influence de la nature des aliments

1 Aliments riches en graisses

La co-administration d'un médicament peu hydrosoluble avec des aliments riches en lipides reste un moyen très efficace pour favoriser son absorption et améliorer sa biodisponibilité. Par contre, ces aliments riches en gras peuvent réduire la solubilité des médicaments hydrophiles. Par exemple, c'est le cas pour l'itraconazole antifongique lipophile montrant une augmentation de la biodisponibilité et l'atenololun bêta-bloquant hydrophile, montrant une diminution de la biodisponibilité après des repas riches en gras.

De plus, les aliments riches en gras modifient plusieurs processus physiologiques tels que la stimulation de la sécrétion biliaire, la vidange gastrique retardée, la stimulation de l'absorption des médicaments par les voies de transport lymphatique intestinale et les transporteurs dans l'intestin [25].

La lapatinib (un anti tumoral) est une base faible avec une solubilité faible et dépendante du pH, La biodisponibilité du lapatinib est susceptible de subir des altérations lorsqu'il est administré avec des repas faibles en gras ou riches en gras. Un petit déjeuner faible en gras a multiplié son aire sous la courbe (ASC) par 2,67, tandis qu'un petit déjeuner riche en gras a augmenté son ASC par 4,25 par rapport à l'état à jeun. L'administration de lapatinib à jeun est le moyen le plus fiable d'obtenir une exposition systémique constante pendant le traitement oral chronique avec cette pharmacothérapie ciblée [26].

Dans une étude récente évaluant les effets d'un régime hypercalorique à haute teneur en gras sur le métabolisme de cinq médicaments oraux différents, chacun métabolisé par un CYP différent : midazolam (CYP3A4), oméprazole (CYP2C19), métoprolol (CYP2D6), S-warfarine (CYP2C9) et caféine (CYP1A2). Il a été démontré que l'alimentation riche en gras augmentait l'exposition au midazolam de 19% et à l'oméprazole de 31%, L'exposition au metoprolol, à la caféine et à la S-warfarine n'a pas été affectée par l'alimentation riche en gras. Ce qui indique une modulation de CYP3A4 et CYP2C19 [27].

Une autre étude a examiné l'effet de la graisse alimentaire sur la pharmacocinétique de la testostérone (T) chez les hommes hypogonadiques après l'administration d'une capsule auto-émulsifiante de l'Undécanoate de testostérone orale (UT). L'administration d'UT avec un repas a augmenté les concentrations sériques de T, l'ampleur de l'augmentation dépendant directement de la quantité de gras dans le repas [28].

2 Aliments riches en glucides

Les glucides sont un groupe hétérogène de composants alimentaires qui se présentent sous forme de monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides, et polysaccharides, digestibles et non digestibles. En raison de la nature complexe des aliments riches en glucides, il est relativement difficile d'évaluer clairement leurs effets sur le métabolisme. Le passage d'un régime alimentaire faible en glucides à un régime élevé est associé à des changements dans la CL médicamenteuse de la théophylline par des changements dans l'activité CYP1A2 et de la phénytoïne par des changements dans CYP2C9 et CYP2C19.

L'activité de CYP1A2 semble être augmentée par un régime riche en protéines et à jeun, mais réduite par un régime riche en glucides.

Le praziquantel, pris avec des aliments riches en glucides, présentait une biodisponibilité accrue par rapport à un repas riche en gras. Le tacrolimus, lorsqu'il était consommé avec un repas riche en glucides, avait un taux d'absorption plus élevé que lorsqu'il était consommé avec un repas riche en gras [19, 25].

3 Aliments riches en protéines

Les repas riches en protéines exercent également différents effets sur les médicaments. Le flux sanguin splanchnique et hépatique augmente lors d'un repas riche en protéines, diminuant par ce biais l'effet de premier passage hépatique, l'absorption et la biodisponibilité de ces médicaments se trouve par conséquent améliorée, c'est le cas de certains bêtabloquants comme propranolol, métoprolol, labétalol. Les repas riches en protéines peuvent avoir un impact sur les enzymes du métabolisme des médicaments et peuvent modifier la biodisponibilité de plusieurs médicaments, l'activité du CYP1A2 est augmentée par un régime riche en protéines et diminuée par un régime riche en glucides.

Il a été démontré que le passage à une alimentation riche en protéines/pauvre en glucides peut augmenter la CL du propranolol de 74 % et celle de la théophylline de 32 %. De plus, des changements dans la biodisponibilité ont été décrits pour l'agent immunosuppresseur tacrolimus, dont le taux d'absorption après un repas à haute teneur en protéines est plus élevé que celui d'un repas à haute teneur en gras [25, 29, 30].

4 Aliments riches en acides aminés

Il existe 20 AA constituants de protéines alimentaires. Si tous ces AA peuvent être considérés comme essentiels puisqu'elles sont nécessaires au bon fonctionnement de

l'organisme, seul neuf sont considérés comme acides aminés indispensables (AAI) chez l'homme.

Après action de la pepsine dans l'estomac, la digestion intestinale des protéines libère dans la lumière intestinale un mélange d'AA libres et de peptides. La muqueuse de l'intestin assure l'absorption des AA. En période postprandiale, environ 75 % des AA sont utilisés dans les voies de synthèses et le reste est catabolisé. Les AA sont importants pour le métabolisme protéique et énergétique. Il est donc primordial de caractériser les besoins en AAI [31].

Certains médicaments, présentant des similitudes avec des acides aminés, franchissent les membranes cellulaires en empruntant ces mêmes transporteurs. Les IAM peuvent ainsi se produire, médicaments et acides aminés pouvant rentrer en compétition au niveau de ces transporteurs [1].

4.1. Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – lévodopa

L'introduction de la lévodopa (L-dopa) dans les années 1960 a révolutionné le traitement de la maladie de parkinson (MP) et continue d'être le traitement symptomatique le plus efficace. La lévodopa améliore la plupart des symptômes parkinsoniens, elle est associée à une diminution apparente du taux de mortalité.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'effet des protéines alimentaires sur la réponse clinique à la L-dopa en raison du transport de la lévodopa à travers le système de transport des acides aminés L- neutres. Les résultats de ces études ont montré que l'effet clinique de la L-dopa était réduit par une alimentation quotidienne contenant plus de 1,6 g/kg de protéines ou une charge protéique unique d'environ 28 g [32].

Après administration orale, la L-dopa est principalement absorbée à partir du premier tractus de l'intestin grêle, où elle dépend de l'activité d'un système de transport stéréospécifique saturable, hautement spécifique non seulement de la L-dopa, mais de tous les acides aminés aromatiques neutres. Ainsi, la L-dopa peut entrer en compétition avec d'autres acides aminés pour être absorbée. Des mécanismes de transport similaires basés sur la compétition sont également partagés pour le passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Cependant, ce ne sont pas seulement les acides aminés contenus dans les aliments qui semblent contribuer à ce phénomène, d'autres déterminants, tels que l'intervalle entre la prise du médicament et les repas, et le taux de vidange gastrique doivent être pris en compte [33].

La pharmacocinétique de la lévodopa après une dose orale unique a été étudiée chez huit jeunes volontaires sains à jeun et après des repas iso-caloriques contenant soit 10,5 soit 30,5 g de protéines. Dans cette étude, il n'y avait aucune preuve que la consommation d'un repas contenant 30,5 g de protéines ait altéré le taux ou l'étendue de l'absorption de la L-dopa. Par conséquent, les effets bénéfiques rapportés d'un régime pauvre en protéines dans le traitement des patients atteints de la MP résultent probablement d'une concurrence réduite pour le transport de la L-dopa à travers la BHE.

Les résultats obtenus chez les patients atteints de la MP indiquent que les acides aminés aromatiques interfèrent dans l'absorption et la pénétration cérébrale de la L-dopa, et la diminution de l'apport en protéines améliore la qualité de la réponse [32].

Le conseil lié à la prise de la L-dopa va donc être différent en fonction du stade d'évolution de la maladie chez notre patient.

À l'instauration du traitement, on conseillera au patient une prise de L-dopa en dehors des repas, si la tolérance digestive le permet. Dans le cas contraire, on préconisera une prise au cours des repas, en précisant au patient que les effets indésirables gastro-intestinaux surviennent surtout en début de traitement, pendant la période d'ajustement de la posologie. Une fois cette période passée, une nouvelle tentative de prise en dehors des repas pourra être envisagée.

À ce stade de la maladie ou lorsque les fluctuations apparaissent, on pourra lui proposer, si ses apports en protéines semblent trop élevés, de les réduire au seuil de 0,8 g/kg/jour. Cela pourrait permettre de freiner l'augmentation des posologies de L-dopa. Suivant les cas, l'expertise d'une diététicienne pourra alors être conseillée [1].

5 Aliments riches en tyramines

La tyramine est une amine biogène à action vasoconstrictrice. Elle est produite dans les aliments par une décarboxylation bactérienne de l'acide aminé tyrosine et dégradée après absorption par la monoamine oxydase. La tyramine se trouve ainsi dans de nombreux produits alimentaires fermentés, vieillis ou mûrs riches en protéines. La tyramine agit comme sympathomimétique indirect en favorisant la libération de noradrénaline (NA) des vésicules synaptiques, ce qui donne lieu à une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle [34, 35].

Pour éviter à l'organisme de subir cette action sympathomimétique indirecte suite à l'ingestion de tyramine alimentaire, un phénomène physiologique de détoxification existe. En tant que monoamine, elle va être métabolisée au niveau digestif et hépatique par la

monoamine oxydase (MAO), enzymes endogènes qui dégradent l'excès des amines telles que la dopamine ou la sérotonine et de sauvegarder ainsi l'équilibre tant recherché.

Deux isoformes de cette enzyme ont été identifiées : la MAO type A et la MAO type B.

Ces dernières se distinguent notamment, au niveau de leur distribution tissulaire. Les deux isoenzymes peuvent métaboliser la tyramine. Toutefois, compte tenu de leur répartition, on considère que le métabolisme de la tyramine alimentaire (au niveau digestif et hépatique) est principalement assuré par la MAO-A [1, 36].

5.1. Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – IMAO

Les IMAO, pour Inhibiteurs de la monoamine oxydase, sont des substances chimiques endogènes ou exogènes qui inhibent et empêchent l'action de la dégradation des bioamines. Ainsi, ils permettent de maintenir le niveau physiologique de la dopamine ou de la sérotonine qui font défaut dans des maladies telles que la dépression ou la MP [36].

Les IMAO de 1ère génération sont non sélectifs et irréversibles. Ils inhibent donc toutes les MAO quelles que soient leurs localisations.

La tyramine alimentaire n'étant plus détoxifiée, elle atteint la circulation plasmatique et les neurones. La noradrénaline (NA) est donc libérée, exerce son action sympathomimétique indirecte et comme, à son tour, elle n'est pas régulée par la MAO, elle se retrouve en grande quantité dans la fente synaptique et le système sympathique est hautement stimulé. D'où les symptômes de crise hypertensive qui en découlent qui peuvent même compromettre le pronostic vital pour certains individus. Ces phénomènes sont regroupés sous le surnom de « l'effet fromage ».

Les IMAO-A et les IMAO-B, sélectifs respectivement de la MAO-A et de la MAO-B, ont été développés. Cette sélectivité limite le risque de « l'effet fromage ». Étant donné que la MAO-A est la principale isoenzyme responsable du métabolisme de la tyramine alimentaire, le risque de crise hypertensive demeure plus important avec les IMAO-A qu'avec les IMAO-B.

Grâce à cela, un patient ayant une dose jusqu'à 900 mg/j de moclobémide qui est un IMAO-A utilisé comme antidépresseur, peut consommer de la tyramine alimentaire. Toutefois, une isoenzyme étant inhibée, les patients ne peuvent tout de même pas en consommer des quantités aussi importantes qu'un individu sans traitement.

Un repas riche en tyramine environ 50 mg est sans importance en l'absence d'inhibition de la MAO-A. Cependant, lorsque la MAO-A est inhibée, la dose de tyramine susceptible

d'entraîner l'effet fromage semble être variable d'un individu à l'autre, de 6 mg à 25 mg. La prise de 50 g de fromage affiné, est ainsi à éviter.

La rasagiline, un IMAO-B prescrit dans la prise en charge de la MP, peut ainsi être prise sans restriction d'apport de tyramine.

Cependant, il ne faut pas oublier que cette sélectivité est relative, à des posologies élevées, les deux isoformes peuvent donc être inhibées. Dans le cas de la rasagiline, la sensibilité d'un patient à la tyramine augmente ainsi avec la dose de médicament qu'il prend, probablement par perte de sélectivité [1, 36, 37].

L'un des plus grands obstacles à l'utilisation des IMAO a toujours été la préoccupation qu'un patient prenant un de ces médicaments puisse développer une crise hypertensive.

Cette crise hypertensive se définit par une pression artérielle diastolique supérieure à 120mmHg, et une réaction potentiellement mortelle caractérisée par :

Des céphalées occipitales pouvant irradier frontalement, des palpitations, une raideur ou des douleurs de nuque, des nausées et/ou vomissements, une transpiration profuse pouvant s'accompagner de fièvre, une dilatation des pupilles et une photophobie et une tachycardie ou bradycardie qui peuvent être associées à une douleur thoracique constrictive [37].

5.2. Produits contenant de la tyramine

L'alimentation contient plusieurs substances légèrement toxiques pour l'organisme. En général, ces produits sont rapidement éliminés par le foie et les reins. C'est le cas, entre autres, pour une substance appelée tyramine.

Pour les utilisateurs de médicaments de la famille des IMAO, la quantité de tyramine à ne pas dépasser peut varier d'un patient à l'autre, mais elle est estimée à 25mg par repas. On leur suggère d'éviter les aliments qui contiennent beaucoup de tyramine. Le tableau suivant présente ces produits [37, 38].

Tableau 9 : Les aliments contenant des quantités relativement importantes de tyramine [37].

Aliments et boissons contenant de la tyramine	Portion usuelle	Quantité de tyramine dans cette portion usuelle
Fromage artisanal vieilli au moins 24 mois	50 g	50 mg
Cheddar, emmental, chèvre	50 g	10 mg
Parmesan	50 g	7,5 mg

Gouda, gruyere	50 g	5 mg
Saucissesèche	50 g	10 mg
Sauce soja commercialisée	5 ml	1 à 4,5 mg
Vins	125 mL	1.25 mg
Bières	250 ml	2.5 mg

Source : C. KASPERCZYK, « Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands », CAEN, NORMANDIE - FRANCE, 2021.

6 Aliments riches en fibres

Les fibres sont un type de glucides que le corps est incapable de digérer, ils s'acheminent à travers l'intestin sans être digérées. Il existe deux types de fibres : les fibres solubles et les fibres insolubles. Pour les humains, les sources de fibres alimentaires sont les fruits, les légumes, les produits céréaliers, les légumineuses et les graines comme les graines de chia, les graines de lin et les graines de citrouille. Bien que les fibres alimentaires soient résistantes aux enzymes digestives humaines, ils peuvent impacter la pharmacocinétique de certains médicaments.

Un régime riche en fibres retarde la VG et réduire le volume liquide de dissolution, les fibres sont fermentées par la flore intestinale, et par conséquent, il y a une réduction du métabolisme des médicaments par les bactéries intestinales, diminuant ainsi l'absorption des médicaments subissant une circulation entéro-hépatique.

Les fibres peuvent adsorber l'acide biliaire postprandial, qui solubilise les médicaments lipophiles et entraîne donc une diminution de l'absorption des médicaments lipophiles. L'étravirine un antirétrovirale hautement lipophile, a démontré une biodisponibilité accrue après un repas riche en gras. Cependant, après un petit déjeuner enrichi en fibres, l'étravirine avait une biodisponibilité réduite par rapport à un repas ordinaire léger ou riche en gras.

Les aliments riches en fibres retardent l'absorption de la digoxine dans les 6 heures suivant la prise et en réduisent de 28 % la biodisponibilité par adsorption sur les fibres végétales [19, 29, 39].

6.1. Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévothyroxine

La lévothyroxine (L-T4) est utilisée en cas de carence des hormones thyroïdiennes dans l'organisme humain. Il a été démontré que l'absorption de la L-T4 est influencée à la fois par le moment de la prise alimentaire et par certains aliments. L'absorption de la L-T4 est grandement diminuée si le médicament est pris après un repas. Par conséquent, la

recommandation commune est d'ingérer la L-T4 par voie orale environ une heure avant un repas [40–42].

Les fibres alimentaires influent sur la biodisponibilité de la lévothyroxine. La L-T4 s'adsorbe non spécifiquement aux fibres, ce qui conduit à la malabsorption du médicament. Une étude a montré une augmentation des taux de TSH lors d'un régime enrichi en fibres. Cependant, lorsque les fibres ont été retirées de l'alimentation, les niveaux de TSH se sont améliorés de façon significative [41, 42].

6.2. Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévodopa

L'un des problèmes majeurs dans la vie quotidienne des patients atteints de la MP est le dysfonctionnement gastro-intestinal, en particulier la constipation. On estime qu'environ 60 à 80 % des patients atteints de la MP souffrent de constipation. Plusieurs études ont prouvé que la constipation apparaît 10 à 20 ans avant les symptômes moteurs. Comme la constipation et la vidange gastrique lente sont fréquentes chez les patients atteints de la MP. La thérapie par les fibres pourrait être utilisée pour réduire les symptômes des troubles de la motilité gastro-intestinale, car elle régule le transit des selles. L'augmentation de la consommation d'eau devient essentielle pendant la thérapie par les fibres et représente également une bonne option de traitement pour la constipation.

Une étude a démontré que la consommation d'un régime de fibres hautement insolubles avec de la lévodopa pendant 2 mois provoquait une augmentation de 71 % de la biodisponibilité de la L-dopa via une augmentation de la motilité gastro-intestinale chez les patients atteints de la MP qui souffraient également de constipation sévère [32].

D'autre part, dans une étude récente, l'administration de *Psyllium Plantagoovata* chez des patients prenant de la lévodopa/carbidopa a entraîné des niveaux de concentrations plasmatiques de L-dopa plus stables. La thérapie à l'écorce de *Plantagoovata* pourrait être utilisée chez les patients atteints de la MP pour réduire les symptômes des troubles gastro-intestinaux. En effet, *Plantagoovata* augmentait la fréquence et le poids des selles, mais n'altérait pas le transit colique [32, 43].

6.2.1. Cas de l'interaction fèves – lévodopa

Les scientifiques savent que les fèves (*Vicia faba*) contiennent suffisamment de L-dopa pour être pharmacologiquement actif sur les patients atteints de la MP. Il a été démontré que ces haricots augmentent les niveaux plasmatiques de L-dopa et améliorent la fonction motrice.

Les gousses et les jeunes haricots contiennent plus de L-dopa que les haricots matures. Environ 100 g de fèves fraîches ou vertes peuvent contenir de 50 à 100 mg de L-dopa.

La littérature décrit des cas de patients atteints de MP qui ont montré une augmentation de la L-dopa plasmatique et une amélioration significative des symptômes moteurs après la consommation de fèves.

D'un point de vue nutritionnel, les fèves sont un excellent aliment et un moyen potentiel de combattre les effets de la MP, mais les médecins doivent informer les patients de leurs effets. Ce cas clinique illustre le fait que la L-dopa est naturellement présente dans certains aliments fréquemment consommés [44].

7 Aliments riches en vitamine K

Des exemples d'aliments riches en vitamine K1 comprennent les légumes à feuilles vertes, l'huile de soja, les choux de Bruxelles, le chou frisé, les épinards, le persil, le basilic et le brocoli. La vitamine K2 se trouve dans les aliments crus comme le foie et les viandes, le jaune d'œuf, les poissons, le lait et le beurre [45, 46].

Il est postulé que les régimes riches en vitamine K interfèrent avec la fonction cofacteur et des précautions doivent être prises lorsqu'ils sont consommés avec l'anticoagulant « la warfarine », car ils peuvent affecter le métabolisme de la vitamine K et augmenter le risque de saignement ou de formation de caillots. Par conséquent, il a été conseillé aux patients traités avec des antagonistes de la vitamine K de minimiser la teneur alimentaire en vitamine K afin de prévenir les IAM affectant la stabilité de l'anticoagulation [18].

Cependant, une revue systématique a contredit cette affirmation. L'analyse des résultats des études a fourni des données contradictoires sur l'effet de l'apport alimentaire en vitamine K sur la réponse à la coagulation. Certaines études ont montré une corrélation négative entre l'apport en vitamine K et les effets de la coagulation, alors que d'autres études ont révélé qu'un niveau minimal de vitamine K quotidien est nécessaire pour maintenir une anticoagulation adéquate.

Des études en faveur d'une interaction entre la vitamine K alimentaire et la coagulation ont suggéré qu'un effet sur la coagulation ne pouvait être détecté que pour un apport vitaminique élevé c'est-à-dire 0,15 mg/j, équivalent à environ 118 g par jour de feuilles vertes de laitue crue, 106 g par jour de brocoli cuit ou 30 g par jour d'épinards cuits. Les preuves disponibles n'appuient pas les conseils actuels de modification.

Les habitudes alimentaires au début de la thérapie avec les anti-vitamines K (AVK). La restriction de l'apport alimentaire en vitamine K ne semble pas être une stratégie valable

pour améliorer la qualité de l'anticoagulation avec les AVK. Il serait peut-être plus pertinent de maintenir une habitude alimentaire stable, en évitant des changements importants dans l'apport en vitamine K [47].

7.1. Cas de l'interaction aliments riches en vitamine K – Warfarine

L'effet anticoagulant de la warfarine est médié par l'inhibition des facteurs de coagulation II, VII, IX et X dépendants de la vitamine K. Une caractéristique clé de la stabilité de l'effet anticoagulant de la warfarine est les différences de semaine en semaine dans la teneur en vitamine K dans l'alimentation. Bien que l'effet clinique d'une augmentation de la vitamine K alimentaire puisse être surmonté avec une augmentation de la warfarine, c'est la variabilité de l'effet anticoagulant clinique qui est de la plus grande importance. En effet, dans les cas où le contrôle de la warfarine d'un patient est assez instable, un supplément de vitamine K quotidienne modeste peut aider à obtenir un effet de warfarine plus stable [48].

8 Suppléments à base de plantes

L'utilisation d'herbes et de compléments alimentaires pour le maintien d'une bonne santé et du bien-être général continue d'augmenter. Par conséquent, il y a une possibilité d'interactions indésirables lorsqu'il est administré en combinaison avec des médicaments. Une étude récente d'Igbinoba et al a étudié l'effet d'une herbe nigériane populaire *Garcinia kolasur* la pharmacocinétique de la quinine chez 24 volontaires sains.

Les données obtenues ont démontré une réduction de T_{max} , de C_{max} et de l'ASC, ce qui indique une réduction de la biodisponibilité du médicament. Par conséquent, la réduction de la biodisponibilité de la quinine a été attribuée à la formation de complexes non résorbables entre les cations polyvalents ou les flavonoïdes de l'herbe avec la quinine. D'autres herbes importantes qui interagissent avec les médicaments comprennent le millepertuis *Hypericum perforatum*, le ginkgo *Ginkgo biloba*, le gingembre *Zingiber officinale*, le ginseng *Panax ginseng*, et l'ail *Allium sativum*.

Par exemple, il a été démontré que le millepertuis *Hypericum perforatum*, réduit la biodisponibilité de plusieurs médicaments tels que la cyclosporine, midazolam, tacrolimus, l'amitriptyline, la digoxine, l'indinavir, la warfarine et la théophylline. Le millepertuis est un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp. En outre, il peut induire d'autres enzymes CYP450 ainsi, selon la dose, la voie et la durée de l'administration [18].

II. Influence des liquides

1 Interactions avec le café

Le café est l'une des trois boissons les plus consommées dans le monde. La composition de cette boisson est complexe. L'un de ces composants est néanmoins connu par tous : il s'agit de la caféine. Or, cette molécule est susceptible d'interagir avec plusieurs médicaments par plusieurs mécanismes[1].

Elle peut entraîner une augmentation des effets indésirables du médicament du fait d'une action similaire entre les deux molécules. En plus, l'élimination de la caféine peut également être freinée par certains médicaments, entraînant une accumulation de caféine dans l'organisme [49].

1.1. Interactions liées à la caféine

La caféine est un pseudo-alcaloïde, elle franchit aisément toutes les membranes biologiques, la BHE et la barrière placentaire. En 45 minutes, la quasi-totalité est absorbée au niveau gastro-intestinal.

La caféine peut interagir avec les médicaments de plusieurs manières [1].

1.1.1. Interactions pharmacocinétiques liées au CYP1A2

Une fois dans l'organisme, la caféine est métabolisée au niveau hépatique principalement par le CYP1A2, en trois métabolites primaires : la paraxanthine, la théobromine et la théophylline. Or le CYP1A2 est également impliqué dans le métabolisme de plusieurs médicaments comme : Clozapine, Clomipramine, Duloxétine, Imipramine, Miansérine, Olanzapine, Ondansétron, Terbinafine, Théophylline et Zolmitriptan[1].

Une compétition au niveau du site de fixation du substrat sur le CYP1A2 peut donc avoir lieu entre la caféine et l'un de ces médicaments. Deux cas de figure sont alors possibles :

- **Cas n°1** : la caféine inhibe le métabolisme du médicament impliqué :

Dans ce cas, la biodisponibilité du médicament va augmenter. Cliniquement, cela pourra se traduire par une augmentation de l'effet thérapeutique du médicament et/ou par une élévation du risque d'effets indésirables, voire une toxicité.

La consommation de la caféine augmente ainsi la concentration plasmatique à l'équilibre de la clozapine de 50 %. Or confusion, délire et crises généralisées sont des effets indésirables dose dépendants de ce médicament. La prise de caféine accentue donc le risque de survenue d'un de ces effets indésirables chez le patient.

- **Cas n° 2** : le médicament impliqué inhibe le métabolisme de la caféine :

Dans ce cas, certains médicaments sont connus pour être des inhibiteurs puissants du CYP1A2, ils vont inhiber le métabolisme hépatique de la caféine, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de la caféine. Cela peut conduire à une majoration de ses effets secondaires tels qu'une excitation, des tremblements, des palpitations, tachycardie, céphalées et même des hallucinations peuvent alors être ressenties.

Les fluoroquinolones sont considérés comme étant de puissants inhibiteurs du CYP1A2 [1, 50].

Ainsi, la prise concomitante de fluvoxamine diminue l'élimination de la caféine et augmente de 500 % la demi-vie de la caféine. En 1998, Spigset et al. ont d'ailleurs émis l'hypothèse qu'une partie des effets indésirables attribués à la fluvoxamine serait, en fait, des symptômes liés à une concentration plasmatique excessive de caféine, engendrée par cette interaction.

Par ailleurs, en 1990, Barnett et al. ont, quant à eux, classé certaines quinolones selon leur potentiel inhibiteur sur le métabolisme de la caféine. Ce classement était le suivant : enoxacine>>> acide pipémidique>> ciprofloxacine = norfloxacine.

- **Conduite à tenir** : Au comptoir, pour éviter l'apparition des effets indésirables, il faudra conseiller les grands consommateurs de caféine, amenés à suivre un traitement comportant un médicament substrat du CYP1A2, ou inhibiteur de ce cytochrome, de limiter leur apport en caféine [1].

1.2. Autres interactions café – médicaments

Le café perturbe également l'absorption de plusieurs médicaments. Ici, le mécanisme incriminé est un phénomène de complexation entre certains composants du café et le principe actif avalé par le patient. Dans plusieurs de ces IAM, un composant de la boisson est susceptible d'être responsable.

Le café est ainsi mis en cause dans la diminution de l'absorption de la L-T4. En effet, dans une étude de 2008, l'ingestion d'un comprimé de L-T4 avec du café plutôt qu'avec de l'eau a entraîné une réduction de 31 % de la (C_{max}) et de 35 % de l'ASC du médicament chez 6 patients.

- **Conduite à tenir** : une prise à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le café, pourra être donnée à nos patients.

Comme le café contient notamment des polyphénols, une interaction avec le fer non hémérique, semblable à celle ayant lieu entre le thé et le fer, est également suspectée. Étant donné qu'une étude de 1983 a rapporté que le café avait un effet équivalent à la moitié de celui qu'a le thé sur l'absorption du fer contenu dans un morceau de bœuf, on peut supposer que les conseils formulés afin de gérer l'interaction thé – fer permettront aussi de gérer cette IAM. Le RCP du Tardyferon® englobe d'ailleurs l'ensemble de ces deux IAM sous le même terme et tente de minimiser leur effet de la même façon.

- **Conduite à tenir :** Au comptoir, on conseillera au patient d'espacer d'au moins 2 h la prise de supplément en fer de l'ingestion de café.

Par ailleurs, l'association Paracétamol + poudre d'opium + caféine il y'a potentialisation des effets indésirables entre la boisson et le médicament. Alors éviter de consommer des boissons caféines pendant la durée du traitement [1].

Nous devons prendre en considération la consommation de café avec les médicaments à cause des interactions qui peuvent survenir [51].

2 Interactions avec le thé

Le thé est la boisson la plus consommée au monde après l'eau. De nombreux composants sont retrouvés dans une tasse de thé. Or certain d'entre eux, tels que les tanins ou la caféine, sont à l'origine d'IAM impliquant le thé. Il contient de grandes quantités de polyphénols, surtout des catéchines, qui peuvent interagir avec l'effet de premier passage des médicaments [1, 13, 52].

Tableau 10 : Principaux composés retrouvés dans une feuille de théier [1].

Principaux composés présents dans une feuille de théier	
<ul style="list-style-type: none"> •Des polyphénols dont : <ul style="list-style-type: none"> o Des flavonoïdes dont des catéchines o Des acides-phénols o Des tanins •Des bases xanthiques : <ul style="list-style-type: none"> o La caféine o La théophylline o La théobromine 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 acides aminés • Des glucides • Des lipides • Des protéines • Des vitamines • Des minéraux • Des composés aromatiques

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017.

2.1. Interactions liées aux tanins

Les tanins présents dans le thé sont des composés hydrosolubles de masse moléculaire comprise entre 500 et 3 000 kDa, ils ne sont donc pas résorbés au niveau digestif.

Ces molécules ont la capacité de chélater les alcaloïdes et les protéines, il y aura une précipitation du complexe formé.

Cette capacité de chélation est aussi la source principale des interactions thé –médicaments impliquant les tanins. En effet, les chélates formés n'étant plus résorbables, des quantités plus faibles de médicament sont disponibles pour franchir la paroi gastro-intestinale, l'absorption des molécules est donc diminuée [1].

2.1.1. Cas de l'interaction thé – fer

Le fer alimentaire se présente sous deux formes :

- Le fer non héminique : Il est présent dans les aliments d'origine végétale. Il est peu résorbé.
- Le fer héminique : On le retrouve uniquement dans les aliments d'origine animale. Il correspond au fer des hémoprotéines et n'est pas influencé par les autres constituants de repas[50].

Plusieurs cas de diminution de l'efficacité d'un traitement oral de suppléments en sels de fer ont été rapportés. À chaque fois, il s'agissait de patients consommant 1,5 à 2 L de thé par jour et chez qui l'arrêt de cette boisson a permis un retour de l'efficacité normale du traitement.

Les tanins forment des complexes insolubles avec le fer et empêchent sa résorption, provoquent une diminution de 60-70 % de l'absorption du fer non héminique lorsque du thé est bu au cours d'un repas comportant des aliments riches en fer, alors qu'il a une diminution de 20 % lorsqu'il est pris entre les repas.

- **Conduite à tenir** : Pour les patients supplémentés en fer et grands buveurs de thé, il est conseillé de réduire la consommation de thé riche en tanins et respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise du médicament et cette boisson [1].

Tableau 11 : Médicaments commercialisés en 2014 contenant du fer [50].

DCI	Famillethérapeutique	Indication
Sulfate ferreux	Sels ferreux	Carence en fer Anémie par carence en fer
Fumarate ferreux		
Ascorbate ferreux		
Gluconate ferreux		
Succinate ferreux		

Source : C. Bernaud, « Consommation de thé et de médicaments : Que doit savoir le pharmacien à l'officine ? », L'université de Nantes, 2014.

2.1.2. Autres interactions thé – médicaments envisageables impliquant les tanins

Les tanins peuvent également chélater les alcaloïdes. Il est donc envisageable qu'ils puissent aussi chélater des médicaments ayant une structure chimique proche des alcaloïdes. Comme dans le cas des sels de fer, cela entraînerait alors une diminution de l'absorption de ces molécules comme :

- Les alcaloïdes sauf les morphiniques : colchicine, galantamine, quinidine, pilocarpine et yohimbine.
- Les neuroleptiques azotés : chlorpromazine, pipothiazine, cyamémazine et lévomépromazine.
- Certains antidépresseurs : imipramine, climopramine et trimipramine.
- **Conduite à tenir** : Le thé doit être pris à distance de ces médicaments avec au moins deux heures d'intervalle entre les prises pour éviter une éventuelle complexation entre les tanins du thé et les groupements azotés de ces médicaments [1, 50].

2.2. Interactions liées aux catéchines

Les catéchines sont des polyphénols du groupe des flavan-3-ols hydrosolubles et incolores. Quatre catéchines sont retrouvées principalement dans le thé :

- Le gallate d'épigallocatechine (EGCG)
- Le gallate d'épicatéchine
- L'épigallocatechine
- L'épicatéchine

Ces catéchines sont susceptibles d'interagir avec certains médicaments et donc d'entraîner des interactions thé – médicaments, les interactions impliquant les catéchines concernent principalement l'ingestion de thé vert [1].

2.2.1. Cas de l'interaction thé – médicaments hépatotoxiques

Dans la littérature, plusieurs cas d'hépatotoxicité ont été rapportés, suite à la consommation de thé vert. Bien que la majorité d'entre eux semble être liée à l'utilisation d'extraits de thé vert ou de poudres de feuilles de thé vert, l'ingestion d'infusions semble être à l'origine de certains cas signalés. Ainsi, une relation existerait entre la consommation de thé vert et la survenue d'atteintes hépatiques.

Toutefois, le débat est toujours en cours afin d'expliquer cette hépatotoxicité. Les catéchines du thé, notamment l'EGCG et ses métabolites, généreraient un stress oxydant qui pourrait en être la cause et la possibilité d'une prédisposition génétique est également envisagée.

Alors, dans le cas d'administration des médicaments hépatotoxique avec le thé vert il y a un risque d'augmentation de l'hépatotoxicité.

- **Conduite à tenir** : Chez les grands buveurs de thé vert, probablement génétiquement prédisposés, le thé vert pourrait donc induire une hépatotoxicité. Pour ces personnes, il faudrait conseiller de limiter, voire arrêter leur consommation de thé vert pendant un traitement comportant un médicament hépatotoxique. Le remplacer par du thé noir serait une alternative envisageable [1].

3 Interactions avec le lait

Le lait est un liquide blanc, opaque, de saveur légèrement sucrée, constituant un aliment complet et équilibré, secrété par les glandes mammaires de la femme et par celles des mammifères femelles pour la nutrition [53].

La très grande majorité de la production mondiale de lait étant du lait de vache (90 %). Le tableau suivant présente ainsi certains des composants du lait entier UHT [1].

Tableau 12 : Eléments jugés pertinents rentrant dans la composition de 100 g de lait entier UHT [1].

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

Source : M. Patrick PERUCCA. Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale– Thèse. 2017.

3.1. Interactions liées à sa teneur en calcium

Le lait est une source importante de calcium. Ce dernier est un minéral essentiel à la santé des os et des dents, c'est un cation divalent, il est donc capable de se lier avec certains médicaments présentant une structure chimique composée de groupes donneurs d'électrons. Ainsi, si du calcium se retrouve dans notre tube digestif en contact avec un tel médicament, des chélates, complexes difficilement résorbables, vont se former avec une fraction de la dose totale du médicament ingéré. Cette fraction n'étant plus disponible pour l'absorption, la biodisponibilité du médicament est réduite, ce qui nuit à l'efficacité du médicament [1, 54].

3.1.1. Cas de l'interaction aliments riches en calcium – tétracyclines

Le calcium contenu dans les produits laitiers nuire à l'efficacité de certains traitements antibiotiques en formant des complexes ionsolubles avec le médicament nuisant à la capacité de l'organisme à absorber complètement l'antibiotique tétracycline [55, 56].

En fonction de leur $t_{1/2}$, les tétracyclines sont classées en:

- Molécules de première génération : la tétracycline, chlortétracycline et oxytétracycline.
- molécules de deuxième génération : doxycycline, lymécycline, méthylène cycline (ou métacycline) et minocycline[57].

Toutefois, toutes les tétracyclines ne présentent pas le même niveau de sensibilité vis-à-vis du Ca^{2+} , elles ne sont donc pas toutes influencées de la même manière.

D'un côté, les premières générations de tétracyclines sont très sujettes à cette interaction. Ainsi, la quantité de calcium nécessaire pour interagir avec elles est très faible, 16 mL de lait (soit 37,5 mg de Ca^{2+}) suffisent déjà à réduire la biodisponibilité de 250 mg de tétracycline d'environ 40- 50 %. Et, 300 mL de lait diminuent les biodisponibilités de la tétracycline, de l'oxytétracycline et de la métacycline respectivement de 50, 64 et 63 %.

Par conséquent, afin de préserver leur biodisponibilité, il convient d'éviter la prise d'aliments riche en Ca^{2+} avec ces tétracyclines. Mais, même en évitant ces aliments, un repas, composé d'aliments ayant une teneur en calcium moindre, est lui aussi capable d'impacter leur biodisponibilité. En plus du Ca^{2+} , notre alimentation contient d'autres cations divalents, notamment Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} . La prise de tétracycline au cours d'un repas entraîne ainsi une diminution de sa biodisponibilité de 46 % et celle de l'oxytétracycline est réduite de 41 %.

En termes d'efficacité clinique, il faut rappeler que ce sont des antibiotiques temps-dépendants. Or Welling et al. ont estimé que la concentration plasmatique moyenne de 250 mg de tétracycline, pris à jeun toutes les 6h, est d'environ 4,5 µg/mL, mais que celle-ci chute à 2,4 µg/mL lors d'une prise avec un repas. Cette dernière concentration serait alors insuffisante pour lutter efficacement contre les bactéries les moins sensibles. C'est pourquoi il est recommandé de prendre les tétracyclines de premières générations en dehors des repas, et ce, malgré leurs effets indésirables digestifs.

À l'opposé, la doxycycline et la minocycline sont moins impactées par le Ca^{2+} : leur biodisponibilité n'est réduite que de 26 % et 14 % respectivement, lorsqu'elles sont prises avec un repas. Néanmoins, il convient d'éviter quand même la prise concomitante de produits riches en calcium, puisque le lait réduit déjà leur biodisponibilité respectivement de 30 % et 27 %.

En termes d'efficacité clinique, Welling et al. ont estimé que la concentration plasmatique de 200 mg/jour de doxycycline prise à jeun est d'environ 4,4 µg/mL et de 4,0 µg/mL en mangeant. Cette faible diminution serait peu susceptible d'entraîner une inefficacité, même dans le cas des bactéries les moins sensibles.

Ces deux tétracyclines de dernière génération peuvent donc être prises au cours des repas, afin d'améliorer leur tolérance digestive. Il est conseillé, toutefois, d'éviter des repas contiennent des aliments riches en calcium [1].

3.1.2. Cas de l'interaction aliments riches en calcium – quinolones

Comme pour les tétracyclines, il semble que le calcium forme des chélates avec les médicaments et empêche leur absorption, il n'impacte pas avec la même intensité l'ensemble des quinolones. Différents degrés de sensibilité vis-à-vis de ce cation divalent semblent ainsi coexister au sein de cette famille d'antibiotique.

La ciprofloxacine et la norfloxacine sont les deux molécules les plus à risque.

Dans une étude, la concentration plasmatique de la ciprofloxacine est significativement abaissée durant la totalité dès 10 heures qui suivent son absorption avec 300 ml de lait entier (soit 360 mg de Ca^{2+}) ou de yaourt (soit 450 mg de Ca^{2+}). Des diminutions de C_{\max} et d'ASC ont été rapportées respectives de 36 % et 30 % (avec le lait) et de 47 % et 36 % (avec le yaourt).

Quant à la norfloxacine, sa concentration plasmatique est significativement plus basse durant la totalité dès 10 heures qui suivent son absorption avec du lait, une diminution

significative de 40 % de sa C_{\max} et de son ASC par rapport à une prise avec de l'eau du robinet est ainsi rapportée.

D'un point de vue clinique, ces interactions avec des aliments riches en Ca^{2+} peuvent être caractéristiques. En effet, il se peut que le traitement soit efficace, si l'infection est due à des germes suffisamment sensibles à ces deux fluoroquinolones. Cependant, si ces germes ne présentent qu'une sensibilité modérée, cette baisse de la biodisponibilité de ces antibiotiques augmente le risque d'échec thérapeutique et d'apparition de nouvelles résistances vis-à-vis de ces traitements.

Quant aux autres fluoroquinolones comme la lévofloxacin, l'ofloxacin et la moxifloxacin, elles semblent nettement moins sensibles à cette interaction calcium – quinolones.

Le patient doit éviter la prise de la ciprofloxacine ou de la norfloxacine avec ou à proximité des aliments riches en calcium, afin d'éviter une diminution de leur absorption.

À l'opposé, le patient pourra prendre la moxifloxacin avec ces aliments. Ils peuvent tout de même être prudemment évités par précaution dans les cas où les bactéries sont moins sensibles à la molécule prescrite [1].

3.1.3. Cas de l'interaction aliments riches en calcium – bisphosphonates

Les bisphosphonates sont un groupe de médicaments utilisés pour traiter les problèmes osseux, appelés ostéopénie ou ostéoporose. Ils sont couramment prescrits avec du calcium et de la vitamine D pour aider à garder les os solides. Étant donné leur mécanisme de fixation osseuse, les bisphosphonates ont une affinité élevée pour le calcium. Ces médicaments possèdent en effet une structure chimique comprenant 2, voire 3 groupes hydroxyles. Ils peuvent ainsi se lier au Ca^{2+} présent dans l'hydroxyapatite, ce qui leur permet de s'adsorber à l'os et d'empêcher la résorption osseuse [1, 58].

Mais, du fait de leur forte affinité pour ce cation, si durant leur trajet gastro-intestinal, les bisphosphonates se retrouvent en présence du calcium alimentaire, une interaction est susceptible de se produire et d'entraîner la formation de chélates. Par exemple, à $\text{pH} > 5$, le Ca^{2+} forme avec l'alendronate des sels insolubles.

Cette interaction est donc d'autant plus préjudiciable pour cette classe de médicaments que leur biodisponibilité orale est vraiment très faible, elle est inférieure à 1 % pour ceux contenant un atome d'azote, tel que l'alendronate et le risédronate, entre 2 et 2,5 % pour ceux qui n'en contiennent pas, comme le clodronate, l'étidronate et le tiludronate.

Comme dans le cas des tétracyclines, les autres cations divalents présents dans notre alimentation peuvent aussi chélater les bisphosphonates. Cela semble particulièrement vrai avec le Fe^{2+} . Par conséquent, une prise de bisphosphonate pendant un repas n'est pas envisageable, même si l'on veillait à ce que celui-ci ne comporte pas d'aliment source de calcium [1].

Cette sensibilité vis-à-vis des cations divalents est telle que l'on recommande que ces médicaments soient pris le matin, à jeun, avec de l'eau du robinet, pas avec d'autres boissons. Il ne faut pas prendre de médicaments, de boissons ou de nourriture supplémentaires pendant 30 à 60 minutes après avoir pris le médicament [1, 58].

En termes de conseil, une prise optimale 4 heures ou 2 heures avant le petit-déjeuner, trop contraignante pour le patient, semble à exclure. En effet, cela l'obligerait à interrompre son sommeil et à ne pas se recoucher dans la demi-heure suivante

On préconise donc une prise de l'alendronate au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. En effet, qu'il soit pris ainsi ou 1 heure avant ce repas, sa biodisponibilité diminue de la même manière.

De même, on conseille une prise du risédronate ou du clodronate au moins 30 minutes avant et au mieux 1 heure avant le petit-déjeuner, la recommandation des fabricants du risédronate étant au moins 30 minutes d'écart et 1 heure pour ceux du clodronate.

A noter qu'afin d'améliorer la compliance du patient, une alternative existe dans le cas du risédronate : celui-ci peut être pris à au moins 2 heures d'intervalle de toute ingestion de nourriture ou de boisson. Cela est justifié par une diminution de biodisponibilité équivalente lorsque le médicament est pris 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après le diner.

Par ailleurs, on rappellera au patient qu'il est recommandé de prendre les comprimés de bisphosphonates entiers, avec un grand verre d'eau du robinet, en position debout ou assise et de ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise. Cela a pour but d'éviter d'éventuelles lésions œsophagiennes [1].

3.1.4. Cas de l'interaction aliments riches en calcium – aténolol / sotalol

Le calcium présent dans notre alimentation serait aussi susceptible d'interagir avec l'aténolol et le sotalol. Deux études rapportent en effet une diminution significative de l'ASC de l'aténolol ainsi que de la C_{max} et de l'ASC du sotalol.

Lorsque l'aténolol est pris immédiatement après un petit-déjeuner standard comportant notamment 150 mL de lait, et que la prise du sotalol soit avec un repas standard

comportant notamment 150 mL de lait ou d'une solution de gluconate de calcium (dont la concentration en Ca^{2+} est équivalente à celle du lait).

Afin d'expliquer cet impact de l'alimentation, la phase d'absorption de ces deux bêtabloquants hydrophiles sont incriminés. En effet, leur dose absorbée est excrétée de façon quasi inchangée par le rein.

Toutefois, le rôle de ce cation dans cette interaction n'est pas clairement établi par tous. Pour Melander et al, les aliments ont compromis l'absorption de l'aténolol mais le mécanisme sous-jacent n'est pas clair. Seuls Kahela et al. dont l'étude ne comportait que 5 volontaires, vont plus loin et incriminent le calcium comme l'un des facteurs responsables [1].

3.1.5. Cas de l'interaction aliments riches en calcium – estramustine

Le calcium alimentaire peut également former des chélates avec l'estrामustine et ses métabolites actifs et ainsi diminuer leur absorption.

L'ASC de cet anticancéreux est ainsi réduite de 60 % et 40 %, lorsqu'il est pris respectivement avec 200 mL de lait soit 240 mg de Ca^{2+} . De même, sa C_{max} baisse respectivement de 70 % et 50 %.

Il convient donc d'éviter la prise d'estrामustine avec les aliments riches en calcium ainsi qu'à proximité d'un repas. En effet, même si ce repas ne contient qu'une faible quantité de calcium, celle-ci peut suffire à chélater cet anticancéreux et ses métabolites. De plus, comme pour les tétracyclines de premières générations, les autres cations divalents contenus dans le repas peuvent aussi jouer un rôle.

Par conséquent, il est conseillé de prendre l'estrामustine au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise des repas afin de préserver sa biodisponibilité [1].

3.2. Interactions liées à la xanthine oxydase

Cette enzyme est présente en quantité importante dans cette boisson, or cette enzyme est également retrouvée dans le corps humain où elle joue un rôle dans le métabolisme des purines, en catalysant l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine. C'est aussi la principale enzyme responsable du métabolisme de la mercaptopurine en son métabolite actif l'acide 6-thiourique, ce dernier est ensuite éliminé dans les urines.

En théorie, une interaction lait – mercaptopurine est donc susceptible d'exister. Leur prise concomitante entrainerait, par la mise en contact direct de l'enzyme et de son substrat, une dégradation prématurée du principe actif pendant leur trajet commun dans le tube digestif.

La biodisponibilité du médicament s'en verrait alors diminuée, puisqu'une plus faible quantité de principe actif atteindrait le site de résorption.

Cependant, toutes les études à ce sujet ne sont pas unanimes. En effet, certains rapportent un effet du lait sur l'absorption de ce médicament, tandis que d'autres présentent des résultats contradictoires.

En outre, selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Purinethol[®], son effet thérapeutique et sa toxicité ne sont pas concentration dépendante. Par conséquent, il n'est pas certain que cette interaction, qui diminue la biodisponibilité de la mercaptopurine, ait des conséquences au niveau clinique. Cependant, Singh et al. parlent, quant à eux, d'une relation concentration-effet bien définie au sujet de la mercaptopurine.

Dans un souci de précaution et en attendant de nouvelles informations, il est conseillé au patient une prise de mercaptopurine en dehors des repas et à distance d'un apport de lait, afin de préserver sa biodisponibilité [1].

3.3. Interactions liées à sa teneur en lipides

Le lait est aussi une boisson comportant des lipides, par exemple, la teneur en lipides du lait entier UHT est de 3,63 g/100 g, la teneur en lipides du lait demi-écrémé UHT est de 1,52 g/100 g et celle du lait écrémé UHT est de 0,12 g/100 g, à volume égal, la quantité de lipides ingérée ne sera donc pas la même. De ce fait, c'est important de savoir quel type de lait consomme le patient.

Il rentre ainsi souvent dans la composition des petits-déjeuners standards et riches en graisses qui sont utilisés dans les protocoles des études s'intéressant à l'effet de ces repas sur la pharmacocinétique des médicaments.

La présence de ces lipides est susceptible d'améliorer la biodisponibilité de certains médicaments lipophiles. Toutefois, de même qu'il est difficile de savoir si l'ingestion d'un repas standard serait suffisante pour améliorer la biodisponibilité de certains de ces médicaments, il est difficile de savoir si la quantité de lipides présents dans 17 cl de lait le serait.

Les RCP de la Malarone[®] et du Riamet[®] précisent que ces comprimés sont à prendre avec un repas ou une boisson lactée afin d'améliorer l'absorption de ces molécules, la prise de lait semble donc suffisante, même si le volume de boisson à ingérer n'est pas précisé [1].

4 Interactions avec l'alcool

L'alcool est un neurodépresseur, c'est-à-dire qu'il ralentit le fonctionnement des parties du cerveau qui commandent les facultés intellectuelles et le comportement ainsi que la respiration et le rythme cardiaque. De nos jours, sa consommation est courante dans de nombreuses cultures.

La Consommation de l'alcool lors de la prise des médicaments n'est pas sans risque et peut être fatale. Quand l'éviction n'est pas possible, il faudra connaître les interactions possibles entre l'alcool et certains médicaments couramment utilisés. En effet, l'alcool perturbe l'action de certains médicaments et, inversement, certains médicaments amplifient les effets de l'alcool [22, 59,60].

4.1. Modification de la pharmacocinétique des médicaments

4.1.1. Au niveau de l'absorption

La consommation importante d'alcool provoque des spasmes pyloriques et un retard d'évacuation gastrique, ce qui provoque le ralentissement de la VG des médicaments.

L'irritation gastro-intestinale et l'augmentation de la perméabilité membranaire par ouverture des jonctions intercellulaires induites par l'alcool accroissent le passage systémique des xénobiotiques [22].

4.1.2. Au niveau de la distribution

L'alcoolisme chronique entraîne, d'une part, la diminution de l'albumine plasmatique, ce qui est à l'origine d'une augmentation du Vd des médicaments normalement fixés à l'albumine, et d'autre part l'augmentation du débit sanguin à l'origine de la diffusion de certains médicaments dans les tissus, notamment dans le système nerveux central comme le diazépam et la L-dopa [22].

4.1.3. Au niveau du métabolisme

La modification du métabolisme des médicaments peut induire la production de composés toxiques, sources de lésions supplémentaires du foie et d'autres organes [61].

L'augmentation du débit sanguin par l'alcool augmente la biodisponibilité des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique administrés de façon chronique, du fait de la saturation de l'EPP hépatique. Par ailleurs, l'alcool et les xénobiotiques partagent la même voie métabolique celle du CYP450 2E1 qui est à l'origine d'interactions pharmacocinétiques au niveau hépatique et qui sont fonction du degré d'alcoolisme.

En effet, l'intoxication alcoolique aiguë induit une compétition vis-à-vis de la liaison au CYP450 avec les médicaments simultanément administrés. De ce fait, la diminution du métabolisme des xénobiotiques substrats du CYP450 et le retard de leur élimination potentialise le risque de surdosage et d'effets indésirables.

Par contre, l'ingestion chronique d'alcool permet l'induction des CYP450 2E1 et 3A4, d'où l'accélération de l'élimination et la diminution de l'efficacité des xénobiotiques substrats des CYP450. Enfin, chez l'alcoolique chronique devenu insuffisant hépatique, la réduction de métabolisme augmente la sensibilité aux interactions alcool-médicaments [22].

4.1.4. Au niveau de l'élimination

L'alcool peut modifier l'élimination du médicament. Dans certaines circonstances et selon la quantité d'alcool consommée, l'alcool peut :

- Soit prolonger la présence du médicament dans l'organisme, en renforçant son activité et en augmentant éventuellement ses effets indésirables, cela se voit lors de la consommation aiguë.
- Soit au contraire accélérer sa dégradation, puis son élimination, ce qui diminue son efficacité, dû à une consommation chronique d'alcool [61].

4.2. Modification de la pharmacocinétique de l'alcool par les médicaments

Le cisapride, le métoprolol et l'érythromycine provoquent une alcoolémie par accélération de la VG. Par ailleurs, l'éthanol est transformé physiologiquement en acétaldéhyde. Ce dernier est transformé en acide acétique sous l'effet de l'acétaldéhyde déshydrogénase. De ce fait, les sulfamides hypoglycémifiants, les antifongiques ainsi que certains antibiotiques inhibant l'acétaldéhyde déshydrogénase, induisent l'élévation de la concentration en acétaldéhyde, provoquant des signes comme la sensation de chaleur, la rougeur, les vomissements, l'hypotension et les tachycardies.

Ces manifestations définissant l'effet antabus.

Conduite à tenir : il est important de mettre en garde le patient contre les interactions potentiellement dangereuses avec l'alcool. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration du traitement, lorsque la sensibilité individuelle à l'effet sédatif par exemple ne peut pas encore être évaluée.

Avant de consommer des boissons alcoolisées, il vaut mieux lire en détail la notice d'utilisation des médicaments que l'on prend, pour vérifier si cela est possible et les risques que l'on encourt à ne pas respecter ces recommandations [62].

4.3. Interactions potentiellement avec l'alcool

4.3.1. Médicaments hépatotoxiques

En cas d'alcoolisme chronique ou d'une consommation excessive d'alcool, un risque accru d'hépatotoxicité a été décrit pour certains médicaments : Toutefois, les données sont généralement limitées.

Pour le paracétamol, la dose maximale chez les patients qui présentent des troubles de la fonction hépatique dus à une consommation chronique d'alcool doit être limitée à 3 g/j. Lors de la phase de sevrage alcoolique, le risque d'hépatotoxicité lié au paracétamol peut être accru, et l'on utilisera de préférence maximum 2 g/ jour.

Les médicaments pouvant être hépatotoxiques et pour lesquels l'hépatotoxicité est renforcée en cas d'alcoolisme chronique ou de consommation excessive d'alcool sont :

L'azathioprine, la duloxétine, le léflunomide, la méfloquine, le méthotrexate le méthoxsalène, le paracétamol, le tétracycline, la Trabectadine, la vitamine A et les antituberculeux : bédaquiline, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine [63].

4.3.2. Inducteurs enzymatiques

La consommation chronique d'alcool peut entraîner une induction enzymatique, une diminution des concentrations plasmatiques a été observée avec la doxycycline, la phénytoïne et les AVK, cela entraîne une diminution de leurs biodisponibilités [63].

4.3.3. Interactions diverses

- L'acitrétine : la métabolisation de l'acitrétine en étrétinate est plus importante en cas de prise d'alcool, l'étrétinate est encore plus tératogène que l'acitrétine, et a une plus longue demi-vie. Afin d'empêcher une transformation supplémentaire en étrétinate, les femmes en âge de procréer doivent éviter la prise d'alcool pendant un traitement par l'acitrétine ainsi que durant les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Quoi qu'il en soit, la grossesse doit être évitée durant le traitement par l'acitrétine et jusqu'à trois ans après l'arrêt du traitement.

- Le niclosamide: l'alcool augmente sa résorption, avec risque accru d'effets indésirables, surtout gastro-intestinales [63].

5 Interactions avec les jus de fruits

5.1. Interaction avec le jus de pomme

L'ingestion unique de 400 ml de jus de pomme à 10 % pourrait réduire considérablement l'ASC pour la (R) et la (S) fexofénadine de 49 % et 59 %, respectivement, et prolongé le T_{max} des deux énantiomères. Le mécanisme sous-jacent est que le jus de pomme inhibe probablement le transport de la fexofénadine « l'OATP2B1 », l'effet d'inhibition de ce polypeptide ne nécessite pas d'ingestion répétée ou un grand volume de jus de pomme [64]. Une étude montre une réduction de l'ASC de la fexofénadine en fonction du volume du jus de pomme. Une interaction jus-médicament est causée par un plus grand volume de jus de pomme par exemple de 300 ml à 600 ml, alors que l'effet d'un petit volume, par exemple 150 ml semble être cliniquement non significatif [65].

Boire un volume de 1200 ml/jour de jus de pomme pourrait diminuer significativement l'ASC de la fexofénadine par rapport à l'eau. Des études *in vitro* sur le transport de médicaments et des études sur des volontaires humains ont montré que le jus de pomme à 5 % de la concentration normale réduisait de façon marquée l'activité de l'OATP humaine plutôt que l'activité de la P-gp et réduisait l'ASC et la C_{max} de fexofénadine à 30 % - 40 % de ceux qui avaient de l'eau. Pour maximiser les effets de la fexofénadine, il est recommandé de prendre la fexofénadine avec de l'eau.

L'ingestion de jus de pomme pourrait réduire considérablement les concentrations plasmatiques de l'aliskirène de 84 % et réduire son effet inhibiteur de la rénine, probablement en inhibant son influx médié par l'OATP2B1 dans l'intestin grêle. Il est préférable d'éviter la prise concomitante d'aliskirène avec du jus de pomme.

Le jus de pomme pourrait réduire considérablement l'ASC de l'aténolol de manière dose-dépendante. L'interaction entre le jus de pomme et l'aténolol n'est pas supposée impliquer l'OATP2B1, car l'aténolol n'est pas un substrat de ce polypeptide. Très récemment, le mécanisme spécifique a été découvert, c'est-à-dire que le transporteur de la membrane plasmique des monoamines SLC29A4 était impliqué dans l'absorption intestinale de l'aténolol et qu'il était sensible aux flavonoïdes contenus dans le jus de pomme.

La consommation de jus de pomme (1200 ml/jour) a peu d'effet sur la pharmacocinétique du midazolam, indiquant l'absence d'effet modulateur sur l'activité du CYP3A4.

Certains patients sont incapables d'ingérer les pilules intactes, il convient donc d'étudier la possibilité de prendre le médicament par dispersion dans du jus de fruit. L'aspersion du

contenu de la gélule de ramipril dans du jus de pomme n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez les volontaires âgés en bonne santé. La biodisponibilité de la solution orale de déférasirox et de cyclosporine en microémulsion n'a pas été altérée lorsque le médicament a été dispersé avec du jus d'orange ou de pomme par rapport à la dispersion dans l'eau. Les gélules de lansoprazole peuvent être administrées en mélangeant le contenu de la gélule avec du jus de pomme pour une administration nasogastrique [64].

5.2. Interaction avec le jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse et ces interactions avec les médicaments sont des interactions bien connues par rapport aux autres nutriments. Cependant, son influence sur tous les médicaments n'est pas connue. Le jus de pamplemousse bloque les CYP450 (CYP3A4 et CYP1A2) et altèrent plusieurs protéines de transport telles que la P-gp et les OATP [25, 66].

Par conséquent, l'activité du CYP3A4 dans l'intestin grêle est altérée jusqu'à ce que la synthèse de novo ramène l'enzyme à son niveau précédent. Ce mécanisme explique les effets cliniques importants sur la pharmacocinétique des médicaments, en particulier la C_{max} et l'ASC. Ces paramètres clés de la biodisponibilité orale sont augmentés, alors que $t_{1/2}$ est inchangée [67].

Il y a des indications que le jus de pamplemousse peut réduire les niveaux de CYP3A4 de 47 % seulement quatre heures après la consommation, et ces effets sont persistants dans les cellules intestinales et hépatiques au moins 24 h après l'ingestion, ce qui signifie que le jus de pamplemousse, même sans co-administration avec le médicament, peut entraîner une interaction avec le médicament ou modifier le métabolisme de tout substrat du CYP3A4 pendant de plus longues périodes après la consommation [68].

Seuls les médicaments spécifiques, ceux qui sont significativement métabolisés par le CYP3A4 dans l'intestin, sont affectés par cette interaction. Les réponses sont généralement assez variables entre les individus, les patients présentant l'expression intestinale la plus élevée du CYP3A4 connaissant la plus grande interaction avec le jus de pamplemousse. Cela s'accompagne d'une gamme d'effets dose-dépendants, et des effets cliniques souhaitables ou bien indésirables peuvent être observés [48].

Les médicaments les plus affectés par le jus de pamplemousse sont les antagonistes calciques dihydropyridiniques : la féléodipine, la pranidipine, la nisoldipine et la nimodipine.

Toute interaction possible avec d'autres agents, tels que l'amlodipine, le cardizem et le vérapamil, n'aura probablement pas de signification clinique.

Les statines sont des inhibiteurs de l'Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase), telles que la lovastatine, la simvastatine, et l'atorvastatine sont métabolisées par le CYP3A4 par conséquent, peuvent subir une interaction significative avec le jus de pamplemousse [48, 69].

Dans ce cas, le métabolisme de la simvastatine et l'atorvastatine substrats du CYP3A4 a été altéré en raison de l'inactivation de cet isoenzyme par le pamplemousse, entraînant une exposition systémique toxique de ces statines, cela entraîne l'apparition de la rhabdomyolyse [68].

Cependant, la fluvastatine et la rosuvastatine sont principalement métabolisées par le CYP2C9 et la pravastatine n'est pas métabolisée au niveau hépatique, présentent un moindre risque d'interactions avec le jus de pamplemousse [69].

Les immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et tacrolimus interagissent avec le jus de pamplemousse. Une augmentation retardée de l'exposition systémique au tacrolimus, par exemple de 4,7 ng/mL à 47,4 ng/mL, s'est produite une semaine après la dernière prise de jus de pamplemousse (250 ml, 4 fois par jour pendant 3 jours) [68].

D'autres médicaments subissant une interaction significative avec le jus de pamplemousse comprennent les antihistaminiques (terfénadine, ébastine et loratadine), les médicaments neuropsychiatriques (diazépam, midazolam, triazolam, buspirone, sertraline, carbamazépine) [48].

Dans l'ensemble, il est clair que les interactions du jus de pamplemousse avec les médicaments administrés par voie orale ne peuvent être généralisées et que la pertinence clinique ne peut être déterminée avec précision, le jus de pamplemousse inhibe le métabolisme de nombreux médicaments et cette inhibition peut conduire à des augmentations des taux de médicaments circulants et exposer ces patients à un risque d'effets secondaires dose-dépendants.

Par conséquent, il est préférable d'éviter la consommation de pamplemousse avec des médicaments qui sont des substrats pour un CYP3A4 intestinal et/ou une P-gp, en particulier dans les cas où un médicament a un index thérapeutique étroit et une faible biodisponibilité orale en raison de l'EPP et le métabolisme intestinal des médicaments médié par le CYP3A4, car même une seule consommation de jus de pamplemousse peut entraîner, dans certains cas, une toxicité médicamenteuse.

Malheureusement, en raison d'une variété de facteurs liés au pamplemousse, ainsi que la variabilité interindividuelle de l'activité intestinale du CYP3A4 chez l'homme cet effet est imprévisible et ne peut pas être utilisé en clinique [48, 68].

5.3. Interaction avec le jus de raisin

Un volume de 200 ml de jus de raisin violet pourrait réduire significativement l'ASC de la cyclosporine orale de 30 % et C_{max} de 28 % chez des volontaires sains sans modifier la $t_{1/2}$, ce qui indique que cette interaction jus-médicament c'est probablement produit au niveau de l'absorption plutôt que dans l'étape d'élimination. Pour éviter un taux sanguin de cyclosporine inférieur à la fenêtre thérapeutique, la co-ingestion de cyclosporine avec du jus de raisin violet doit être déconseillée.

Bien que le jus de raisin puisse altérer l'activité du CYP2C9 in vitro, il n'a pas modifié la CL du flurbiprofène métabolisé par CYP2C9 chez l'homme, ce qui rend peu probable une interaction pharmacocinétique avec la warfarine. Le jus de raisin n'a pas d'influence significative sur la pharmacocinétique du diltiazem à libération prolongée chez les sujets sains [64].

Tableau 13 : Interactions importantes entre les médicaments et les jus de fruits [64].

Types de jus	Exemples de médicament	Mécanisme et effets de l'interaction
jus de raisin	Ciclosporine	-Activation du CYP3A. -Activation/désaturation du CYP1A2. -Biodisponibilité considérablement diminué et risque accru de concentrations sous-thérapeutiques de cyclosporine.
	Phénacétine	-Réduction marquée de l'ASC et C_{max} et un retard dans le T_{max}
Jus de pamplemousse	Cyclosporine	-Augmentation significative de l'ASC et de la C_{max} , et risque potentiellement plus élevé de concentrations suprathérapeutiques de cyclosporine.
	Sildénafil	-Biodisponibilité considérablement réduite et efficacité potentiellement réduite.
jus de pomme	Fexofénadine, aliskirène, aténolol	Grande diminution de la biodisponibilité des médicaments et faible efficacité potentielle

Source: M. Chen, S. Zhou, E. Fabriaga, P. Zhang, et Q. Zhou, « Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review ».

CHAPITRE IV :
Rôle des professionnels de santé

1 Rôle des professionnels de santé

1.1. Rôle du pharmacien

À travers leur formation de base complétée par la formation continue, les professionnels de santé sont tenus d'acquérir et de mettre à jour leurs connaissances en matière d'IAM en vue de sécuriser au maximum l'usage des médicaments chez leurs patients.

Ceci passe tout d'abord par la limitation des cas d'automédication permettant de mettre à la disposition de prise des médicaments par rapport aux repas ainsi que sur la nature du régime alimentaire à respecter durant le traitement. Pour ce faire, le professionnel de santé doit prendre le temps d'interroger le patient à propos de son âge, son état de santé et son régime alimentaire habituel [22].

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible au public, il est disponible sur des plages horaires importantes sans rendez-vous, ainsi, il se trouve très régulièrement amené à rencontrer les patients nécessitant un suivi à long terme. La communication pharmacien-patient est un élément essentiel de la pratique du pharmacien pour encourager une utilisation appropriée des médicaments et parvenir au succès thérapeutique du patient.

Le pharmacien a la responsabilité de conseiller les patients. Il permet d'accompagner le patient dans l'utilisation de produits qui ne sont pas sans danger tant du fait de leur composition que de leurs effets aussi sur l'IAM qui sont très fréquents en officine. Cette obligation confirme la qualité de professionnel de santé publique du pharmacien.

Le conseil pharmaceutique porte sur :

- Un interrogatoire du patient, nécessaire à la dispensation : saisie de données administratives et médicales.
- Une démarche d'analyse scientifique fondée sur les connaissances pharmaceutiques et médicales du pharmacien : contre-indications, interactions IAM ou entre les médicaments, précautions d'emploi, incidents, observance.
- Une décision consécutive à ce raisonnement : délivrance ou sursis à délivrer, modification ou préconisation de changement, refus total ou partiel [70].

1.2. Rôle du médecin

Le rôle de médecin est d'examiner ses patients et d'établir un diagnostic selon ses observations et leurs symptômes médicaux. Il prescrit un traitement adapté pour ses patients, mais leur rôle ne se limite pas à ça, il doit conseiller ses malades sur la prise de

médicament et sur les interactions avec les aliments qui peuvent survenir lors de l'association de ces deux, les contres indications, les effets secondaires et tout danger et risque pour le patient [71].

Partie Pratique

1 Objectif de l'étude

Les objectifs de notre étude sont :

- Évaluer les connaissances des pharmaciens ainsi que des médecins sur IAM.
- Déterminer la place du pharmacien et du médecin dans le conseil à propos des IAM et leurs degrés d'implications et la qualité des conseils donnés aux patients.
- Déterminer les IAM les plus rencontrés par les professionnels de santé.
- Évaluer le niveau de connaissance des patients et le risque des IAM, et les moyens utilisés pour informer sur ce risque.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive réalisée par deux questionnaires anonymes (Voir annexe I et II) entre le 24 Février 2023 et le 03 Mai 2023. Notre étude s'est adressée à deux populations, 70 pharmaciens/médecins et 302 patients du territoire national choisis aléatoirement.

- **La population cible :**

Nous avons choisi d'étudier les femmes et les hommes âgés de plus de 15 ans et les pharmaciens d'officine et les médecins du secteur privé et public.

- **La population source :**

La population algérienne et les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins du secteur privé et public.

- **Les critères d'inclusions :**

- Personnes âgées de plus de 15 ans.
- Sexe confondu.
- Consentement de participation à l'étude.
- Pharmaciens d'officine.
- Médecins généralistes ou spécialistes.

- **Les critères d'exclusions :**

- Personnes âgées de moins de 15 ans.
- Pharmaciens ne travaillant pas à l'officine.
- Refus de participation à l'étude.

2.2. Recueil des données

2.2.1 Enquête auprès des patients

Le questionnaire a été distribué de deux manières :

- Des questionnaires ont été remis aux patients quand ils se présentaient à l'officine, et rempli après la dispensation des médicaments.
- D'autres ont répondu à un questionnaire en ligne à travers la plateforme Google Forms, publié sur les réseaux sociaux. Le questionnaire était en français et en arabe

Au total, 302 réponses ont été récoltées, 20 provenant de contact direct avec les patients et 282 provenant des réponses électroniquement reçues.

Le questionnaire des patients était composé de 25 questions, 20 questions fermées et 5 questions ouvertes (Voir annexe I). Le questionnaire était divisé en cinq (5) parties :

- **Partie 1** : Données sociodémographiques (sexe, wilaya, âge, niveau intellectuel).
- **Partie 2** : En rapport avec leurs maladies chroniques et les habitudes alimentaires (type de maladie, traitement, régime, boissons).
- **Partie 3** : Evaluation des connaissances des patients concernant les interactions aliments-médicaments par le biais de 4 questions.
- **Partie 4** : Evaluer par le biais de 3 questions, les conseils du médecin donnés aux patients.
- **Partie 5** : Evaluer par le biais de 4 questions, le choix de la pharmacie et les conseils du pharmacien donnés aux patients.

2.2.2 Enquête auprès des pharmaciens et des médecins

Le questionnaire a été distribué de deux manières :

- Soit par déplacement et contact direct avec les pharmaciens d'officine et les médecins du secteur privé et public. Les réponses ont été récupérées le lendemain.
- Soit par un questionnaire sous format électronique à travers la plateforme Google

Forms, publié sur les réseaux sociaux dans les groupes de pharmaciens et ceux des médecins.

Au total, 70 réponses ont été récoltées, 27 provenant d'officine et de cabinets, 43 provenant des réponses électroniquement reçues.

Le questionnaire comporte 20 questions, 9 questions fermées et 11 questions ouvertes (Voir annexe II). Le questionnaire s'articule sur trois (3) parties :

-Partie 1 : rassemble des informations concernant les professionnels de santé (wilaya, spécialité, mode d'exercice, durée d'exercice).

-Partie 2 : évaluer par le biais de 5 questions, les conseils des professionnels de santé en donnés aux patients.

-Partie 3 : évaluer à l'aide de 8 questions ouvertes, les connaissances générales des professionnels de santé sur les interactions aliments-médicaments.

2.3. Saisie et analyse des données

Après vérification de l'absence de critères d'exclusion et le manque de précision des répondants aux questions. Les données étaient ensuite traitées dans le logiciel Google Sheets. Les résultats sont présentés sous forme de diagrammes, d'histogrammes et de tableaux.

3. Résultats et interprétation

3.1. Résultats de l'enquête auprès des patients

3.1.1. Description de la population générale

- Selon la wilaya

Tableau 14 : Répartition des patients questionnés selon la wilaya

Wilayas	Pourcentage	Effectif	Wilayas	Pourcentage	Effectif
Blida	27,50 %	83	Chlef	1,30 %	4
Alger	15,90 %	48	Bordj Bou Arreridj	1,30 %	4
Ain Defla	14,90 %	45	Constantine	1,00 %	3
Tizi Ouzou	7,90 %	24	Guelma	1,00 %	3
Médéa	5,60 %	17	Batna	1,00 %	3
Tipaza	4,00 %	12	Boumerdes	1,00 %	3
Sétif	2,70 %	8	Bouira	1,00 %	3
Oran	2 %	6	Skikda	1,00 %	3
Jijel	1,70 %	5	Autres wilayas	7,50 %	23
Mila	1,70 %	5	Total	100,00 %	302

La distribution des questionnaires a été répartie sur plusieurs wilayas précédemment citées dont on s'est focalisé sur la wilaya de Blida (ville de résidence) avec 83 répondants.

- Selon le sexe

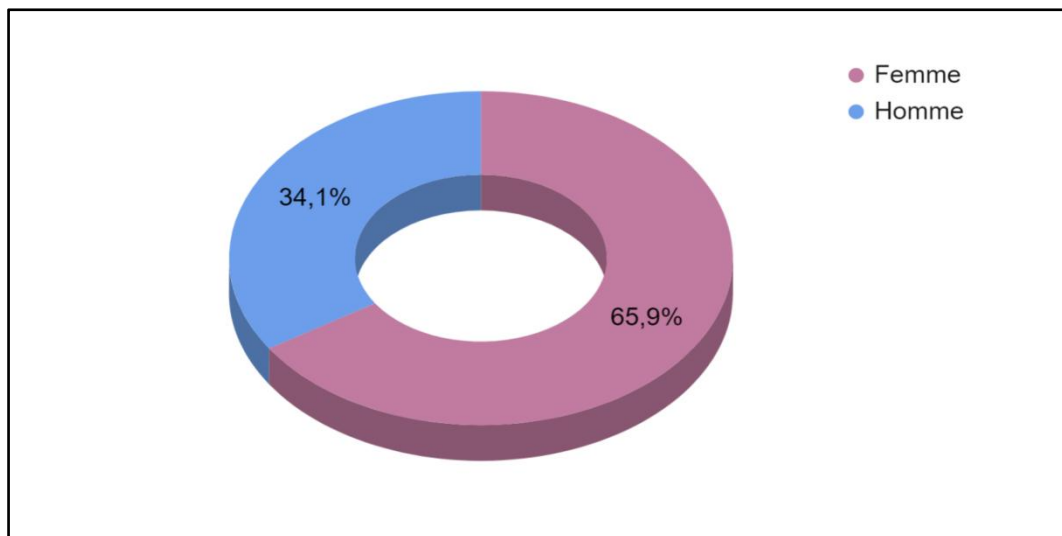


Figure 8 : Répartition des patients questionnés selon le sexe

Nous remarquons que la majorité des personnes interrogées sont des femmes avec un pourcentage de 65,9 % et le reste qui correspond à 34,1 % sont des hommes.

- **Selon l'âge**

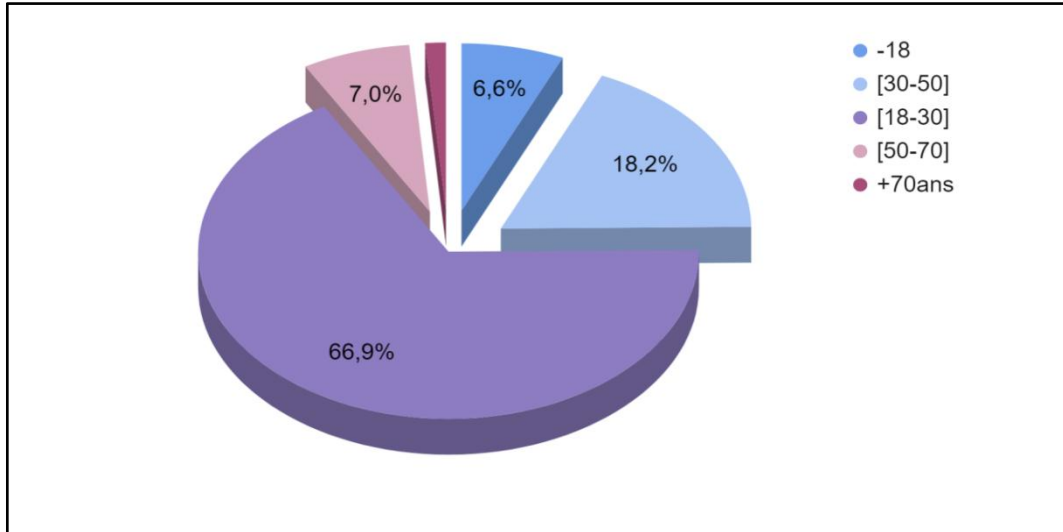


Figure 9 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Dans notre étude, il y a une prédominance des personnes ayant un âge entre 18 et 30 ans, avec un pourcentage de 66,9 %, suivi par la classe d'âge entre 30-50 ans avec un pourcentage de 18,2 %. Après la classe d'âge entre 50-70 ans et la classe de moins de 18 ans qui représentent respectivement 7 % et 6,6 % de l'échantillon étudié. Les personnes âgées de plus de 70 ans représentent la classe d'âge minoritaire avec 1,3 %.

- **Selon le niveau d'instruction**

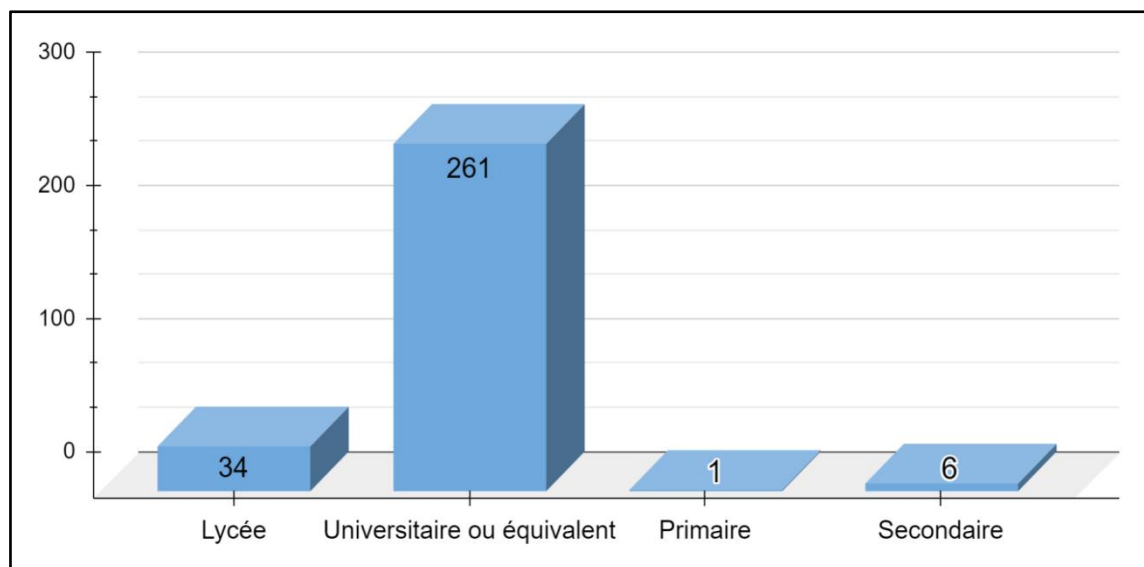


Figure 10 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Nous remarquons que notre population est variée en ce qui concerne le niveau d'instruction. Ceux qui ont un niveau universitaire ou équivalent représentent 261 parmi 302 personnes, et 34 étudiants au lycée, et 6 personnes ont un niveau secondaire.

3.1.2. Etat de santé et habitudes alimentaires de la population générale

- **Présence ou non de maladie chronique**

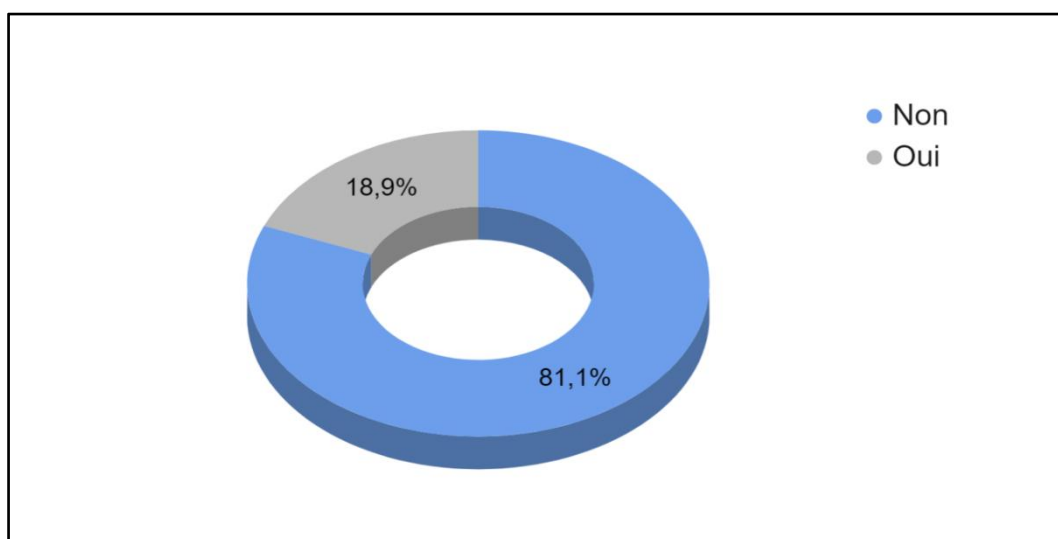


Figure 11 : Répartition des patients questionnés selon la présence ou non de maladie chronique

Sur 302 patients enquêtés, 81,1 % des répondants qui correspondent à 244 personnes ne présentent aucune maladie chronique, contrairement à 18,9% des personnes ont une maladie chronique.

Tableau 15 : Répartition selon les maladies chroniques des patients

Maladie chronique	Pourcentage	Effectif	Maladie chronique	Pourcentage	Effectif
Hypertension artérielle	25,28 %	22	Cancer	2,30 %	2
Diabète de type 2	11,50 %	10	Maladie psychiatrique	2,29 %	2
Asthme	9,19 %	8	Maladies articulaires	2,29 %	2
Allergie	6,90 %	6	Colopathie fonctionnelle	1,15 %	1
Hyperlipidémie	6,90 %	6	Intolérance au lactose	1,15 %	1
Insuffisance cardiaque	6,90 %	6	Maladie de Basedow	1,15 %	1

Diabète de type 1	4,60 %	4	Prostatite	1,15 %	1
Hyperthyroïdie	4,60 %	4	Lupus	1,15 %	1
Psoriasis	3,44 %	3	Dermatite séborrhéique	1,15 %	1
Maladie de crohn	2,30 %	2	Anémie	1,15 %	1
Hypothyroïdie	2,30 %	2	Les varices	1,15 %	1
			Total	100,00 %	87

Parmi les maladies chroniques déclarées par les personnes, l'hypertension artérielle et le diabète type 2 sont les maladies chroniques majoritaires avec des pourcentages de 25,28 % et 11,50 % respectivement. L'asthme correspond à 9,19 % des pathologies évoquées. L'allergie, l'insuffisance cardiaque et hyperlipidémie représentent chacune 6,90 % des maladies signalées. Le diabète de type 1 et hyperthyroïdie sont représentés chacun par un pourcentage de 4,60 %.

- **La prise ou non de médicaments**

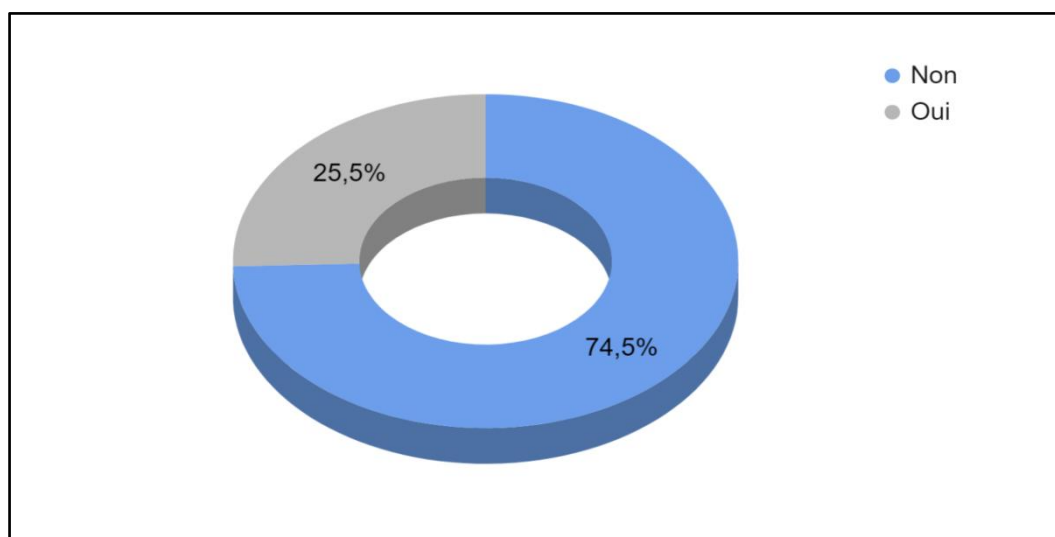


Figure 12 : Répartition des patients questionnés selon la prise ou non de médicaments

Près de trois quarts des répondants ne prennent aucun médicament alors que 25,5 % qui reflète 77 personnes prennent des médicaments.

Tableau 16 : Répartition selon le type du traitement pris

Médicaments	Pourcentage	Effectif	Médicaments	Pourcentage	Effectif
Anti hypertenseurs	28,08 %	41	Neuroleptiques	3,42 %	5
Antidiabétiques	15,75 %	23	Isotrétinoïne	2,06 %	3
AINS	6,16 %	9	Antigoutteux	2,06 %	3
Antihistaminiques	5,48 %	8	Anticancéreux	1,37 %	2
Acide acétylsalicylique	5,48 %	8	Mésalazine	1,37 %	2
Anti asthmatiques	4,78 %	7	Inhibiteurs de la pompe à protons	1,37 %	2
Lévothyroxine	4,78 %	7	Pilules contraceptives	1,37 %	2
Hypocholestérolémiant	4,11 %	6	Tétracyclines	0,69 %	1
Les suppléments en fer	3,42 %	5	Traitement de la prostatite	0,69 %	1
Corticoïdes	3,42 %	5	Benzylthiouracile	0,69 %	1
Les compléments alimentaires	3,42 %	5	Total	100,00 %	146

Parmi les traitements mentionnés par les répondants, les antihypertenseurs et les antidiabétiques sont les traitements majoritaires avec des pourcentages de 28,08 % et 15,75% respectivement. Les traitements pris par les malades qui ont un pourcentage entre 6 % et 4 % sont les suivants : les AINS, les antihistaminiques, l'acide acétylsalicylique, les antiasthmatiques, la lévothyroxine et les hypocholestérolémiants.

- **Le suivre ou non de régime alimentaire particulier**

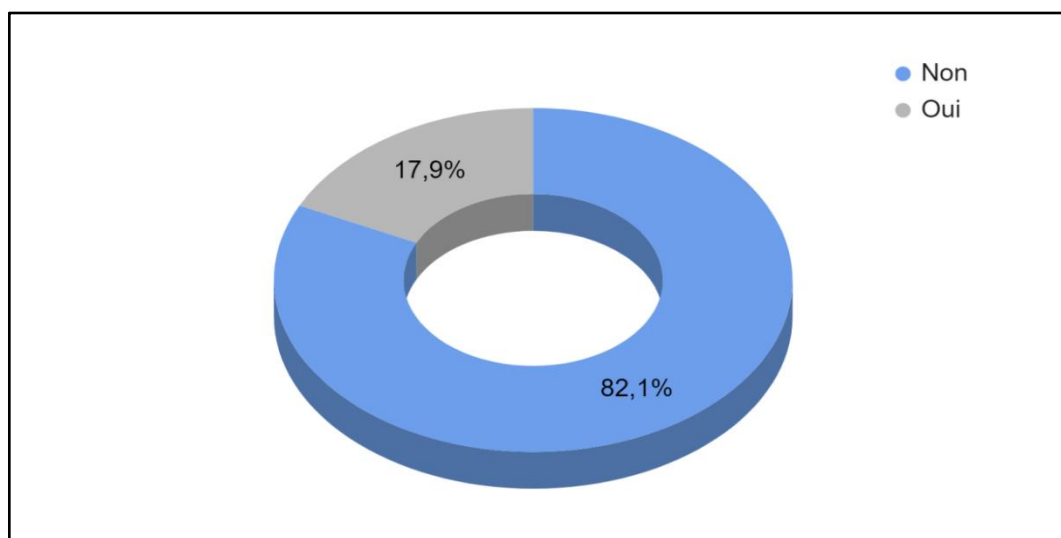


Figure 13 : Répartition des patients questionnés selon le suivi ou non d'un régime alimentaire

Sur 302 personnes enquêtées, 82,1 % ne suivent pas un régime alimentaire particulier, par contre le reste qui est équivalent à 17,9 %, c'est-à-dire 54 personnes affirment suivre un régime alimentaire.

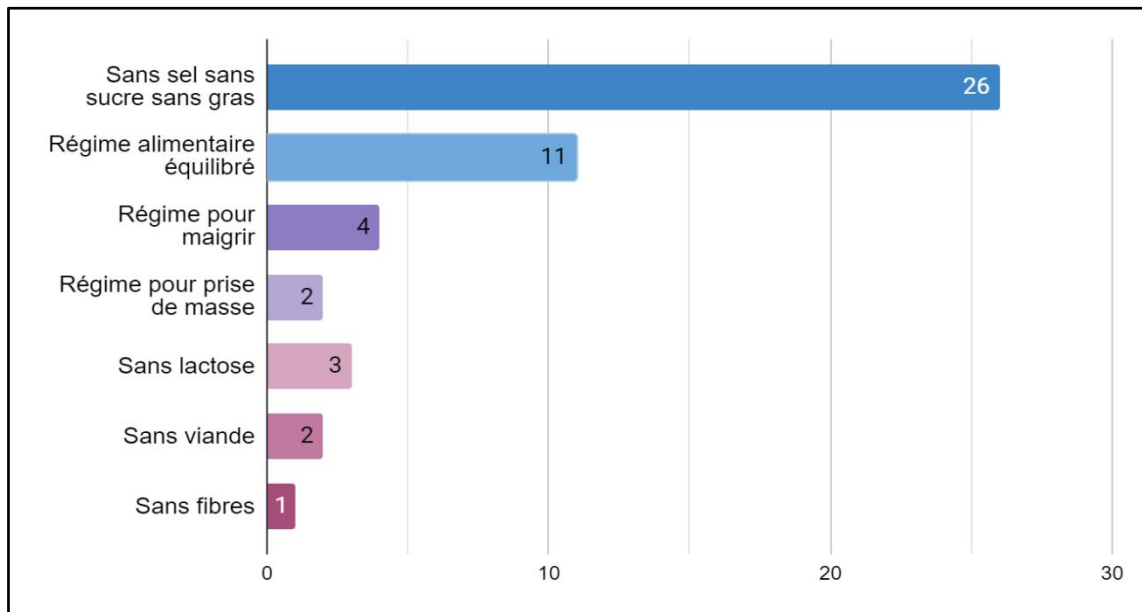


Figure 14 : Répartition selon le régime alimentaire

Le régime alimentaire le plus suivi par les répondants est celui sans sel, sucre et gras qui est adopté par 26 personnes. Le régime équilibré est entretenu par 11 répondants. Une diète pour maigrir est adaptée par 4 personnes. Une alimentation qui ne contient pas de lactose est adaptée par 3 répondants. Le régime pour la prise de masse et la diète végétarienne est suivi chacun par deux personnes. Une personne mange une alimentation qui ne contient pas de fibre.

- **Les boissons les plus consommées**

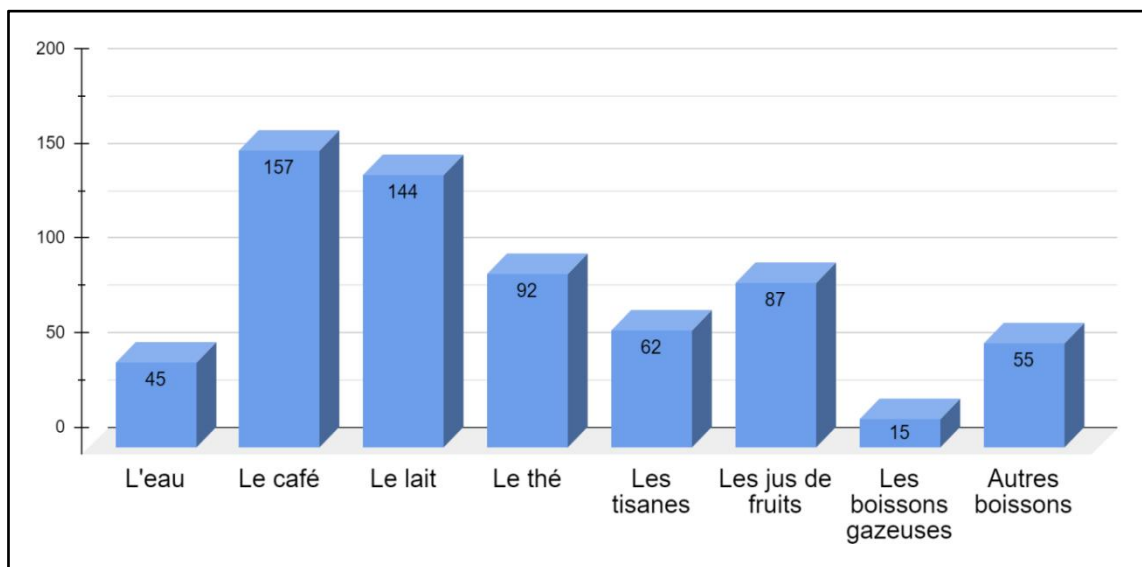


Figure 15 : Répartition selon les boissons les plus consommées

Le café et le lait sont les boissons les plus consommées avec 157 et 144 répondants respectivement. Suivi par le thé, les jus de fruits, les tisanes et d'autres boissons. Un faible nombre déclare ne boivent que de l'eau. Les boissons gazeuses sont les boissons les moins consommées par les répondants.

3.1.3. Les connaissances des patients concernant les interactions aliments-médicaments

- **La connaissance de l'effet de l'alimentation sur le médicament**

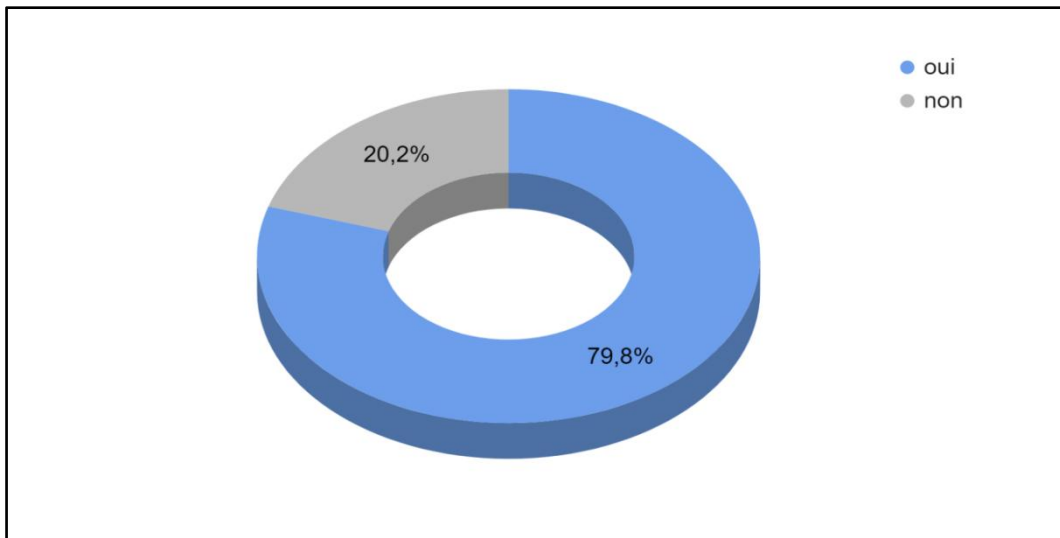


Figure 16 : Répartition des patients selon la connaissance de l'effet de l'alimentation sur le médicament

Bien que la majorité des patients, 79,8 % savent que l'alimentation peut affecter le médicament et que 20,2 % pensent le contraire.

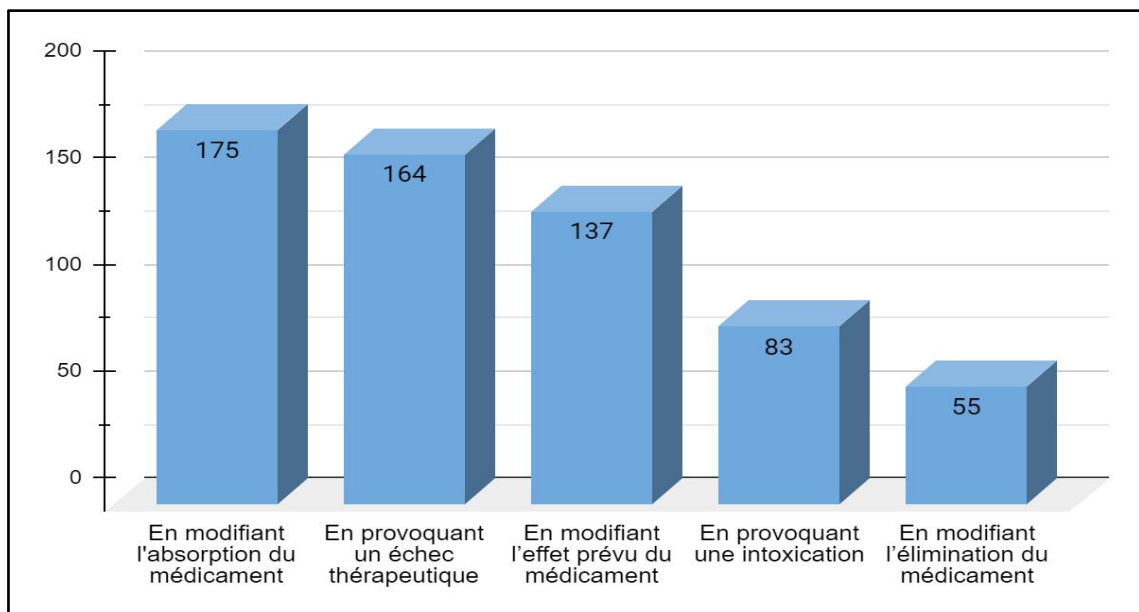


Figure 17 : Répartition des patients selon l'effet de l'alimentation sur le médicament

La plupart des patients c'est-à-dire 175 et 164 personnes pensent que l'alimentation peut modifier l'absorption du médicament ou provoquer un échec thérapeutique, 137 personnes pensent que qu'elle modifie l'effet prévu du médicament. 83 et 55 patients pensent que l'interaction aliment - médicament provoque une intoxication ou modification de l'élimination du médicament.

- **La connaissance des aliments qui interagissent avec les médicaments et affectent leur action sur le corps**

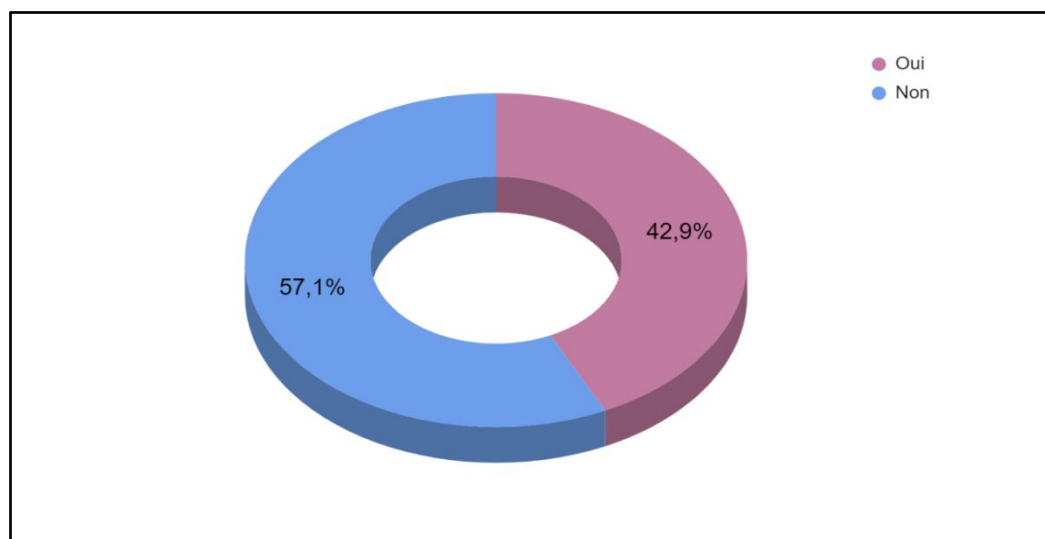


Figure 18 : Répartition des patients selon la connaissance des aliments qui interagissent avec les médicaments

Selon les réponses des personnes, 42,9 % connaissent des aliments qui interagissent avec les médicaments et affectent leur effet sur l'organisme, contrairement à 57,1 % des répondants qui ne les connaissent pas.

Tableau 17 : Répartition selon les aliments qui interagissent avec les médicaments

Aliments	Pourcentage	Effectif	Aliments	Pourcentage	Effectif
Café	20,47 %	35	Boissons gazeuses	2,92 %	5
Thé	15,80 %	27	Citron	2,34 %	4
Lait	15,20 %	26	Fruits	1,75 %	3
Huile d'olive	13,45 %	23	Fibres	1,17 %	2
Pamplemousse	13,45 %	23	Aliments riches en calcium	1,17 %	2
Légumes verts	7,02 %	12	Piment	1,17 %	2
Alcool	3,50 %	6	Cannelle	0,58 %	1
			Total	100,00 %	171

Parmi les aliments que les répondants connaissent, nous citons en premier lieu le café, le thé et le lait avec respectivement des pourcentages de 20,47 %, 15,80 % et 15,20 %. Suivi d'huile d'olive et pamplemousse qui sont représentés chacun par un pourcentage de 13,45%. Les légumes verts correspondent à 7,02 % des aliments évoqués.

Parmi les aliments cités par les répondants qui ont un pourcentage moins de 3,5 % on trouve l'alcool, les boissons gazeuses, les fruits et les aliments riches en fibres et calcium.

- **Le conseil du médecin sur le mode de prise des médicaments et des aliments à éviter durant le traitement**

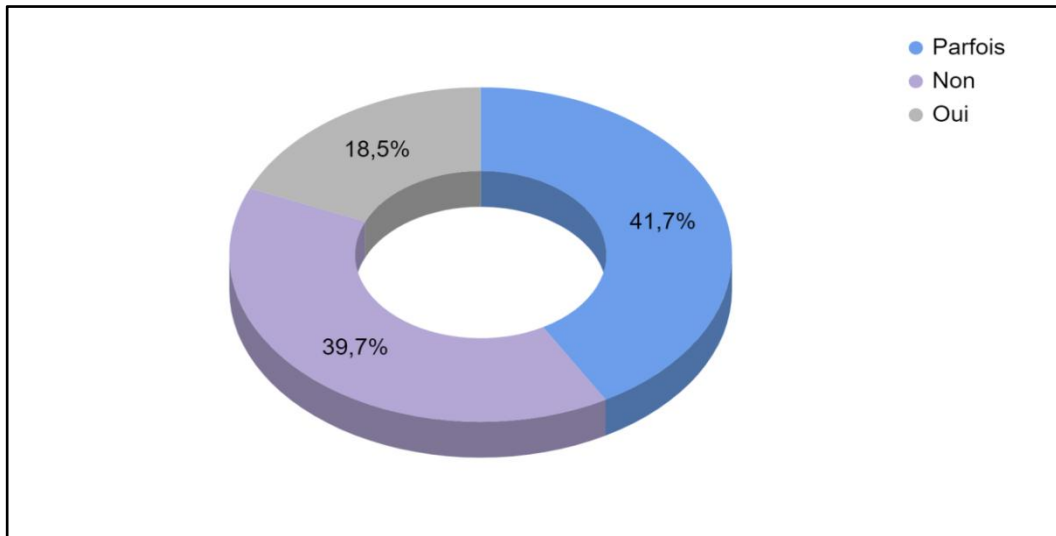


Figure 19 : Fréquence des patients conseillés par les médecins

Selon les réponses collectées, 41,7 % les patients sont informés par le médecin que de temps en temps sur le mode de prise des médicaments et les aliments à éviter durant le traitement, alors que 39,7 % des patients ne le sont pas. Le reste des patients qui correspondent à 18,5 % sont toujours informés par le médecin à ce sujet.

- **Si le médecin traitant pose des questions sur le régime alimentaire**

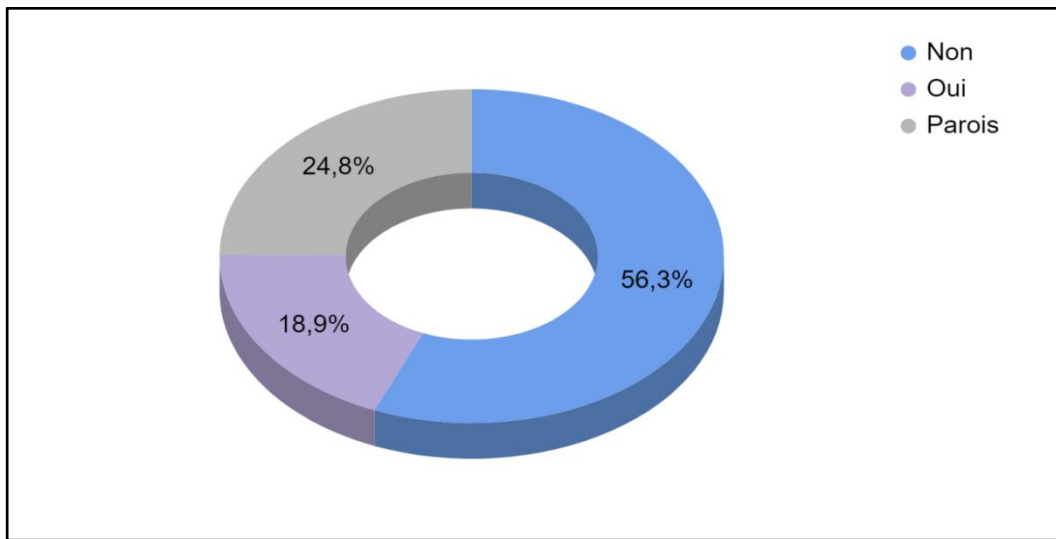


Figure 20 : Fréquence des patients questionnés par les médecins sur le régime alimentaire

Selon les répondants, 56,3 % déclarent que les médecins ne posent pas de questions à propos du régime alimentaire et 18,9 % des personnes sont questionnées, tandis que le reste, illustré par 24,8 % affirment que leurs médecins les questionnent qu'occasionnellement.

- **Le temps moyen accordé par le médecin pour l'expliquer du traitement**

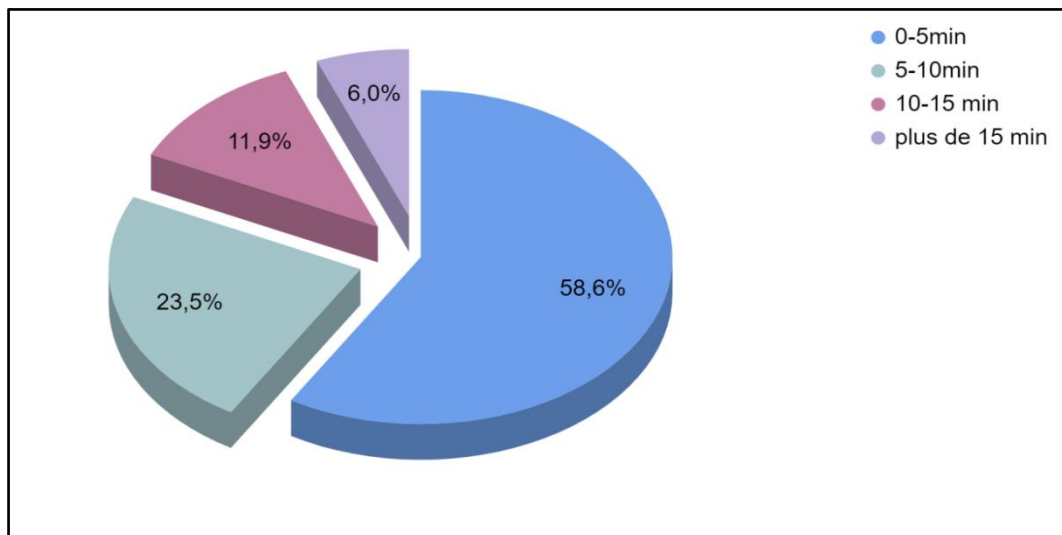


Figure 21 : Répartition des patients selon le temps moyen accordé par le médecin pour l'expliquer du traitement

Plus de la moitié des personnes qui se sont prêtée à l'enquête (58,6 %) énonce que le temps accordé par les médecins pour qu'ils expliquent le traitement ne dépasse pas les 5 minutes. Moins du quart des personnes (23,5 %) indique que les médecins consacrent 5 à 10 min pour l'explication du traitement. 11,9 % déclarent que le temps prit par les médecins est de

10 à 15 min. Quoique 6 % des répondants stipulent que les médecins attribuent plus de 15 min pour l'explication.

- **Selon la lecture de la notice**

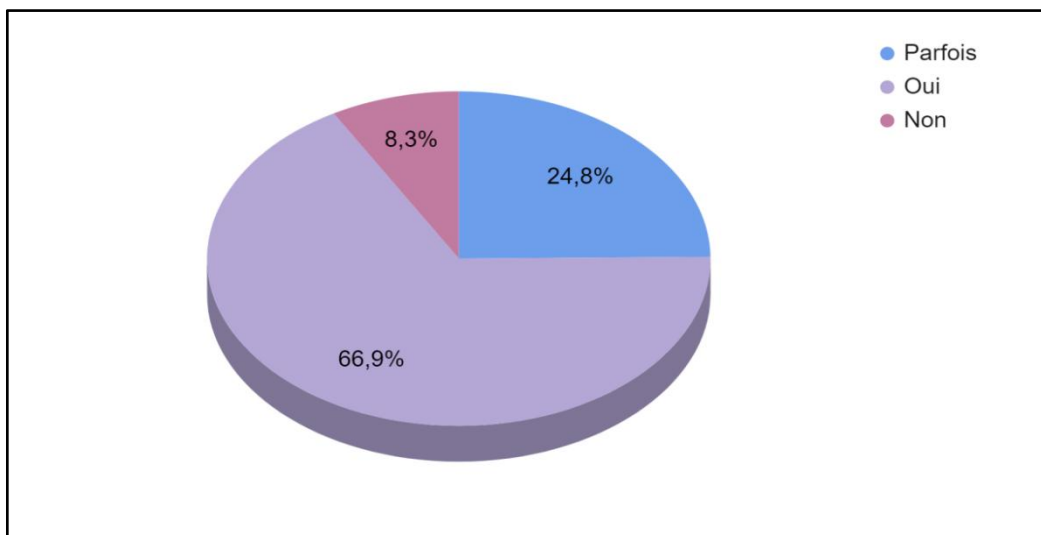


Figure 22 : Répartition des patients selon la lecture de la notice

Parmi 302 répondants, 202 personnes enquêtées, équivalant à 66,9 %, lisent la notice des médicaments avant de les prendre. Tandis que 75 répondants (24,8 %) lisent rarement la notice, et donc 8,3 % représentent les 25 patients restants qui ne lisent pas la notice.

- **Selon la fréquentation de la même pharmacie**

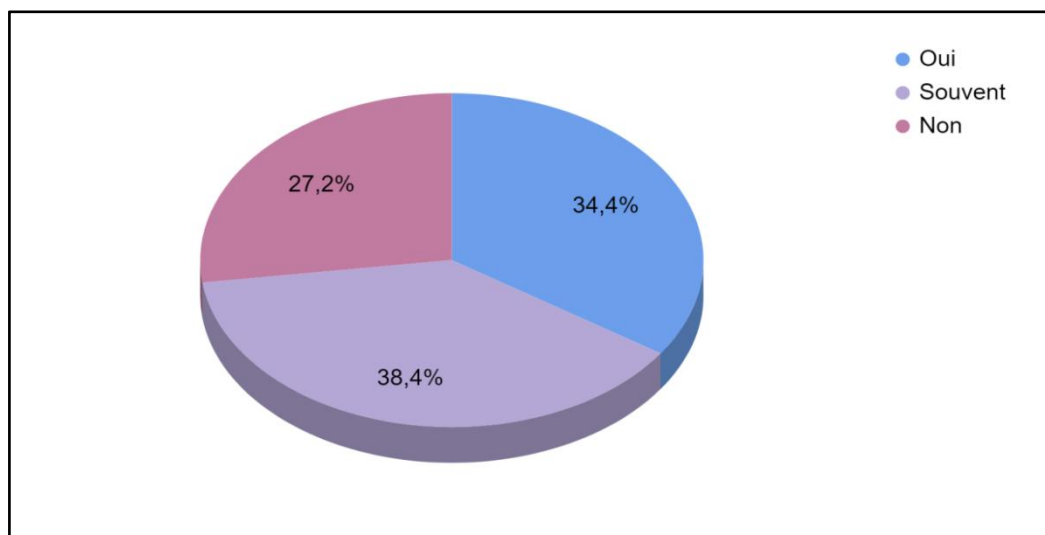


Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquentation de la même pharmacie

On constate que 38,4 % reflétant les 116 personnes, affirment prendre souvent leurs traitements chez le même pharmacien. Cependant, 104 patients, équivalant à 34,4 % prennent toujours leur traitement chez la même officine. Par contre, 27,2 % qui présentent 82 patients ne prennent pas leurs médicaments chez le même pharmacien.

- **Les critères de choix pour une pharmacie**

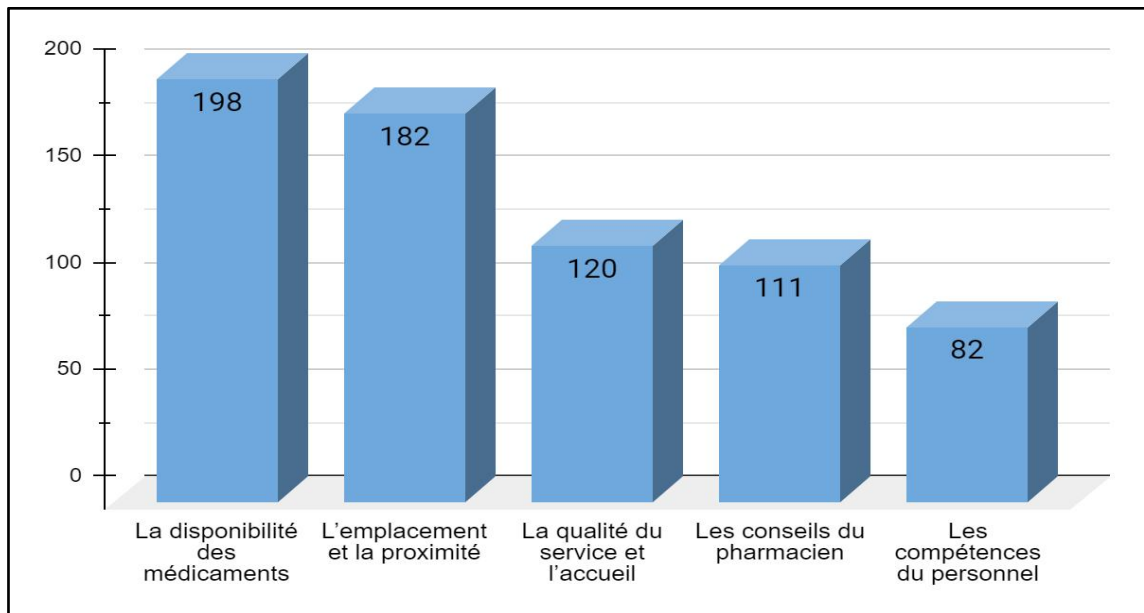


Figure 24 : Répartition selon les critères de choix pour une pharmacie

Concernant le choix d'une pharmacie, 198 choisissent leur pharmacie selon la disponibilité des médicaments, tandis que 182 patients la choisissent selon l'emplacement et la proximité. Cependant, 120 patients préfèrent la qualité du service et l'accueil, 111 personnes optent pour une officine dans le pharmacien donne des conseils. Enfin, 82 personnes désignent une pharmacie selon les compétences du personnel.

- **Le conseil du pharmacien sur la façon et le moment de la prise des médicaments prescrits par le médecin ou à vente libre**

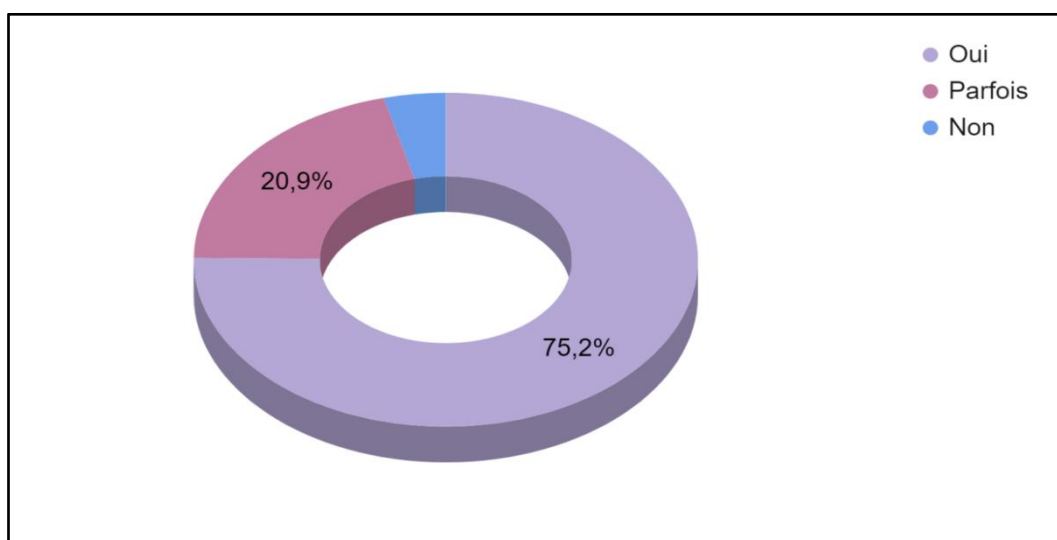


Figure 25 : Fréquence des patients conseillés par les pharmaciens sur le moment de la prise des médicaments

Plus de trois quarts des réponses qui correspond à 227 patients affirment que le pharmacien prend le temps de les conseiller sur la manière et le moment de la prise des médicaments prescrits par le médecin ou à vente libre. Alors que 20,9 % illustrant 63 patients annoncent qu'ils ne sont conseillés que des fois. Les 12 personnes restantes égalent à 3,9 % révèlent que le pharmacien ne prend pas le temps pour les conseiller.

- **Les autres conseils du pharmacien**

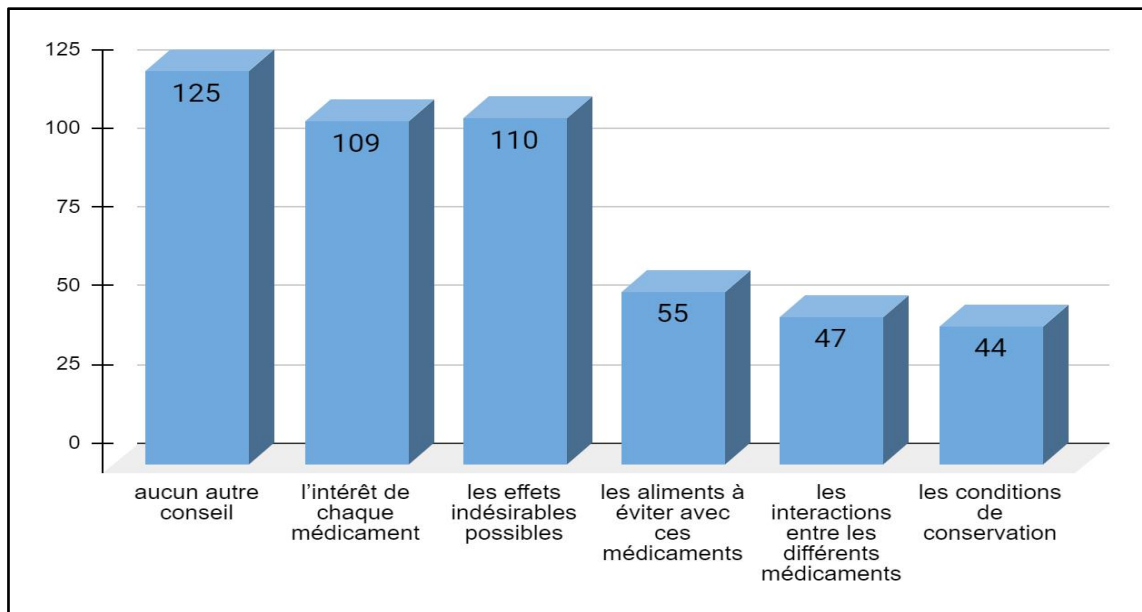


Figure 26 : Répartition selon les autres conseils du pharmacien

À propos, les autres conseils du pharmacien, 125 patients avouent que le pharmacien n'ajoute aucun autre conseil. Alors que le pharmacien explique les effets indésirables possibles à 110 personnes, l'intérêt de chaque médicament à 109 patients, les aliments à éviter avec ces médicaments à 55 patients, les interactions entre les différents médicaments à 47 personnes et les conditions de conservation pour le reste qui correspond à 44 personnes.

- **Le temps moyen accordé par le pharmacien pour la dispensation du médicament**

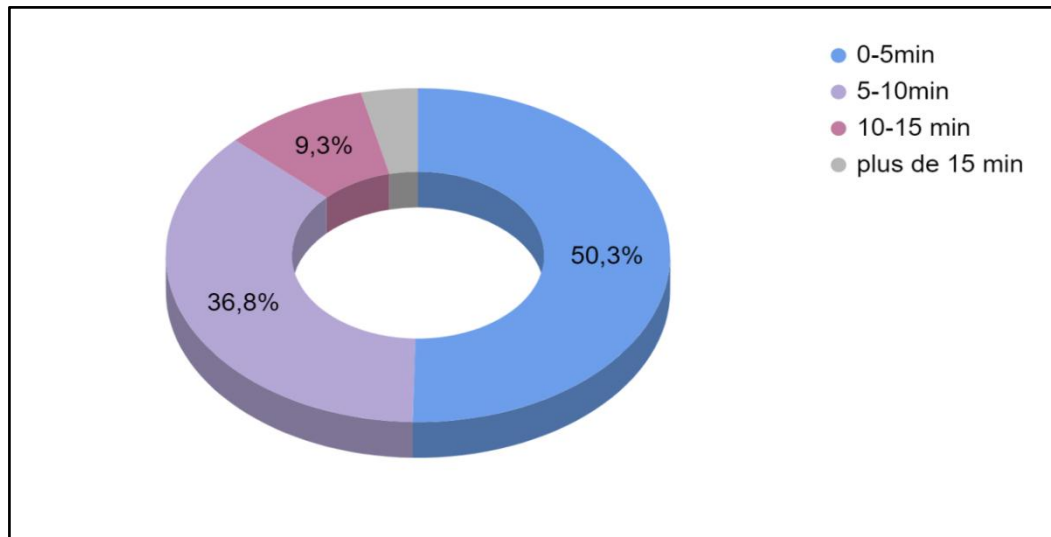


Figure 27 : Répartition des patients selon le temps moyen accordé par le pharmacien pour la dispensation du médicament

Plus de la moitié des personnes (50,3 %) annoncent que 0-5 min est le temps moyen que le pharmacien accorde pour disposer le médicament, 36,8 % qui illustrent 111 patients indiquent que les pharmaciens consacrent 5 à 10 min. Alors que 9,3 % des patients révèlent que le temps prit par le pharmacien est entre 10 et 15 min. Quoique 3,6 % qui reflète 11 patients stipulent que les pharmaciens attribuent plus de 15 min pour l'explication.

- **Selon la considération des conseils des professionnels de la santé**

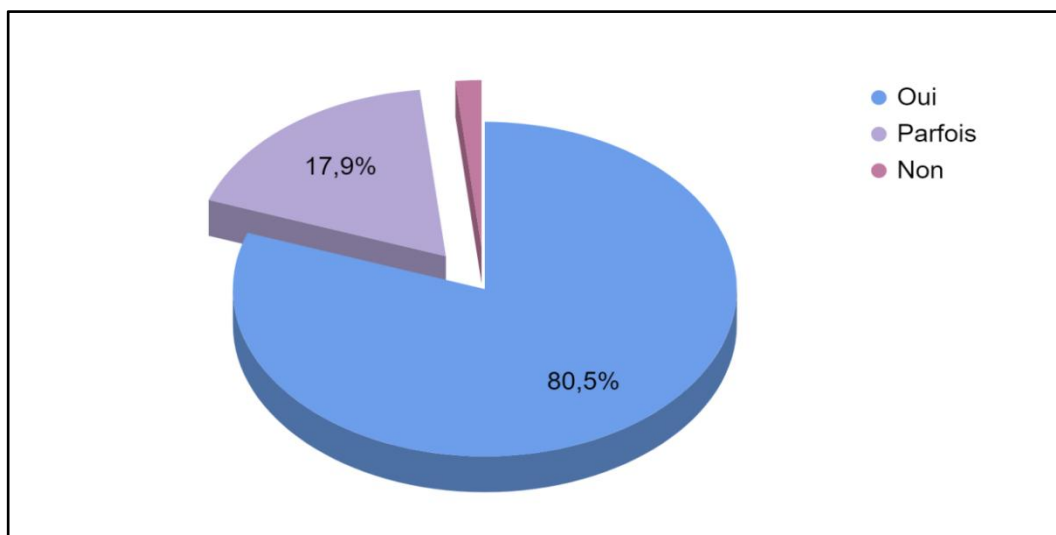


Figure 28 : Répartition des patients selon la considération des conseils des professionnels de la santé

Parmi 302 personnes enquêtées, 80,5 % qui illustre 243 patients révèlent prennent au sérieux les conseils des professionnels de la santé. Tandis que 17,9 % qui est égale à 54

répondants, dévoilent prendre que parfois au sérieux les conseils des médecins et des pharmaciens. Les 1,6 % restants reflètent 5 personnes qui ne prennent pas les conseils au sérieux.

3.2. Résultats de l'enquête auprès des pharmaciens et des médecins

3.2.1. Description de la population des professionnels de santé

- Selon le métier

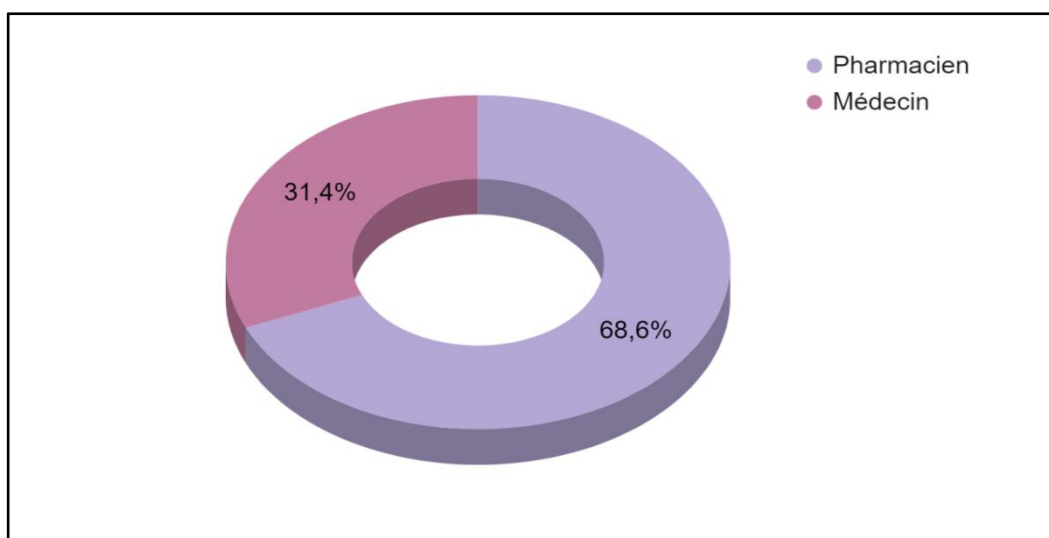


Figure 29 : Répartition des professionnels de santé selon la profession

Nous remarquons dans notre échantillon qu'il y a une prédominance des pharmaciens avec un pourcentage de 68,6 % et les médecins représentent 31,4 %.

- Selon la wilaya

Tableau 18 : Répartition des professionnels de santé selon la wilaya d'exercice

Wilaya	Pourcentage	Effectif	Wilaya	Pourcentage	Effectif
Blida	34,30 %	24	Relizane	2,90 %	2
Alger	12,90 %	9	Borj Bou Arreridj	2,90 %	2
Ain Defla	10,00 %	7	Constantine	2,90 %	2
Oran	5,70 %	4	Msila	1,40 %	1
Médéa	4,30 %	3	Adrar	1,40 %	1
Tipaza	2,90 %	2	Laghouat	1,40 %	1
Tizi Ouzou	2,90 %	2	Autres wilayas	11,20 %	8
Sidi Bel Abbès	2,90 %	2	Total	100,00 %	70

La répartition des questionnaires a été répartie sur plusieurs wilayas précédemment citées. Dont une majorité au niveau de la wilaya de Blida avec un pourcentage de 34,30 % suivis par la wilaya d'Alger et d'Ain Defla avec un pourcentage chacune de 12,90 % et 10,00 %

- **Selon la spécialité des médecins**

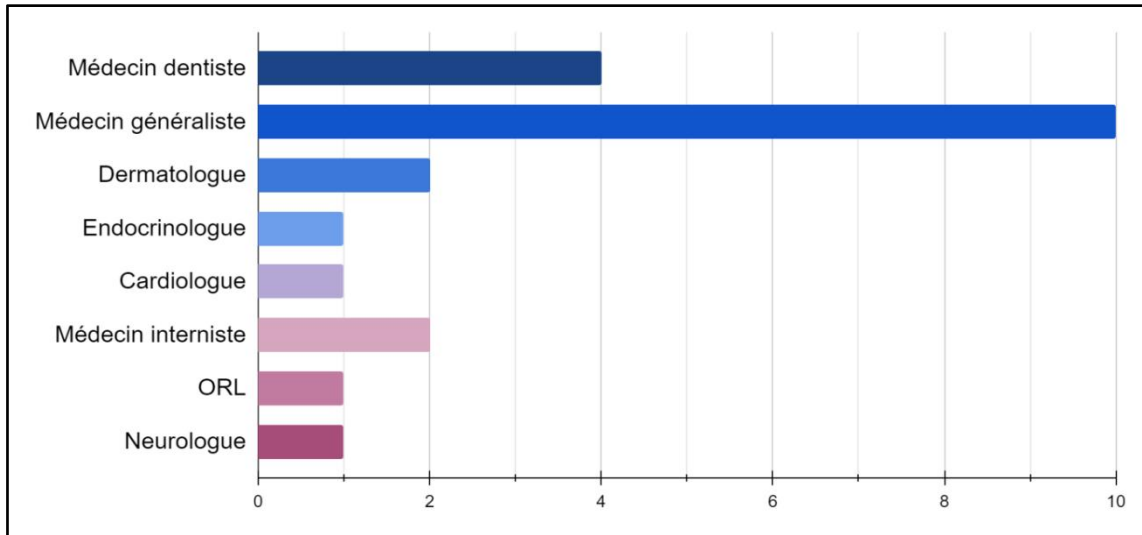


Figure 30 : Répartition des médecins selon la spécialité

Parmi les 22 médecins, la majorité est des généralistes (10 médecins), suivis par 4 médecins dentistes et le reste, c'est un mélange de deux dermatologues, deux médecins internistes, un endocrinologue, un cardiologue, un ORL et un neurologue.

- **Selon le mode d'exercice**

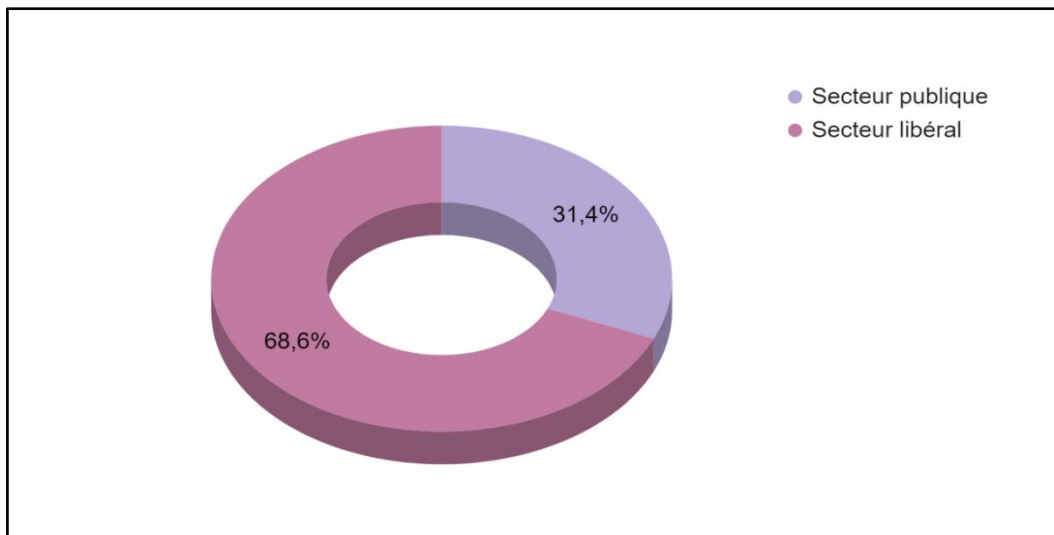


Figure 31 : Répartition des professionnels de santé selon le mode d'exercice

Dans notre échantillon, 68,6 % travaillent dans le secteur libéral, et le reste qui correspond à 31,4 % exercent leurs métiers dans le secteur public.

- **Selon la durée d'exercice**

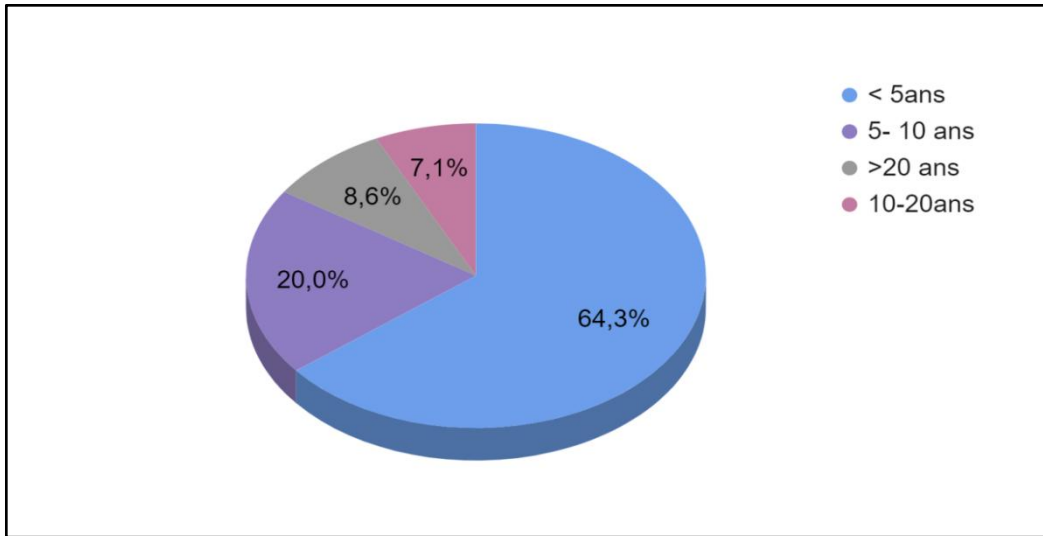


Figure 32 : Répartition des professionnels de santé selon la durée d'exercice

Sur 70 professionnels de santé enquêtés, 64,3 % ont une durée d'exercice inférieure à 5 ans, bien que 20 % aient une expérience professionnelle comprise entre 5 et 10 ans. Tandis que 8,6 % exercent leurs professions depuis plus de 20 ans et 7,1 % ont une expérience professionnelle comprise entre 10-20 ans.

3.2.2. L'évaluation des conseils des professionnels de santé

- **Le conseil des malades concernant leur alimentation durant la période de traitement**

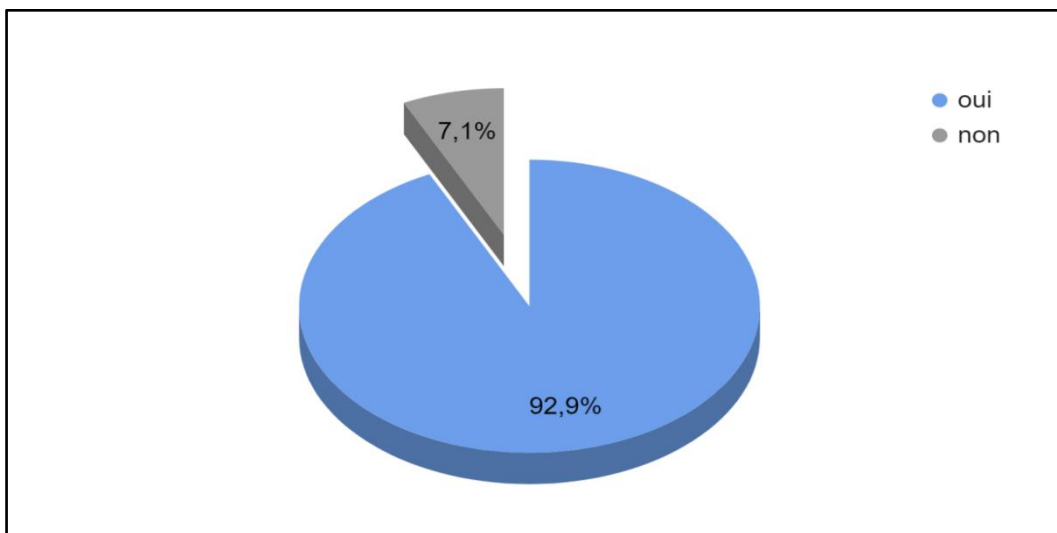


Figure 33 : Habitude des professionnels de santé de conseiller les malades sur leur alimentation durant la période de traitement

Nous remarquons que la quasi-totalité des professionnels de santé (92,9 %) conseillent leurs malades à propos de leur alimentation durant la période de traitement, quoique le reste qui reflète 7,1 % ne conseille pas les malades à ce sujet.

- **L'habitude des professionnels de santé à poser des questions aux patients à propos du régime alimentaire actuel**

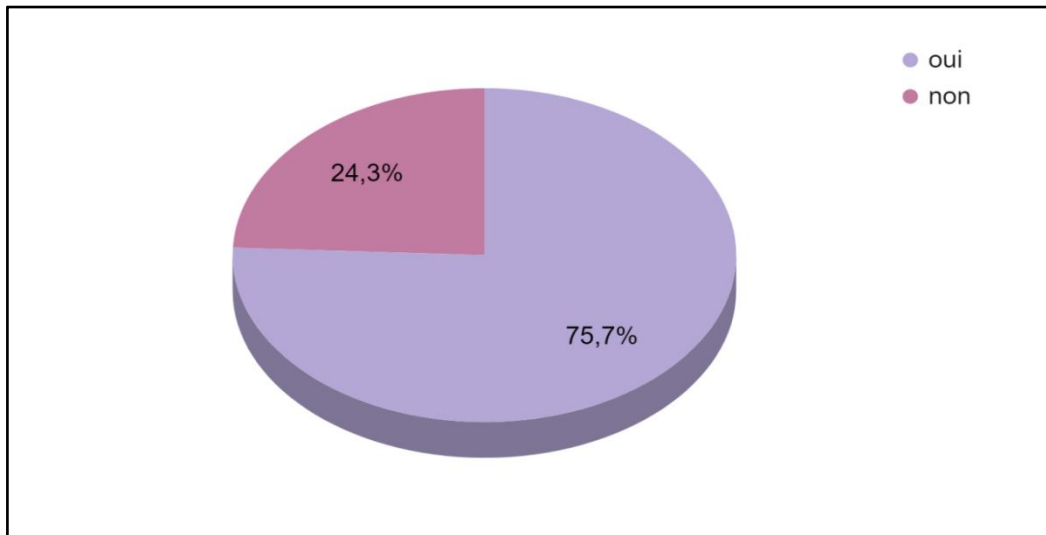


Figure 34 : Répartition selon l'habitude des professionnels de santé à poser des questions sur le régime alimentaire actuel

En ce qui concerne les questions posées aux patients à propos de leur régime alimentaire actuel pour détecter des IAM, 75,7 % affirment poser ces questions, contrairement à 24,3% qui ne les posent pas aux patients.

- **Le temps moyen accordé par le pharmacien pour le conseil et l'expliquer du traitement**

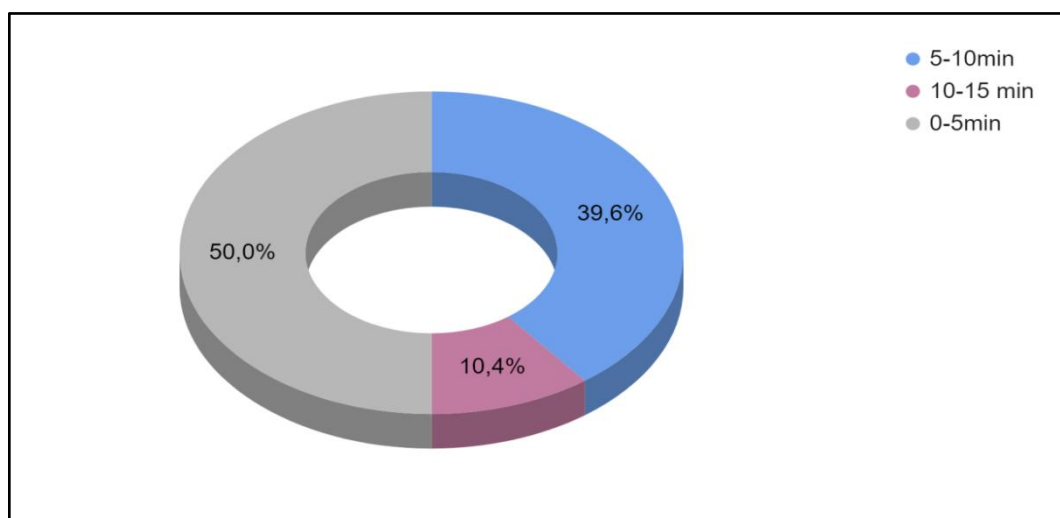


Figure 35 : Répartition des pharmaciens selon le temps moyen accordé pour le conseil et l'expliquer du traitement

Parmi les 48 pharmaciens, la moitié d'entre eux avouent prendre pas plus de 5 min pour expliquer le traitement au malade. Quoique 39,6 % prennent 5 à 10 min pour expliquer et conseiller le malade à propos de son traitement

Le reste des pharmaciens qui sont représentés par 10,4 %, consacrent 10 à 15 min pour l'explication et le conseil.

- **Le temps moyen accordé par le médecin pour le conseil et l'expliquer du traitement**

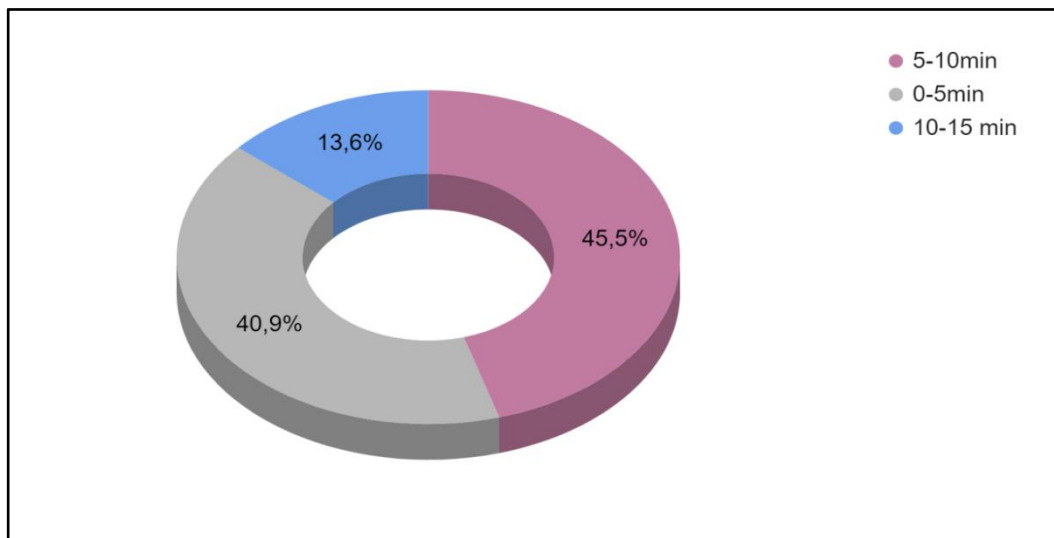


Figure 36 : Répartition des médecins selon le temps moyen accordé pour le conseil et l'expliquer du traitement

Chez 22 médecins, 45,5 % révèlent consacrer plus de 5 à 10 min pour bien conseiller le malade et lui expliquer son traitement. Par contre, 40,9 % dévoilent prendre pas plus de 5 min pour expliquer au malade son traitement. Quoique 13,6 % des médecins prennent 10 à 15 min pour conseiller et expliquer le traitement au malade.

- **La demande des conseils à propos du traitement par les patients**

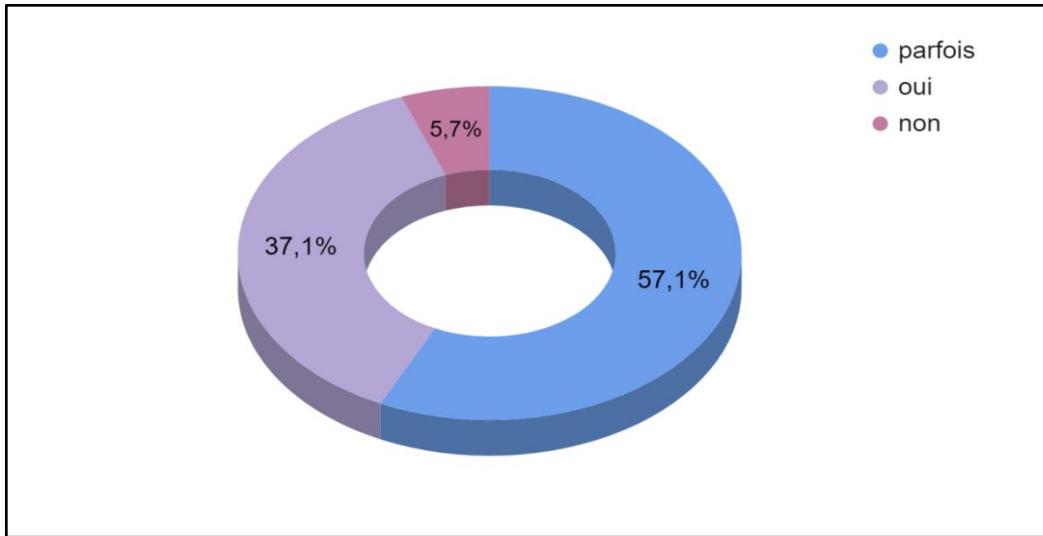


Figure 37 : Fréquence de recevoir des patients qui demandent des conseils à propos du traitement

À partir des réponses des professionnels de santé, nous remarquons que 57,1 % des patients réclament de temps en temps des conseils à propos de leurs traitements, bien que 37,1 % recherchent toujours des conseils, et le reste qui illustre 5,7 % ne demandent pas de conseils.

- **Selon la considération des conseils par des malades**

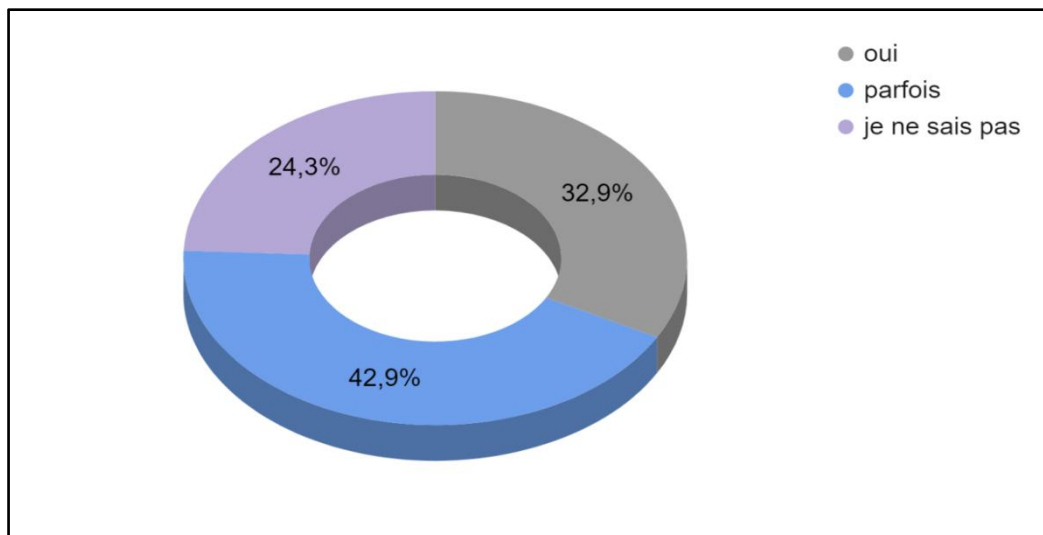


Figure 38 : Répartition selon la considération des conseils des professionnels de la santé

Selon les réponses des professionnels de santé enquêtés, 42,9 % des patients ne prennent qu'occasionnellement au sérieux les conseils des professionnels de santé, bien que 32,9 % prennent en considération leurs conseils. Quoique 24,3 % ne considèrent pas ces conseils.

3.2.3. Les connaissances des professionnels de santé concernant les interactions aliments-médicaments

- La détection des interactions aliments-médicaments chez les patients

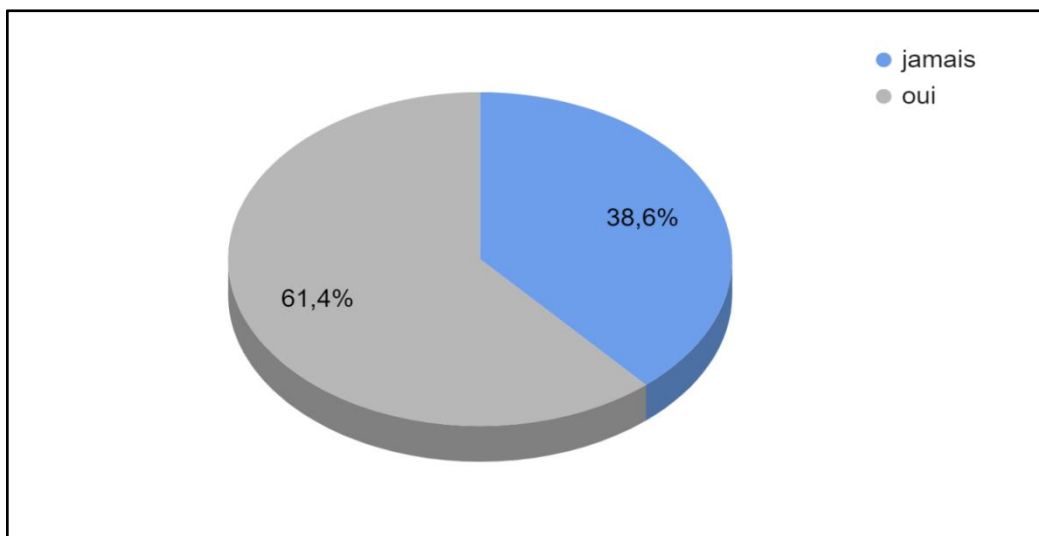


Figure 39 : Habitude des professionnels de santé à détecter des interactions aliments-médicaments chez les patients

La plupart des professionnels de santé enquêtés (61,4 %) répondent qu'ils ont déjà rencontré des IAM pendant que 38,6 % n'ont jamais détecté ces interactions.

Tableau 19 : Répartition des interactions aliments-médicaments détectées

Exemple	Pourcentage	Effectif	Exemple	Pourcentage	Effectif
je n'ai jamais rencontré une interaction	29,62 %	24	Café - lévothyroxine	3,70 %	3
Aliments verts – AVK	19,75 %	16	Sucré et salé - AIS	3,70 %	3
Lait - fer	11,11 %	9	lait - Vid D	2,47 %	2
Thé - fer	9,87 %	8	Sel - antihypertenseurs	2,47 %	2
Pamplemousse - Statine	7,40 %	6	Jus de fruits – bilastine	2,47 %	2
lait - Antibiotique	7,40 %	6	Total	100.00 %	81

On observe que 24 répondants avouent qu'ils n'ont jamais détecté une IAM, 19,75 % des réponses était sur l'interaction Aliments verts - AVK, 11,11 % à propos du lait avec le fer, 9,87 % était à propos du thé avec le fer. Le pamplemousse avec les statines et le lait avec les antibiotiques était représenté par 7,40% chacune. Parmi les interactions qui ont eu un

pourcentage de moins de 4% était le café - lévothyroxine, sucré et salé - AIS, lait vitamine D, sel et antihypertenseurs.

- **Les médicaments nécessitent un intervalle de temps avec le café**

Tableau 20 : Répartition des médicaments nécessitent un intervalle de temps avec le café

Les médicaments	Pourcentage	Effectif	Les médicaments	Pourcentage	Effectif
Lévothyroxine	16,67 %	17	Anxiolytiques	4,90 %	5
Fer	15,69 %	16	Antihypertenseurs	3,92 %	4
Fluoroquinolones	14,70 %	15	Calcium magnésium zinc	3,92 %	4
Je ne sais pas	13,72 %	14	AIS	2,94 %	3
Théophylline	7,84 %	8	Antispasmodiques	1,96 %	2
AINS	5,89 %	6	Antidiabétiques	1,96 %	2
paracétamol- caféine	5,89 %	6	Total	100,00 %	102

Les médecins et les pharmaciens signalant que les médicaments qui nécessitent un intervalle de temps avec le café sont la lévothyroxine avec un pourcentage de 16,67 % et les suppléments en fer avec 15,69 % suivi par les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones exprimés par 14,70 %, alors que 14 enquêtés admettent ne pas connaître les médicaments à éviter avec le café. La théophylline était illustrée avec 7.84 %.

Les AINS et l'association paracétamol caféine avaient chacun un pourcentage de 5.89 %.

Les réponses ayant un pourcentage de moins de 5 % sont les suivantes : Les anxiolytiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les antispasmodiques, les corticoïdes et le calcium, magnésium et le zinc.

- **Les interactions possibles avec le pamplemousse**

Tableau 21 : Répartition des interactions possibles avec le pamplemousse

Les médicaments	Pourcentage	Effectif	Les médicaments	Pourcentage	Effectif
Je ne sais pas	20,83 %	15	carbamazépine	2,78 %	2
Les statines	29,16 %	21	Anticoagulants	2,78 %	2
Les médicaments métabolisés par CYP450	29,16 %	21	médicaments qui provoquant des effets secondaires	2,78 %	2

Antidépresseurs	6,94 %	5	Inhibiteurs de la pompe à efflux	1,39 %	1
Ciclosporine	2,78 %	2	Antiémétiques	1,39 %	1
			Total	100.00 %	72

Selon les praticiens enquêtés, 15 d'entre eux avouent être ignorants sur les médicaments qui interagissent avec le pamplemousse. Les statines et les médicaments métabolisés par le CYP450 illustrent chacun 29.16 % comme étant les médicaments qui interagissent avec le pamplemousse. 6,94 % était à propos des antidépresseurs. Les médicaments et les autres réponses qui sont au-dessous de 3 % sont : Ciclosporine, carbamazépine, les anticoagulants et les antiémétiques.

- **Les aliments à éviter avec les suppléments de fer**

Tableau 22 : Répartition des aliments à éviter avec les suppléments de fer

Aliments	Pourcentage	Effectif	Aliments	Pourcentage	Effectif
Thé	28,44 %	33	Céréales	2,58 %	3
Lait et ses dérivés	20,69 %	24	Zinc et cuivre	2,58 %	3
Café	18,10 %	21	Viande et sardines	1,72 %	2
Je ne sais pas	13,80 %	16	Fèves	1,72 %	2
Calcium	9,48 %	11	Millepertuis	0,86 %	1
			Total	100.00 %	116

Concernant les réponses des médecins et des pharmaciens à propos des aliments à éviter avec les suppléments en fer. Ils ont cité en premier lieu le thé, le lait et ses dérivés et le café avec des pourcentages respectifs de 28,44 %, 20,69 % et 18,10 %.

16 professionnels de santé avouent ne pas connaître la réponse. Les aliments riches en calcium illustrent 9,48 %. Les aliments représentaient avec un pourcentage de moins de 3% était les céréales, les fèves, la viande, la sardine et les aliments riches en zinc et cuivre.

- **Les aliments à ne pas recommander avec les antibiotiques de la famille des tétracyclines et des fluoroquinolones**

Tableau 23 : Répartition des aliments à ne pas recommander avec les antibiotiques de la famille des tétracyclines et des fluoroquinolones

Aliments	Médecin	Pharmacien	Total général
Le lait et les produits laitiers	9	27	36
Je ne sais pas	10	5	15
Aliments riches en calcium	1	6	7
Le café	2	2	4
Les aliments riches en Mg, Al et Fe	0	4	4
Thé, jus de fruits et boissons riches en vit C	0	2	2
Aucun aliment	0	2	2
Total général	22	48	70

Selon le graphe et le tableau ci-dessus, 36 médecins et pharmaciens disent que le lait et les produits laitiers sont parmi les aliments qui ne sont pas recommandés avec les antibiotiques de la famille de tétracyclines et de fluoroquinolones. Par contre, 15 enquêtés ne connaissent pas la réponse à cette question, 10 d'entre eux sont des médecins. 7 professionnels de santé pensent que les aliments riches en calcium sont à éviter, et 4 autres pensent que c'est le café.

6 pharmacies citent les aliments riches en Mg, Al et en Fe, le thé, le jus de fruits et boissons riches en vitamine C. Deux pharmaciens pensent qu'aucun aliment n'interagit avec ces antibiotiques.

- **Les aliments à éviter avec la lévothyroxine**

Tableau 24 : Répartition des aliments à éviter avec la lévothyroxine

Aliments	Pourcentage	Effectif	Aliments	Pourcentage	Effectif
Je ne sais pas	21,43 %	18	Protéines	2,38 %	2
Café	16,67 %	14	Glucides	2,38 %	2
Différentes variétés de choux	10,71 %	9	Pamplemousse	2,38 %	2
Lait	9,52 %	8	Jus de fruits	1,19 %	1
Les fruits de mer (riches en iode)	9,52 %	8	Thé	1,19 %	1

Soja	7,14 %	6	Légumes crus	1,19 %	1
Fibres	4,76 %	4	Lipides	1,19 %	1
Fer	3,57 %	3	Tous les aliments	1,19 %	1
Calcium	3,57 %	3	Total	100,00 %	84

On remarque que le pourcentage le plus élevé, est 21,43 % reflétant 18 professionnels de santé qui avouent ne pas connaître les aliments qui affectent la lévothyroxine.

Suivi du café et les différentes variétés de choux cité chacun avec un pourcentage de 16,67% et 10,71 % comme étant les aliments à éviter avec la lévothyroxine.

Parmi les aliments mentionnés, on trouve le lait et les fruits de mer avec un pourcentage de 9,52 % pour chacun d'entre eux et aussi le soja et les fibres qui ont eu un pourcentage égal à 7,14 % et 4,76 % respectivement.

Les réponses concernant les aliments à éviter avec la lévothyroxine, ayant un pourcentage de moins de 4 % sont les suivantes : le fer, le calcium, les protéines, les glucides, les lipides, le pamplemousse, le thé, les jus de fruits et les légumes crus.

- **Les aliments à éviter avec les antihypertenseurs de type bêta bloquants**

Tableau 25 : Répartition des aliments à éviter avec les bêtabloquants

Bêtabloquants	Pourcentage	Effectif	Bêtabloquants	Pourcentage	Effectif
Je ne sais pas	40,24 %	33	Thé	2,44 %	2
Pamplemousse	14,63 %	12	Aliments riches en vit k	2,44 %	2
Café	13,41 %	11	Alcool	2,44 %	2
Sel	8,54 %	7	Produits gras	2,44 %	2
La réglisse	3,66 %	3	Millepertuis	1,22 %	1
Aliments riches en potassium	3,66 %	3	Les aliments riches en protéines	1,22 %	1
Les produits laitiers	3,66 %	3	Totale	100,00 %	82

Selon le tableau, 33 médecins et pharmaciens révèlent être ignorants à propos des aliments à éviter avec les antihypertenseurs de type bêta bloquant.

Le pamplemousse, le café et le sel représentent respectivement 14,63 %, 13,41 % et 8,54 % des réponses. Les réponses concernant les aliments à éviter avec les bêtabloquants, ayant un pourcentage de moins de 4 % sont les suivantes : les aliments riches en potassium, en vitamine k, en protéines et en gras, le thé, les produits laitiers, la réglisse et l'alcool.

- **Les aliments à déconseiller avec les anti-vitamine-k « AVK »**

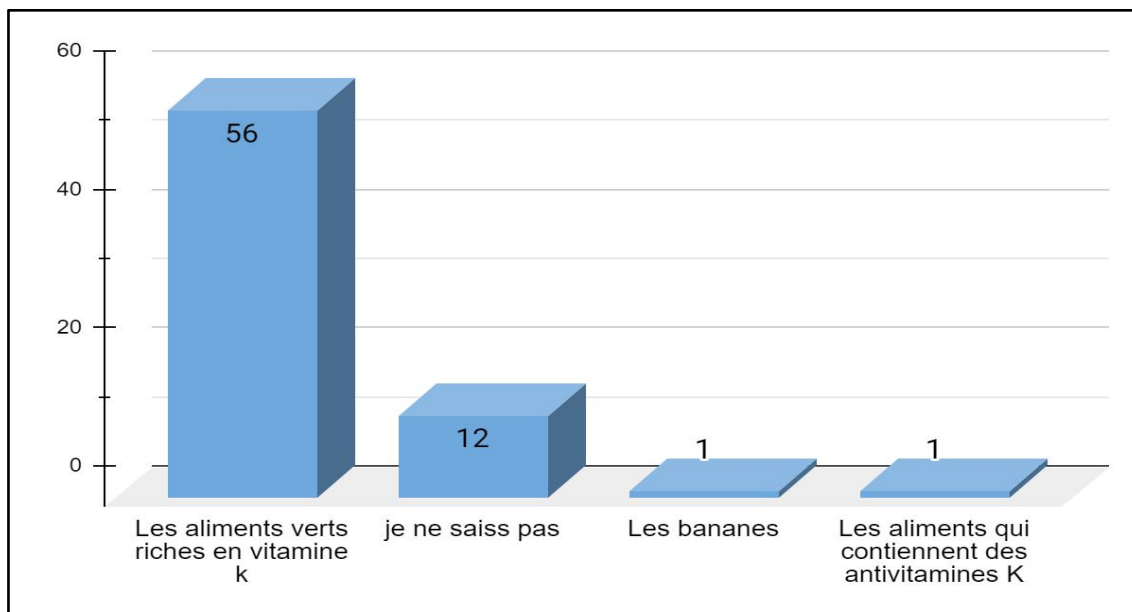


Figure 40 : Répartition des aliments à éviter avec les anti-vitamine-k «AVK»

Selon les réponses des médecins et des pharmaciens, 56 enquêtés parlent des aliments verts riches en vitamine k en tant qu'aliments à éviter avec les AVK. Par contre, 12 personnes ignorent la réponse.

- **Les aliments déconseillés avec la lévodopa**

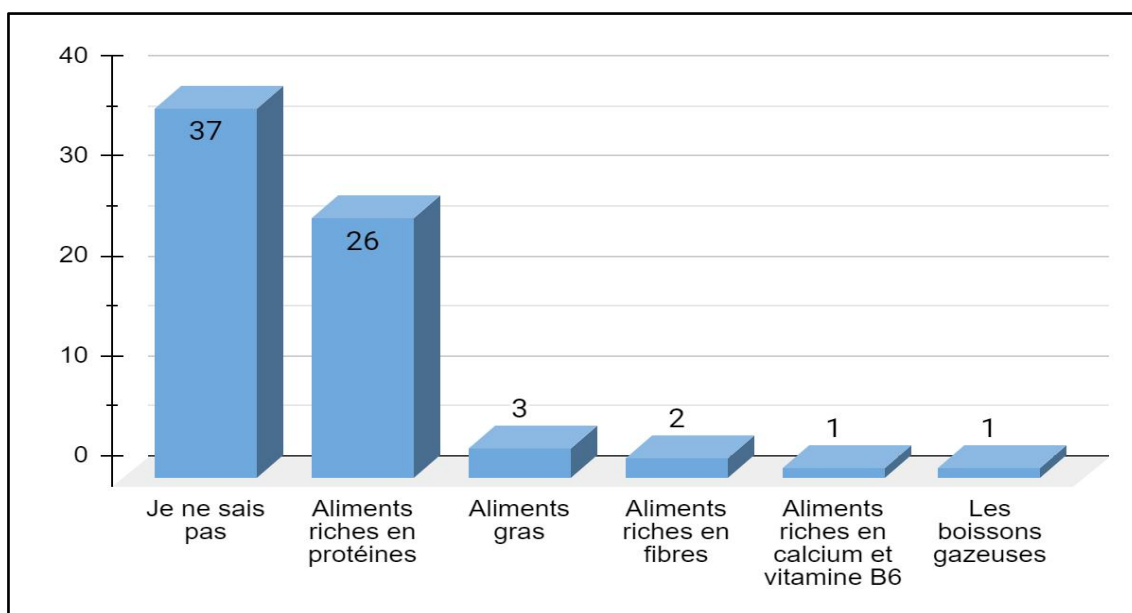


Figure 41 : Répartition des aliments à éviter avec la lévodopa

Au sein des 70 médecins et pharmaciens interrogés, 37 répondants ne connaissent pas les aliments déconseillés avec la lévodopa, bien que 26 personnes mentionnent les aliments

riches en protéines comme étant déconseillés avec cette molécule. Les 7 autres évoquent les aliments gras, riches en fibres, en calcium et vitamine b6 et les boissons gazeuses.

4. Discussion

4.1. Discussion des résultats du questionnaire destiné aux patients

Les informations générales sur les participants et les habitudes alimentaires

La population interrogée est variable et hétérogène, nous avons eu plus de répondants femmes qu'hommes et cela est due à la délivrance du questionnaire dans les groupes de femmes sur les réseaux sociaux. On retrouve une prédominance des personnes ayant un âge entre 18 et 30 ans et un niveau universitaire ou équivalent, cela peut être expliqué par l'emploi fréquent des réseaux sociaux par ces personnes. Ce résultat serait lié au fait que le questionnaire a été publié sur les réseaux sociaux. Nous avons trouvé une relation inversement proportionnelle entre l'âge et l'utilisation des réseaux sociaux, car ils maîtrisent mieux l'outil technologique.

On observe que 81,1 % des répondants qui correspondent à 244 personnes ne présentent aucune maladie chronique, contrairement à 18,9 % qui souffrent d'une ou de plusieurs maladies chroniques.

L'hypertension artérielle et le diabète type 2 sont les maladies chroniques prédominantes avec des pourcentages de 25.28 % et 11.50 % respectivement. Suivie par l'asthme correspond à 9.19 % des pathologies évoquées. L'allergie, l'insuffisance cardiaque et hyperlipidémie représentent chacune 6,90 % des maladies signalées. Le diabète de type 1 et hyperthyroïdie sont représentés chacun par un pourcentage de 4.60 %. On a des maladies minoritaires avec un pourcentage chacune de moins de 4 % qui sont les suivantes : le psoriasis, la maladie de Crohn, l'hypothyroïdie, le cancer, les maladies psychiatriques et articulaires, la colopathie fonctionnelle, l'intolérance au lactose, la maladie de Basedow, la prostatite, le lupus, l'anémie, la dermatite séborrhéique et les varices.

Un quart des répondants prennent des médicaments et parmi ces traitements mentionnés, les antihypertenseurs et les antidiabétiques sont les traitements majoritaires avec des pourcentages de 28,08 % et 15,75 % respectivement. Les autres traitements qui ont un pourcentage entre 4 et 6 % sont les suivants : les AINS, les antihistaminiques, l'acide acétylsalicylique, les antiasthmatiques, les hypocholestérolémiants et la lévothyroxine. Parmi les traitements minoritaires évoqués par les répondants qui ont un pourcentage

moins de 3 % on trouve : les suppléments en fer et compléments alimentaires, les corticoïdes, les neuroleptiques, les anticancéreux, les antigoutteux, les inhibiteurs de la pompe à protons, mézalazine et la pilule contraceptive, les antibiotiques de la famille des tétracyclines, le traitement de la prostatite et le benzylthiouracile.

L'hypertension, le diabète et l'asthme sont les maladies les plus fréquentes en Algérie, surtout chez les personnes âgées. Elles sont liées au mode de vie et aux facteurs de risque comme le tabagisme, un régime alimentaire déséquilibré et l'inactivité physique. Ces maladies nécessitent plusieurs classes de médicaments.

À propos du régime alimentaire, la plupart des patients ne suivent pas un régime alimentaire particulier, contrairement aux 54 restants (17,9 %) qui suivent un régime alimentaire. Parmi ces régimes, le plus suivi est celui sans sel, sucre et gras qui est adopté par 26 personnes. Le régime équilibré est entretenu par 11 répondants. Les autres régimes mentionnés sont : une diète pour maigrir et une autre pour la prise de masse, des régimes sans lactose, sans viande et sans fibre.

Concernant les boissons, les plus consommées sont le café et le lait avec 157 et 144 répondants respectivement. Suivi par le thé, les jus de fruits, les tisanes, l'eau et d'autres boissons.

Ces résultats peuvent nous conduire à dire que le régime alimentaire n'est pas pris au sérieux par les patients et que notre population n'a pas assez d'information sur l'importance d'un régime équilibré et sain, certains ne sont pas motivés et ne peuvent pas entretenir un régime précis. Cela est peut-être dû aux aliments comportant des bienfaits pour la santé qui sont chers et inaccessible pour tout le monde.

La raison la plus souvent évoquée pour boire du lait est son riche contenu en calcium, et que le café est un stimulant du système nerveux central. Le mélange café au lait est pris par la population algérienne comme petit-déjeuner le matin, une alternative plus douce pour les personnes qui n'apprécient pas l'amertume et l'acidité du café.

Les connaissances des patients concernant les interactions aliments-médicaments

Le plus grand nombre des patients (79,8 %), savent que l'alimentation peut affecter le médicament et cela soit par la modification de l'absorption du médicament ou la provocation d'un échec thérapeutique selon 175 et 164 personnes, par la modification de l'effet prévu du médicament selon 137 personnes et la provocation d'une intoxication ou modification de l'élimination du médicament selon 83 et 55.

La plupart des patients ne sont pas suffisamment informés sur l'effet de l'aliment sur le médicament, ces interactions sont beaucoup connues par toute la population.

Ils ne savent pas que les IAM ne se limite pas aux seules interactions relatives à l'absorption et peuvent influencer les autres étapes du système ADME et cela peut entraîner la modification de l'effet thérapeutique du médicament et dans certain cas, cette interaction peut provoquer une intoxication ou un échec thérapeutique. Selon l'article de S. Mouly et al. Publié en France en 2015, les IAM peuvent engendrer une baisse des concentrations plasmatiques du médicament prédisposant à l'échec thérapeutique, ou à l'opposé, une augmentation des concentrations à l'origine d'un risque accru de toxicité parfois gravissime. (Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ?) [72].

42,9 % des répondants connaissent quelques aliments qui interagissent avec les médicaments et affectent leur effet sur l'organisme. Parmi eux, ils ont cité en premier lieu le café, le thé et le lait avec respectivement des pourcentages de 20,47 %, 15,80 % et 15,20 %. Suivi d'huile d'olive et pamplemousse qui sont représentés chacun par un pourcentage de 13,45 %. Les légumes verts correspondent à 7,02 % des aliments évoqués. Parmi les aliments cités par les répondants qui ont un pourcentage de moins de 3.5 % on trouve l'alcool, les boissons gazeuses, les fruits et les aliments riches en fibre et calcium.

Les conseils des professionnels de santé donnés aux patients

Selon les répondants, 56,3 % déclarent que les médecins ne posent pas de questions à propos du régime alimentaire et 18,9 % des personnes sont questionnées, tandis que le reste, illustré par 24,8 % affirment que leurs médecins les questionnent qu'occasionnellement.

Selon les réponses collectées, 39,7 % de la population générale est informée par le médecin sur la manière et le moment de la prise des médicaments et les aliments à éviter durant le traitement, alors que le reste n'est pas informé, ou bien, il est de temps à autre.

Plus de trois quarts des réponses qui correspond à 227 patients énoncent que le pharmacien prend le temps de les conseiller sur la manière et le moment de la prise des médicaments prescrits par le médecin ou à vente libre. Tandis que le reste annonce que le pharmacien ne les conseiller que des fois.

Selon Art. 179 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé, le pharmacien assure des services liés à la santé et participe à la formation, au conseil, au suivi et à l'éducation thérapeutique pour la santé des usagers [2].

Plus de la moitié des patients questionnés déclarent être réceptionnés moins de 5 min par le pharmacien et le médecin lors de l'explication des médicaments. Moins de 6 % des malades indiquent que les pharmaciens et médecins attribuent plus de 15 min pour l'explication.

Plus de la moitié des malades prennent toujours ou souvent leurs traitements de la même pharmacie, cela est dû à la relation entre le pharmacien et le patient, la disponibilité des médicaments, l'emplacement, la qualité de service et l'accueil. On note que même si la disponibilité des médicaments est primordiale pour 198 personnes, la proximité et l'emplacement de l'officine est essentiel pour 182 personnes. La qualité des conseils est nécessaire pour 120 patients. Tandis que, 111 personnes optent pour une officine dans le pharmacien donne des conseils. Enfin, 82 personnes désignent une pharmacie selon les compétences du personnel. Cette enquête révèle néanmoins quelques lacunes concernant le conseil du pharmacien. En effet, 125 patients ne reçoivent pas d'autres informations que ceux liées à la posologie ou le mode d'emploi de leurs traitements, bien que 110 personnes reçoivent des conseils sur les effets indésirables, 109 patients obtiennent l'explication de l'intérêt de chaque médicament, le reste reçoit des informations sur les aliments à éviter avec ces médicaments, les interactions entre les différents médicaments et les conditions de conservation.

80.5 % des patients révèlent prendre au sérieux les conseils des professionnels de la santé. Tandis que le reste des répondants dévoilent prendre parfois au sérieux leurs conseils.

Avant de prendre ces médicaments, la majorité des patients enquêtés (91,7 %) lisent toujours ou bien souvent la notice, ces résultats sont les mêmes retrouvés avec l'étude de MAHUT Sophie réalisé en 2016 en France, la quasi-totalité de patients enquêtés (20/23), lisent la notice pour être informé et prévenu. (Comment les patients utilisent-ils la notice des médicaments ? Enquête qualitative compréhensive réalisée auprès de patients des Yvelines et du Val-d'Oise, 2016) [73].

En effet, la notice renferme beaucoup d'informations que le patient doit avoir en tête et qui le conforteront dans l'utilisation quotidienne des médicaments. Elle permet à tous les patients de mieux maîtriser leur médicament permettant une meilleure prise en charge et une meilleure réaction dans les différentes circonstances.

4.2. Discussion des résultats du questionnaire destiné aux professionnels de santé

Les informations générales sur les participants

Selon les réponses des professionnels de santé, on avait plus de pharmaciens que de médecins, ces derniers étaient majoritairement des médecins généralistes. Les médecins ne voulaient pas nous consacrer du temps pour répondre à ce questionnaire et on refusait de collaborer.

Ces résultats sont comparables à une enquête qui a été faite en France en 2016 auprès de médecins et pharmaciens hospitaliers, ils ont trouvé 57 % de pharmaciens (n = 42) et 43 % de médecins (n = 31). (Intérêt et utilisabilité du dossier pharmaceutique en pratique médicale. Enquête auprès de médecins et pharmaciens hospitaliers) [74].

Nous avons constaté que la majorité des pharmaciens /médecins questionnés travail dans le secteur libéral et sont fraîchement diplômés ayant une durée d'exercice inférieure à 5 ans, cela est dû à l'utilisation des réseaux sociaux beaucoup plus par les jeunes personnes, concernant le questionnaire mis en ligne.

Au sujet du questionnaire sous forme de papier, cette catégorie de personnels de santé était aussi les plus intéressés par notre sujet et ils nous ont laissé leurs emails pour avoir les réponses correctes.

L'évaluation des conseils des professionnels de santé

Selon les résultats de notre étude, plus de 75 % des professionnels de santé déclarent qu'ils conseillent leurs malades à propos de leur alimentation durant la période de traitement et qu'ils posent des questions sur leur régime alimentaire actuel pour détecter des IAM. Ces résultats sont incomparables avec ceux obtenus avec les malades, qui affirment ne pas être tous conseillés à ce sujet.

La quasi-totalité des professionnels de santé (94,2 %) reçoivent des patients qui demandent des conseils pour leurs traitements, ce qui signale le rôle principal du pharmacien et du médecin au sein de l'organisme de santé.

Comme cité précédemment, 80,5 % des patients prennent en considération les conseils des professionnels de santé. 75,80 % de ces derniers déclarent que les patients prennent toujours ou souvent en considération leurs conseils. Ces résultats sont similaires.

On note que 10 % des pharmaciens et 13,6 % des médecins interrogés signalent accorder une durée de 10 à 15 minutes pour conseiller et expliquer le traitement aux patients et 39,6% des pharmaciens et 45,5% des médecins prennent 5 à 10 min pour l'explication et le

conseil. Cette durée est jugée - par la population générale - supérieure au temps accordé. Quoique, près de la moitié des pharmaciens et des médecins avouent consacrer moins de 5 min.

L'évaluation des connaissances des professionnels de santé sur les interactions aliments-médicaments

La plupart des professionnels de santé enquêtés (61,4 %) répondent qu'ils ont déjà rencontré des IAM, parmi eux, 19,75 % des réponses était sur l'interaction Aliments verts - AVK, 11,11 % à propos du lait avec le fer, 9,87 % était à propos du thé avec le fer. Le pamplemousse avec les statines et le lait avec les antibiotiques était représenté chacune par 7,40%. Parmi les interactions qui ont eu un pourcentage de moins de 4% on retrouve : Café - lévothyroxine, sucré et salé - AIS, lait-vitamine D, sel -antihypertenseurs et jus de fruits -bilastine.

On observe que les professionnels de santé ne sont pas tous conscients des principales IAM comme l'effet du pamplemousse sur plusieurs classes de médicaments, les fibres et le café avec la L-T4, les fibres et les produits riches en protéine avec L-dopa.

Selon la revue de S. Mouly et al. les IAM restent encore mal connues et négligées des médecins. Elles se limitent le plus souvent à l'influence de l'horaire ou du type de repas sur l'absorption d'un médicament [72].

Les médicaments nécessitent un intervalle de temps avec le café :

14 professionnels de santé admettent ne pas connaître les médicaments à éviter avec le café. Certains médecins et pharmaciens signalant que les médicaments qui nécessitent un intervalle de temps avec le café sont la L-T4 avec un pourcentage de 16,67 %, les suppléments en fer avec un pourcentage de 15,69 % suivi par les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones exprimés par 14,70 %. Les réponses ayant un pourcentage de moins de 8 % sont les suivantes : la théophylline, AINS, l'association paracétamol caféine, les anxiolytiques, les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les antispasmodiques, les corticoïdes et le calcium, le magnésium et le zinc.

En comparant nos résultats à ceux de l'enquête de Wajid Syed Snr et al. réalisée en 2022 sur les connaissances des étudiants en pharmacie de premier cycle concernant les interactions aliments-médicaments à l'Université King Saud, en Arabie saoudite, on remarque que pour la théophylline, nos résultats sont similaire à ceux de l'étude avec 8,5% (n= 12) des étudiants qui affirment que les patients qui prennent de la théophylline doivent éviter l'excès de café (Evaluation of Knowledge of Food-Drug and Alcohol-Drug

Interactions Among Undergraduate Students at King Saud University – An Observational Study) [75].

La caféine et théophylline ont des effets similaires, ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables du médicament. C'est pour cela le patient doit éviter la consommation du café en cas de traitement antiasthmatique par la théophylline [51].

Mais, il y a une grande différence de résultats concernant les anxiolytiques, dans nos résultats près de la totalité des professionnels de santé ignorent l'interaction possible entre le diazépam avec le café. Les résultats de l'étude de Wajid Syed Snr et al. indiquent que la plupart des étudiants ne savaient pas que la consommation de caféine affectait l'efficacité du diazépam (57 %).

D'autre part, l'étude réalisée par Mohammed Zawiah et al. en 2020 pour comparer les connaissances actuelles des pharmaciens concernant les interactions aliments-médicaments en Jordanie, révèle que plus de la moitié des participants n'étaient pas au courant de l'interaction du diazépam avec la caféine.

Pour le diazépam, la co-administration avec des boissons et des aliments contenant de la caféine peut entraîner une réduction de des effets sédatifs et anxiolytiques du diazépam. Par conséquent, la connaissance des pharmaciens de ces interactions est importante pour optimiser la thérapie (Food-drug interactions : Knowledge among pharmacists in Jordan) [76].

Certes il ya une interaction entre le café et les antibiotiques, notamment de la famille des fluoroquinolones qui sont connues pour être des inhibiteurs puissants du CYP1A2. En effet, ces médicaments diminuent l'élimination de la caféine et peuvent alors provoquer son accumulation dans l'organisme, avec un surdosage et des effets toxiques [51].

Par ailleurs, comme évoqué dans la partie théorique, l'association Paracétamol + Caféine entraîne avec le café une potentialisation des effets indésirables entre la boisson et le médicament.

Les interactions possibles avec le pamplemousse :

Selon les praticiens enquêtés, 15 d'entre eux avouent être ignorants sur les médicaments qui interagissent avec le pamplemousse. Les statines et les médicaments métabolisés par le CYP450 illustrent chacun 29.16 % comme étant les médicaments qui interagissent avec le pamplemousse. 6,94 % était à propos des antidépresseurs. Les aliments et les autres réponses qui sont au-dessous de 3 % sont : Ciclosporine, carbamazépine, les anticoagulants, les antiémétiques et les inhibiteurs de la pompe à efflux. Ce score de connaissance chez les professionnels de santé n'est pas suffisant, d'autant plus

que le risque d'interaction et d'effets secondaires graves pour certains médicaments est jugé élevé.

Alors que l'étude précédente menée auprès d'étudiants par Wajid Syed Snr et al. indiquait que 62 (43,7 %) d'entre eux connaissaient les interactions de l'atorvastatine avec le pamplemousse. D'autre part, moins de la moitié des participants 61 (43 %) savaient que le jus de pamplemousse ne peut pas être consommé en toute sécurité avec tous les antibiotiques. En ce qui concerne les interactions de l'amiodarone avec le pamplemousse, 61(43 %) des étudiants en avaient connaissance [75].

Dans l'étude de jordanienne de Mohammed Zawiah et al. les connaissances sur les interactions pamplemousse-médicament ont été évaluées avec trois médicaments couramment utilisés : l'amiodarone, l'atorvastatine et les antibiotiques. Les scores de connaissances des participants allaient de 59,7 % pour l'amiodarone à 70,3 % pour l'atorvastatine et 66 % pour les antibiotiques [76].

Selon l'article de David G et al. Publié en 2013 sur les interactions entre le pamplemousse et les médicaments. Bien que le pamplemousse soit un fruit bien connu, il a été constaté que le pamplemousse agit comme un inhibiteur du CYP450 3A4, qui est-il est impliqué dans le métabolisme d'environ 50 % de tous les médicaments, ce qui détruit l'efficacité et la sécurité, et conduit même à des effets plus toxiques.

La prise concomitante de statines ou d'antiarythmiques ou bien encore d'antibiotiques avec du pamplemousse pourrait entraîner des résultats indésirables, avec des effets secondaires graves. Dans cette optique, la consommation des statines avec du pamplemousse provoque une rhabdomyolyse c'est-à-dire la dégradation du tissu musculaire qui conduit à la libération du contenu en fibres musculaires dans le sang. Il a également été rapporté que l'association de l'amiodarone avec le pamplemousse allongeait considérablement l'intervalle QT corrigé et provoquait des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes. L'utilisation concomitante d'érythromycine avec du jus de pamplemousse est considérée comme un risque d'interaction prédit élevé pour les torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle (Grapefruit–medicationinteractions:Forbidden fruit or avoidableconsequences?) [67].

Les aliments à éviter avec les suppléments de fer :

À propos des aliments à éviter avec les suppléments en fer. Ils ont cité en premier lieu le thé, le lait et ses dérivés et le café avec des pourcentages respectifs de 28,44 %, 20,69 % et 18,10 %. 16 professionnels de santé avouent ne pas connaître la réponse. Les aliments riches en calcium illustrent 9,48 %. Les aliments représentaient avec un pourcentage de

moins de 3 % était les céréales, les fèves, la viande, la sardine et les aliments riches en zinc et cuivre.

Comme précisé dans la partie théorique, les tanins et les polyphénols du thé et du café forment des complexes insolubles avec le fer non hémique et empêchent sa résorption, provoquent une diminution de son absorption.

Les aliments à ne pas recommander avec les antibiotiques de la famille de tétracyclines et de fluoroquinolones :

15 enquêtés ne connaissent pas la réponse à cette question, 10 d'entre eux sont des médecins, par contre 36 médecins et pharmaciens disent que le lait et les produits laitiers sont parmi les aliments qui ne sont pas recommandés avec les antibiotiques de la famille de tétracyclines et de fluoroquinolones. 7 professionnels de santé pensent que les aliments riches en calcium sont à éviter, et 4 autres pensent que c'est le café. 6 pharmacies citent les aliments riches en Mg, Al et en Fe, le thé, le jus de fruits et boissons riches en vit C. Ces résultats sont comparables à une étude de Wajid Syed Snr et al. un peu plus de la moitié des étudiants (52,8 %) ont démontré que le lait affecte l'efficacité de la tétracycline [75].

D'autre part les pharmaciens enquêtés par Mohammed Zawiah et al. ont démontré une connaissance adéquate de l'interaction de la tétracycline avec le lait et les produits laitiers, avec un score de 87,3 % [76].

Comme indiqué dans la partie théorique, le lait et les produits laitiers contiennent une grande quantité de calcium qui se lie à la tétracycline et les fluoroquinolones formant des complexes insolubles, empêchant leurs absorptions et entraînant finalement une faible biodisponibilité.

Les aliments à éviter avec la lévothyroxine :

18 répondants avouent ne pas connaître les aliments qui affectent la lévothyroxine. Le café et les différentes variétés de choux sont cités comme étant des aliments à éviter avec la L-T4, avec chacun un pourcentage de 16,67 %. Parmi les aliments mentionnés, on trouve le lait et les fruits de mer avec un pourcentage de 9,52 % pour chacun d'entre eux et le soja avec un pourcentage égal à 7,14 %. Les réponses concernant les aliments à éviter avec la L-T4, ayant un pourcentage de moins de 5 % sont les suivantes : les fibres, le fer, le calcium, les protéines, les glucides, les lipides, le pamplemousse, le thé, les jus de fruits et les légumes crus.

Ces résultats sont semblables aux résultats de l'enquête de Wajid Syed Snr et al. sur les étudiants en pharmacie, près des trois quarts des étudiants (n = 121) ne savent pas que la consommation de chou-fleur peut affecter l'efficacité de la L-T4 [75].

D'autre part, l'étude jordanienne de Mohammed Zawiah et al. constate que plus de la moitié des pharmaciens (58.3 %) n'étaient pas au courant de l'interaction de la L-T4 avec le chou-fleur. L'administration concomitante de L-T4, qui est un médicament à index thérapeutique étroit, avec une grande quantité de chou-fleur peut interférer avec l'apport en iode et la fonction thyroïdienne, entraînant un goitre [76].

Plus des trois quarts de nos professionnels de santé ne connaissent pas l'interaction entre le café et la L-T4 et ne savent pas que les fibres alimentaires influencent la biodisponibilité de la L-T4. Comme déjà mentionné dans la partie théorique, le café est mis en cause dans la diminution de l'absorption de la L-T4 et cette dernière s'adsorbe non spécifiquement à la fibre, ce qui conduit à la malabsorption du médicament.

Les aliments à éviter avec les antihypertenseurs de type bêta bloquants

33 médecins et pharmaciens révèlent être ignorants à propos des aliments à éviter avec les antihypertenseurs de type bêtabloquant.

Le pamplemousse, le café et le sel représentent respectivement 14,63 %, 13,41 % et 8,54 % des réponses. Les réponses concernant les aliments à éviter avec les bêtabloquants, ayant un pourcentage de moins de 4 % sont les suivantes : les aliments riches en potassium, en vitamine k, en protéines et en gras, le thé, les produits laitiers, la réglisse et l'alcool.

Comme déjà évoquer dans la partie théorique, le calcium présent dans notre alimentation est susceptible d'interagir avec l'aténolol et le sotalol en diminuant significative leurs ASC et C_{max} .

Un régime riche en protéines et pauvre en glucides augmente l'activité du CYP450 et le métabolisme du propranolol et du métoprolol cela diminue leurs biodisponibilités. L'atenolol voit une diminution de sa biodisponibilité après des repas riches en gras, et une réduction de son ASC lorsqu'il est pris avec le jus de pomme.

Les aliments sont déconseillés avec les anti-vitamine-k « AVK » :

56 enquêtés parlent des aliments verts riches en vitamine k en tant qu'aliments à éviter avec les AVK. Par contre, 12 personnes ignorent la réponse. Ces résultats sont comparables avec ceux de l'enquête de Mohammed Zawiah et al. les pharmaciens jordaniens ont démontré une connaissance adéquate concernant l'interaction de la warfarine avec les légumes verts avec des scores de 79,7 %. Pour la warfarine, une consommation élevée de

sources riches en vitamine K telles que le brocoli, les épinards, les choux de Bruxelles et la laitue augmentera la production de facteurs de coagulation, réduisant l'effet thérapeutique de la warfarine, prédisposant les patients aux caillots sanguins [76].

Selon l'enquête de Wajid Syed Snr et al. près de 58 (40,8%) des étudiants n'étaient pas d'accord avec l'affirmation selon laquelle les patients peuvent manger plus de légumes à feuilles vertes avec de la warfarine [75].

Les aliments déconseillés avec la lévodopa :

Au sein des 70 médecins et pharmaciens interrogés, 37 répondants ne connaissent pas les aliments déconseillés avec la L-dopa, bien que 26 personnes mentionnent les aliments riches en protéines comme étant déconseillés avec cette molécule. Les 7 autres évoquent les aliments gras, riches en fibres, en calcium et vitamine B 6 et les boissons gazeuses. Ce que pensent les 26 professionnels de santé est juste car une étude a démontré qu'un régime riche en protéines (les acides aminés aromatiques) peut entraîner une réduction de l'absorption et la pénétration cérébrale de la L-dopa, et la diminution de l'apport en protéines améliore la qualité de la réponse. Elle démontre aussi que la consommation d'un régime de fibres insolubles avec de la L-dopa provoque une augmentation de 71 % de la biodisponibilité de la L-dopa via une augmentation de la motilité gastro-intestinale [33]. Ces résultats sont comparables avec ceux d'une enquête réalisée de Mohammed Zawiah et al. montre que 53.7 % (n = 161) des pharmaciens ont pu identifier l'interaction de la L-dopa avec des aliments riches en protéines [76].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les aliments et les médicaments sont tous les deux nécessaires à une bonne santé, mais ils entraînent parfois des dangers quand ils sont utilisés en même temps.

En effet, même si de nombreux médicaments peuvent être pris indifféremment par rapport aux repas, d'autres sont susceptibles d'être impliqués dans des IAM.

Généralement, l'effet des aliments sur les médicaments se traduit par une modification de la biodisponibilité du médicament. Les substances alimentaires peuvent altérer l'absorption, la distribution, le métabolisme et/ou l'élimination des médicaments via des mécanismes physiologiques et physico-chimiques. Cependant, ce sont l'absorption et le métabolisme du médicament qui sont les deux étapes principalement impactées.

Certaines IAM peuvent être cliniquement pertinentes, et cela, en provoquant une augmentation ou une diminution de l'effet prévu du médicament qui se reflètera par une toxicité ou au contraire un échec thérapeutique. De même, certaines peuvent amplifier ou minimiser le risque de survenue et l'intensité des effets indésirables d'un médicament.

De plus, les conséquences réelles des IAM sont malheureusement sous-estimées. De ce fait, ces interactions doivent être bien identifiées.

Les professionnels de santé doivent être conscients de la nécessité de surveiller ces interactions potentielles et de conseiller les patients sur les aliments ou les boissons à éviter lors de la prise de certains médicaments.

La section « mode d'administration » du résumé des caractéristiques du produit peut indiquer les moments de la prise du médicament par rapport aux repas ou bien le fait que certains aliments sont à éviter pendant la durée du traitement. Mais, il est rare que ces notions soient accompagnées de précisions supplémentaires.

Le fait qu'à ce jour, l'intégralité des IAM et leur mécanisme respectif n'a pas encore été identifiée ne facilite pas non plus cette démarche. De plus, pour certaines d'entre elles, les données disponibles sont lacunaires et parfois beaucoup plus de recherches sont nécessaires pour identifier ce type d'interactions.

Par conséquent, les professionnels de santé, en particulier les médecins, négligent et ne disposent, que de sources d'information abrégées concernant les IAM. Cela se reflète sur la méconnaissance des patients.

La réalisation de notre travail semble contribuer à élargir l'accès du pharmacien officinal et du médecin à ces informations pour renforcer leurs conseils à ce sujet et donc améliorer l'efficacité du traitement ainsi que l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient.

LES RECOMMANDATIONS

- ❖ Il est conseillé de prendre la digoxine à distance des repas riches en fibres.
- ❖ Il est conseillé de prendre la lévothyroxine par voie orale environ une heure avant un repas.
- ❖ Il est recommandé d'éviter les aliments riches en protéines pendant le traitement avec la lévodopa.
- ❖ Il faut minimiser les aliments riches en tyramine durant le traitement avec les IMAO-A.
- ❖ Il est conseillé aux patients traités avec des anticoagulants de minimiser la teneur alimentaire en vitamine K.
- ❖ Il est recommandé de minimiser l'utilisation de millepertuis chez des patients traités par la cyclosporine, midazolam, tacrolimus, l'amitriptyline, la digoxine, l'indinavir, la warfarine et la théophylline.
- ❖ Il vaut mieux limiter ou éviter l'apport de caféine avec des médicaments comme les fluoroquinolones.
- ❖ Il est recommandé de prendre le thé à distance pour les patients supplémentés en fer et respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise du médicament et cette boisson.
- ❖ Le thé doit être pris à distance de chlorpromazine, lévomépromazine, imipramine, clomipramine et trimipramine, avec deux heures d'intervalle entre les prises.
- ❖ Il faut limiter, voire arrêter, la consommation de thé vert pendant un traitement comportant un médicament hépatotoxique chez les génétiquement prédisposés et le remplacer par du thé noir.
- ❖ Il convient d'éviter la prise d'aliments riches en calcium avec la tétracycline, les quinolones et les bisphosphonates.
- ❖ Il est recommandé de prendre la fexofénadine avec de l'eau, on évite le jus de pomme avec ce médicament.
- ❖ Il est préférable d'éviter la consommation de pamplemousse avec des médicaments comme l'atorvastatine, car même une seule consommation de jus de pamplemousse peut entraîner, dans certains cas, une toxicité médicamenteuse.
- ❖ Il est déconseillé de prendre la cyclosporine avec du jus de raisin violet.

- ❖ Il est conseillé de prendre le celiprolol à jeun, à distance de jus d'orange et de la nourriture qui peuvent causer une basse de tension artérielle.
- ❖ Il faut éviter les repas riches en graisses et riches en calories avec le saquinavir.
- ❖ Il est préférable de prendre les salicylés à distance des repas avec un grand verre d'eau sauf en cas d'antécédents de gastralgies.

Références bibliographiques

- [1] P. Perucca, « Les interactions entre les aliments et les médicaments dans la pratique officinale », UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES, France , Grenoble, 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01613518/document>
- [2] *JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 48*, vol. 18-11. 1439, p. 18. Consulté le: 17 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.miph.gov.dz/fr/wp-content/uploads/2023/04/receuil-fr-f.pdf>
- [3] « Etapes du devenir du médicament ».
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (consulté le 23 janvier 2023).
- [4] « Administration des médicaments - Médicaments », *Manuels MSD pour le grand public*.
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 23 janvier 2023).
- [5] marc TALBERT, G. WILLOQUET, et R. GERVAIS, *Guide PHARMACO*, 7e éd. Rueil-Malmaison: lamarre, 2006.
- [6] M. VAUBOURDOLLE, *MÉDICAMENTS*, Tome 6. in *Le Moniteur internat*. Rueil-Malmaison: groupe liaison SA, 1996.
- [7] « Paramètres pharmacocinétiques ».
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques> (consulté le 23 janvier 2023).
- [8] P. LECHAT *et al.*, *pharmacologie médicale*, 5e éd. in *Abrégés*. paris: MASSON, 1990.
- [9] B. G. KATZUNG, *Pharmacologie fondamentale et clinique*, 7e éd. piccin, 2000.
- [10] « Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique-Le médecin du Québec. 2002 ». Consulté le: 23 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://lemedecinquebec.org/Media/74445/073-084Michaud0802.pdf>
- [11] M. J. Neal, *Pharmacologie médicale*, 6e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck, 2017.
- [12] É. Larousse, « clairance - LAROUSSE ».
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/clairance/12004> (consulté le 23 janvier 2023).
- [13] K. Ziani *et al.*, « DRUG-FOOD INTERACTIONS: THE INFLUENCE ON THE PATIENT'S THERAPEUTIC PLAN », vol. 70, p. 5, nov. 2022, doi: 10.31925/farmacia.2022.5.3.
- [14] H. Bahri, A. Douaoui, M. Gharbi, et D. Amroun, « Point sur les interactions médicaments-aliments », *Batna J. Med. Sci.*, vol. 1, n° 2, p. 100-106, 2014, doi: 10.48087/BJMStf.2014.1211.
- [15] T. Yasuji, H. Kondo, et K. Sako, « The effect of food on the oral bioavailability of drugs: a review of current developments and pharmaceutical technologies for pharmacokinetic control », *Ther. Deliv.*, vol. 3, n° 1, p. 81-90, janv. 2012, doi: 10.4155/tde.11.142.
- [16] R. Bushra, N. Aslam, et A. Khan, « Food Drug Interactions », *Oman Med. J.*, vol. 26, n° 2, p. 77-83, mars 2011, doi: 10.5001/omj.2011.21.
- [17] « Les interactions médicament-aliment : les connaissances avancent ».
<https://www.aprifel.com/fr/article-revue-equation-nutrition/les-interactions-medicament-aliment-les-connaissances-avancent/> (consulté le 23 janvier 2023).

- [18] C. N. Amadi et A. A. Mgbahurike, « Selected Food/Herb–Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance », *Am. J. Ther.*, vol. 25, n° 4, p. 1-11, juill. 2018, doi: 10.1097/MJT.0000000000000705.
- [19] J. Deng *et al.*, « A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption », *Drugs*, vol. 77, n° 17, p. 1833-1855, 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0832-z.
- [20] M. Koziolok *et al.*, « The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 134, p. 31-59, juin 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.
- [21] J. DESMEULES *et al.*, « Interactions des médicaments avec l'alimentation », *PHARMA-FLASH*, vol. 29, n° 5, p. 17-21, 2002.
- [22] M. A. EL WARTITI, Y. BOUSLIMAN, et W. ENNEFFAH, « Gestion du risque clinique lié à l'interaction aliments-médicaments », *ACTUSANTE*, n° 27, p. 11-17, 2022.
- [23] P. P. Mahata, A. Thakur, S. Chakraborty, et N. N. Bala, « A Review on Pharmacist's Role in Mitigation of Food-Drug Interactions », *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 8, n° 4, p. 423-431, 2015, doi: 10.5958/0974-360X.2015.00071.2.
- [24] A. LOMBART, « Tableau des aliments | Association française de la Cystite interstitielle ». <http://asso-afci.org/content/tableau-des-aliments> (consulté le 1 février 2023).
- [25] E. Niederberger et M. J. Parnham, « The Impact of Diet and Exercise on Drug Responses », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 14, p. 1-22, 2021, doi: 10.3390/ijms22147692.
- [26] K. M. Koch *et al.*, « Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 8, p. 1191-1196, mars 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.18.3285.
- [27] R. Achterbergh *et al.*, « A short-term high fat diet increases exposure to midazolam and omeprazole in healthy subjects », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 12, n° 7, p. 715-720, juill. 2016, doi: 10.1080/17425255.2016.1192126.
- [28] A. Yin *et al.*, « Dietary Fat Modulates the Testosterone Pharmacokinetics of a New Self-Emulsifying Formulation of Oral Testosterone Undecanoate in Hypogonadal Men », *J. Androl.*, vol. 33, n° 6, p. 1282-1290, nov. 2012, doi: 10.2164/jandrol.112.017020.
- [29] « Développement et Santé | Médicaments et alimentation : quelles interactions ? » <https://devsante.org/articles/medicaments-et-alimentation-queelles-interactions> (consulté le 19 février 2023).
- [30] M. Zarezadeh, A. Saedisomeolia, M. Shekarabi, M. Khorshidi, M. R. Emami, et D. J. Müller, « The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: a systematic review of current evidence on human studies », *Eur. J. Nutr.*, vol. 60, n° 6, p. 2905-2921, sept. 2021, doi: 10.1007/s00394-020-02421-y.
- [31] C. Boutry, C. Bos, et D. Tomé, « Les besoins en acides aminés », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 22, n° 4, p. 151-160, 2008, doi: 10.1016/j.nupar.2008.10.005.
- [32] N. Fernandez, J. J. Garcia, M. J. Diez, A. M. Sahagun, R. Díez, et M. Sierra, « Effects of dietary factors on levodopa pharmacokinetics », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 6, n° 5, p. 633-642, mai 2010, doi: 10.1517/17425251003674364.
- [33] E. Cereda, M. Barichella, et G. Pezzoli, « Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease », *Nutr. Neurosci.*, vol. 13, n° 1, p. 29-32, févr. 2010, doi: 10.1179/147683010X12611460763760.

- [34] HANS KONRAD BIESALSKI, PETER GRIMM, et SUSANNE NOWITZKI-GRIMMHANS KONRAD BIESALSKI, « Sécurité alimentaire », in *nutrition*, 2eme édition.in atlas de poche. Lavoisier, 2001.
- [35] M. Rafehi *et al.*, « Highly Variable Pharmacokinetics of Tyramine in Humans and Polymorphisms in OCT1, CYP2D6, and MAO-A », *Front. Pharmacol.*, vol. 10, p. 1-13, oct. 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.01297.
- [36] « Y-a-t-il des interactions entre les médicaments et l'alimentation au quotidien ? | Mediachimie », *mediachimie*, mai 2017. <https://www.mediachimie.org/actualite/y-t-il-des-interactions-entre-les-m%C3%A9dicaments-et-l%E2%80%99alimentation-au-quotidien> (consulté le 28 mars 2023).
- [37] C. KASPERCZYK, « Utilisation des IMAO : une étude rétrospective naturalistique et habitudes de prescriptions des antidépresseurs par les psychiatres normands », CAEN, NORMANDIE - FRANCE, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03596165/document>
- [38] « Produits contenant de la tyramine », *Proxim*. <https://www.groupeproxim.ca/fr/article/sante/produits-contenant-de-la-tyramine> (consulté le 28 mars 2023).
- [39] SGI, « Fibres alimentaires », *Société gastro-intestinale* | www.mauxdeventre.org, 2020. <https://badgut.org/centre-information/sante-et-nutrition/fibres-alimentaires/?lang=fr> (consulté le 19 février 2023).
- [40] G. Ianiro *et al.*, « Levodopa absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives ».
- [41] A. Wiesner, D. Gajewska, et P. Paško, « Levodopa Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review », *Pharmaceuticals*, vol. 14, n° 3, p. 206, mars 2021, doi: 10.3390/ph14030206.
- [42] L. Liwanpo et J. M. Hershman, « Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 23, n° 6, p. 781-792, déc. 2009, doi: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
- [43] M. N. Fernandez-Martinez *et al.*, « A randomised clinical trial to evaluate the effects of *Plantago ovata* husk in Parkinson patients: changes in levodopa pharmacokinetics and biochemical parameters », *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14, n° 1, p. 296, déc. 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-296.
- [44] J. M. Ramírez-Moreno, I. Salguero Bodes, O. Romaskevych, et M. C. Duran-Herrera, « Broad bean (*Vicia faba*) consumption and Parkinson's disease: a natural source of L-dopa to consider », *Neurol. Engl. Ed.*, vol. 30, n° 6, p. 375-376, juill. 2015, doi: 10.1016/j.nrleng.2013.08.006.
- [45] « ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments - Vitamine K1 ». <https://ciqual.anses.fr/> (consulté le 20 février 2023).
- [46] « ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments - Vitamine k2 ». <https://ciqual.anses.fr/> (consulté le 20 février 2023).
- [47] F. Violi, G. Y. Lip, P. Pignatelli, et D. Pastori, « Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 10, p. 1-7, mars 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002895.
- [48] G. C. Kane, « Drug Interactions with Food and Beverages », in *Nutrition Guide for Physicians*, T. Wilson, G. A. Bray, N. J. Temple, et M. B. Struble, Éd., Totowa, NJ: Humana Press, 2010, p. 407-414. doi: 10.1007/978-1-60327-431-9_35.
- [49] « Médicament et café : interaction, risques, liste », *Journal des femmes SANTÉ*, 2021. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-medicaments/2739869-medicament-et-cafe-cafeine-interaction-risques-liste-contre-indication/> (consulté le 12 mars 2023).

- [50] C. Bernaud, « Consommation de thé et de médicaments : Que doit savoir le pharmacien à l'officine? », L'UNIVERSITÉ DE NANTES, 2014. Consulté le: 10 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://eu.docs.wps.com/l/sIKWgl4iZAd74jp8G?st=0t&fbclid=IwAR13CzIXMhYbOfLJrViEhqTcMJQSyd1zx7-gi2nhLJEIvP1Q_OnR9Aa8ZLNQ
- [51] « Interaction entre des médicaments et des aliments, des boissons ou le tabac », septembre 2022. <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/interactions-aliments-boissons-tabac-avec-medicaments> (consulté le 24 mars 2023).
- [52] A. Mossion, « Étude de la composition minérale et organique des liqueurs de thé et de leurs caractéristiques organoleptiques : Influence des paramètres physico-chimiques de l'eau », L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, 2007.
- [53] É. Larousse, « lait - LAROUSSE », *LAROUSSE*. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/lait/64403> (consulté le 4 mars 2023).
- [54] « Qu'est-ce que le calcium et pourquoi est-il important? », *EG*. <https://www.eg.be/fr/blog-sante/categories/vitamines-et-mineraux/calcium> (consulté le 6 mars 2023).
- [55] « Médicaments : les interactions avec les aliments à connaître | PharmaMarket », *ASSOCIATION DES UNIOS DE PHARMACIENS/ AUP*, 2017. https://www.pharmamarket.be/be_fr/id/1141/ (consulté le 6 mars 2023).
- [56] « Interactions médicamenteuses : les aliments et médicaments à ne pas associer | Santé Magazine », 9 novembre 2018. <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/5-interactions-entre-aliments-et-medicaments-a-connaître-334882> (consulté le 6 mars 2023).
- [57] « Tétracyclines ». <https://microbiologie-clinique.com/T%C3%A9tracyclines.html> (consulté le 6 mars 2023).
- [58] « Bisphosphonate Therapy ». <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Bisphosphonate-Therapy> (consulté le 6 mars 2023).
- [59] « Médicaments et alcool ou autres drogues : un mélange dangereux ». Consulté le: 10 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.infodrog.ch/files/content/ff-fr/FR_Medicaments_et_polyconsommation_consommateurs.pdf
- [60] « L'alcool », *camh*. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/l'alcool> (consulté le 10 mars 2023).
- [61] « Alcool et médicaments : attention danger », *Pharmacien Giphar*. <https://www.pharmacienghiphar.com/medicaments/prise-medicaments/alcool-et-medicaments-attention-danger> (consulté le 10 mars 2023).
- [62] « Médicaments et alcool », *VIDAL*, 2022. <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/alimentation-problemes-sante/medicaments-alimentation/alcool.html> (consulté le 12 mars 2023).
- [63] T. Christiaens, G. De Loof, et J.M. Maloteaux, « Interactions entre les médicaments et l'alcool », *Folia Pharmacother.*, vol. 44, n° 3, p. 1-9, mars 2017.
- [64] M. Chen, S. Zhou, E. Fabriaga, P. Zhang, et Q. Zhou, « Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review », *J. Food Drug Anal.*, vol. 26, n° 2, p. S61-S71, avr. 2018, doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.009.
- [65] J. Luo *et al.*, « The Pharmacokinetic Exposure to Fexofenadine is Volume-Dependently Reduced in Healthy Subjects Following Oral Administration With Apple Juice », *Clin. Transl. Sci.*, vol. 9, n° 4, p. 201-206, août 2016, doi: 10.1111/cts.12400.

- [66] Department of Food Engineering, Ege University of Izmir, Turkey, S. Otles, et A. Senturk, « Food and Drug Interactions: A General Review », *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, vol. 13, n° 1, p. 89-102, mars 2014, doi: 10.17306/J.AFS.2014.1.8.
- [67] D. G. Bailey, G. Dresser, et J. M. O. Arnold, « Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? », *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 185, n° 4, p. 309-316, mars 2013, doi: 10.1503/cmaj.120951.
- [68] Z. Petric, I. Žuntar, P. Putnik, et D. Bursać Kovačević, « Food–Drug Interactions with Fruit Juices », *Foods*, vol. 10, n° 1, p. 33, déc. 2020, doi: 10.3390/foods10010033.
- [69] « Statines ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines> (consulté le 23 février 2023).
- [70] « BESSEKRI K, REDAOUIA F et REKAI, « Conseils pharmaceutiques aux patients atteints de troubles du transit intestinal », UNIVERSITE SAAD DAHLAB, Algérie, Blida, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/18908> ».
- [71] « FICHE MÉTIER MÉDECIN GÉNÉRALISTE », *fed santé*, 12 août 2021.
- [72] « Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? La Revue de Médecine Interne, vol. 36, no 8, p. 530-9, août 2015, doi : 10.1016/j.revmed.2014.12.010. ».
- [73] « MAHUT Sophie, « Comment les patients utilisent-ils la notice des médicaments ? Enquête qualitative compréhensive réalisée auprès de patients des Yvelines et du Val-d’Oise », UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES, U F R DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL, France, Paris, 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sfmng.org/data/generateur/generateur_fiche/1449/fichier_these_sophie_mahut_-_version_definitive3caac.pdf ».
- [74] « Schuers M, Timsit M, Gillibert A, Fred A, Griffon N, Bénichou J, et al. Intérêt et utilisabilité du dossier pharmaceutique en pratique médicale. Enquête auprès de médecins et pharmaciens hospitaliers (étude MATRIX). Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique, vol. 64, no 4, p. 229-236, sept 2016, doi 10.1016/j.respe.2016.05.001. ».
- [75] W. Syed Snr, A. Bashatah, et M. B. A Al-Rawi, « Evaluation of Knowledge of Food–Drug and Alcohol–Drug Interactions Among Undergraduate Students at King Saud University – An Observational Study », *J. Multidiscip. Healthc.*, vol. Volume 15, p. 2623-2633, nov. 2022, doi: 10.2147/JMDH.S391363.
- [76] M. Zawiah *et al.*, « Food-drug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 6, p. 1-12, juin 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0234779.

Annexes

Annexe I (Questionnaire pour les patients)

Les interactions pharmacocinétiques aliments-médicaments

Dans le cadre de la préparation de notre mémoire de fin d'étude en pharmacie sur « les interactions pharmacocinétiques aliments-médicaments », nous vous prions de bien vouloir répondre à ce questionnaire. Nous vous remercions d'avance pour votre aimable contribution. Ce questionnaire est anonyme et strictement confidentiel.

كجزء من إعداد أطروحتنا بعنوان التفاعلات الدوائية والغذائية للحصول على لقب دكتور في الصيدلة نرجو منكم الاجابة على هذا الاستبيان، نشكركم مقدما على مساهمتكم هذا الاستبيان سري

*Obligatoire

Données sociodémographiques et antécédents médicaux البيانات الاجتماعية الديموغرافية والسوابق طبية

1. Votre wilaya : الولاية *
2. Êtes-vous : الجنس *
Homme ذكر
Femme أنثى
3. Quelle est votre tranche d'âge : السن *
-18 [18-30] [30-50] [50-70] +70ans
4. Niveau d'instruction : المستوى التعليمي *
 Primaire ابتدائي
 secondaire متوسط
 lycée ثانوي
 universitaire ou équivalent جامعي او ما يشابه
5. Avez-vous une maladie chronique ? هل تعاني من مرض مزمن ؟ *
 Oui نعم
 Non لا
6. Si oui, Laquelle ? : إذا نعم ، ما هو ؟ *
7. Prenez-vous des médicaments ? هل تأخذ أدوية معينة ؟ *
 Oui نعم
 Non لا
8. -Si oui, lesquels ? : إذا نعم ، ما هي ؟ *
9. Suivez-vous un régime alimentaire particulier ? هل تتابع حمية غذائية معينة ؟ *
 oui نعم
 non لا

10. إذا نعم ، ما هي ؟ : ? Si oui, lequel ?

11. * ما هي المشروبات التي تستهلكها دائماً؟ Quels boissons prenez-vous (le plus) au quotidien ?

-du café قهوة

Plusieurs réponses possibles.

- du thé شاي

- des tisanes شاي أعشاب

-du lait حليب

-des jus de fruits عصير فواكه

- aucune boisson لا استهلك

Autres boissons -:

التفاعلات الدوائية Interactions entre les médicaments et les aliments

12. Savez - vous que l'alimentation peut interagir et affecter les médicaments que vous prenez ? هل تعلم أن النظام الغذائي يمكن أن يؤثر على الأدوية وفعاليتها؟

oui نعم

non لا

13. * Savez-vous comment l'alimentation pourrait affecter le médicament ?

هل تعلم كيف يؤثر النظام الغذائي على الأدوية؟ Plusieurs réponses possibles.

- En modifiant l'absorption du médicament

عن طريق تغيير امتصاص الدواء

- En modifiant l'élimination du médicament

عن طريق تغيير طرح الدواء

- En modifiant l'effet prévu du médicament sur le corps

عن طريق تغيير التأثير المقصود للدواء على الجسم

- En provoquant une intoxication

يمكن أن يسبب تسمم

- En provoquant un échec thérapeutique

يمكن أن يسبب فشل العلاج

14. * Connaissez-vous quelques aliments qui interagissent avec les médicaments et affectent leur action sur le corps ? هل تعرف بعض الأطعمة التي يمكن أن تؤثر على الأدوية؟

oui نعم

Non لا

15. إذا نعم ، ما هي ؟ : ? Si oui, lesquels ?

16. Est-ce que votre médecin traitant prend le temps de vous parler du mode de prise des médicaments et les aliments à éviter durant le traitement ?

هل يستغرق طبيبك المعالج وقتاً للتحدث معك عن كيفية تناول الأدوية و عن الأطعمة التي يجب تجنبها أثناء العلاج؟

oui نعم

non لا

parfois أحيانا

Annexe II (Questionnaire des pharmaciens et médecins)

Les interactions pharmacocinétiques aliments-médicaments

Ce questionnaire entre dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'études en pharmacie qui évoque « Les interactions pharmacocinétiques aliments- médicaments »

Cher confrère/ chère consœur, nous comptons sur votre précieuse collaboration et vous prions de bien vouloir répondre le plus consciencieusement et le plus sincèrement possible à ce questionnaire, vos réponses seront strictement confidentiel.

Nous vous remercions d'avance pour votre aimable contribution.

***Obligatoire**

Données sociodémographiques

1. Vous êtes : *

Médecin

Pharmacien

2. Vous êtes de quelle Wilaya ? *

3. Si vous êtes médecin, qu'elle est votre spécialité ?

4. Quel est votre mode d'exercice ? *

Secteur libéral

Secteur publique

5. Quelle est votre durée d'exercice en tant que médecin / pharmacien ? *

< 5ans

5- 10 ans

10-20ans

>20 ans

Interactions aliments-médicaments

6. Conseillez-vous vos malades (au cabinet / au comptoir) concernant leur alimentation durant la période de traitement ? *

oui

non

7. Posez-vous des questions aux patients à propos de leur régime alimentaire actuel pour détecter des interactions « aliment – médicaments » ? *
- oui
- non
8. Quels est le temps moyen que vous accordez pour expliquer et conseiller le malade à propos de son traitement ? *
- 0-5min
- 5-10min
- 10-15 min
- plus de 15 min
9. Les patients demandent-ils des conseils à propos de leurs traitements ? *
- oui
- non
- parfois
10. Les malades prennent-ils en considération vos conseils ? *
- oui
- non
- parfois
- je ne sais pas
11. Avez-vous déjà détecté des interactions aliments-médicaments chez vos patients ? *
- jamais
- oui
12. Pouvez-vous nous citer quelques exemples ? *
- _____
13. Quels médicaments nécessitent un intervalle de temps avec le café ? *
- _____
14. Quels sont les interactions possibles avec le pamplemousse ? *
- _____

15. Quels sont les aliments à éviter avec les suppléments de fer ? *

16. Quels aliments ne sont pas recommandés avec les antibiotiques de la famille de tétracyclines et de fluoroquinolones ? *

17. Quels sont les aliments à éviter avec la lévothyroxine ? *

18. Pouvez-vous citer quelques aliments à éviter avec les antihypertenseurs de type bêta bloquants ? *

19. Quels aliments sont déconseillés avec les anti-vitamine-k «AVK» ? *

20. Quels sont les aliments déconseillés avec la lévodopa ? *

Si vous voulez recevoir les réponses aux questions précédentes sur les interactions entre les médicaments et les aliments, veuillez nous laisser votre adresse email, on vous enverra les réponses ultérieurement *

22. Un commentaire

Annexe III (Tableaux récapitulatifs des IAM)

DCI ou classe pharmacothérapeutiques	Moment de prise conseillé	Commentaires
Les antibiotiques		
• Bêta-lactamines	Prise pendant les repas.	Amélioration de la tolérance digestive par le repas.
• Fluoroquinolones et tétracyclines	Prise pendant les repas Eviter les aliments riches en calcium.	Chélation avec les ions calcium. Amélioration de la tolérance digestive par le repas.
• Erythromycine	Prise 1 h avant ou 2 h après les repas, avec de l'eau.	Instable en milieu gastrique acide. Diminution de C_{max} et F.
• Josamycine • Roxithromycine	Prise en dehors des repas.	Bases faibles précipitant quand le pH gastrique augmente avec le repas.
• Clarithromycine	Prise pendant les repas.	Augmentation de son absorption avec le repas. et amélioration de la tolérance digestive.
Les antifongiques		
• Griséofulvine	Prise pendant les repas.	Augmentation de sa dissolution et de sa solubilité par les sels biliaires.
• Itraconazole	Prise immédiatement après les repas.	Amélioration : de sa solubilité dépendante du pH gastrique, de l'augmentation du temps de transit gastrique et de l'action des sels biliaires.
• Fluconazole	Limiter sa consommation de caféine (café, thé).	Diminution du métabolisme de la caféine par le CYP1A2.
Les psychotropes		
• Clozapine, Olanzapine, Imipramine, Clomipramine, Fluvoxamine, Duloxétine.	Limiter sa consommation de caféine (café, thé).	Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.
• Iproniazide (IMAO)	Ne pas consommer d'aliments riches en tyramine.	Risque de crise hypertensive.
• Moclobémide (IMAO-A)	Consommation des aliments riches en tyramine dans des limites fixées,	Les MAO-B fonctionnent. Risque de crise hypertensive.
• Rasagiline (IMAO-B)	Prise possible sans restriction d'apport en tyramine.	Les MAO-A fonctionnent.
• Lévodopa	Prise en dehors des repas. Consommation de protéines dans les limites recommandées. Consommation de fibres alimentaires bénéfique (attention aux fèves).	Rentre en compétition avec les AA au niveau des transporteurs de la membrane intestinale et de la BHE. Les fibres luttent contre la constipation des patients et amélioreraient son absorption.
• Gabapentine	Eviter les aliments riches en protéines.	Rentre en compétition avec les AA au niveau des transporteurs de la membrane intestinale et de la BHE.

Médicaments Cardio-Vasculaires		
• Les bêtabloquants (Sotalol et Aténolol)	Prise de façon régulière par rapport aux repas.	Possible chélation avec les ions Calcium.
• Les bêtabloquants (Acébutolol)	Prise en dehors des repas.	Biodisponibilité diminuée par le repas.
• Diurétique (Furosémide)	Prise en dehors des repas.	Diminution de 75% sa C_{max} et de 30% son ASC et retard de 1 h de son T_{max} suite à la prise avec un repas.
• Diurétique (Spironolactone)	Prise pendant le repas.	Augmentation de son absorption avec le repas grâce : <ul style="list-style-type: none"> • au temps supplémentaire pour se solubiliser et une possible augmentation de sa solubilité via l'action des sels biliaries. • à une possible saturation de l'EPP hépatique.
• IEC (Périndopril, Captopril).	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Diminution de la biodisponibilité du captopril. Diminution de la conversion du périndopril en périndoprilate (son métabolite actif) par le repas.
• ARA II (Valsartan, Telmisartan).	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Diminution de leurs l'absorption par le repas.
• Anti arythmique (Digoxine).	Difficulté à émettre une préconisation par rapport à la prise concomitante de fibres.	Diminution de sa biodisponibilité et retard d'absorption.
• Anti-vitamine K (Acénocoumarol, Warfarine)	-Maintenir un apport constant en vitamine K alimentaire - ne pas modifier brusquement ses habitudes alimentaires	Interaction entre la vitamine K absorbée via les aliments et l'effet des AVK.
• ACOD (Apixaban, Dabigatran)	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité non affectée par un repas riche en graisses.
• Antiagrégants Plaquettaires (Aspirine)	Prise pendant un repas.	Retard d'absorption et diminution de sa C_{max} et de son ASC si prise avec un repas. Mais diminution du risque éventuel d'EI gastro-intestinaux.
• Antiagrégants Plaquettaires (Clopidogrel)	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Impact de l'effet du repas sur l'absorption du clopidogrel atténué lors de la formation de son métabolite actif rendant la prise du médicament possible avec ou sans nourriture
Antidiabétiques oraux		
• Metformine	En dehors des repas si la tolérance digestive le permet.	-Diminution significative de sa C_{max} avec le repas. Mais son ASC, reste dans l'intervalle de bioéquivalence. -Augmentation de sa tolérance digestive par le repas.

<ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptine • Saxagliptine 	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Diminution de 19% de la C_{max} et de 10% de l'ASC du vildagliptine. Augmentation de 25% de l'ASC du saxagliptine.
Anticancéreux		
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine 	Prise de façon régulière par rapport aux repas.	Diminution de sa biodisponibilité (C_{max} et ASC) suite à un repas.
<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus 	Prise en dehors des repas.	Diminution de sa biodisponibilité (C_{max} et ASC) suite à un repas standard. Effet de l'IAM encore plus marqué avec un repas riche en graisses.
<ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib 	Prise en dehors des repas	Augmentation de son absorption avec le repas par : <ul style="list-style-type: none"> • Elévation de sa solubilité via l'action des sels biliaries. • grande variabilité intra- et inter-individuelle de cette augmentation.
<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib 	Prise à jeun, en dehors des repas.	Augmentation de son ASC par le repas.
<ul style="list-style-type: none"> • Bicalutamide 	Prise au même moment de la journée, indifféremment par rapport aux repas.	Augmentation de sa solubilité par action des sels biliaries. Mais biodisponibilité inchangée.
<ul style="list-style-type: none"> • Mercaptopurine 	Prise en dehors des repas et à distance du lait.	Augmentation possible de son métabolisme par la xanthine oxydase contenue dans le lait.
<ul style="list-style-type: none"> • Méthotrexate 	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité semblant non affectée par la prise de nourriture.
MEDICAMENTS DE SUPPLEMENTATION		
<ul style="list-style-type: none"> • Fer 	Intervalle de 2 h minimum entre les sels de fer et le thé, le café, les aliments riches en acides phytiques et ceux riches en calcium.	Phénomène de complexation.
<ul style="list-style-type: none"> • Calcium 	Intervalle de 2 h entre les aliments riches en acide oxalique et les suppléments calciques.	Phénomène de complexation.
<ul style="list-style-type: none"> • Zinc 	A jeun, à distance des repas (intervalle de 2h recommandé)	Phénomènes de complexation.
Différentes classes de médicaments		
<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron (antiémétique) 	Limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).	Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.
<ul style="list-style-type: none"> • Lévothyroxine (Hormone thyroïdienne) 	Prise à jeun, au moins 30 min avant le petit-déjeuner.	Diminution de son absorption par le repas, le café et par adsorption sur les fibres.
<ul style="list-style-type: none"> • Montelukast (Antiasthmatique) 	Prise pendant le repas.	Biodisponibilité multipliée par 2,5 lors d'une prise au petit-déjeuner.
<ul style="list-style-type: none"> • BIPHOSPHONATES (Alendronate, Clodronate et Risedronate) 	Prise au moins 30 min avant le petit-déjeuner. Avaler avec de l'eau du robinet.	Chélation avec les ions Calcium.

Résumé

Les médicaments peuvent traiter et guérir de nombreux problèmes de santé. Cependant, ils doivent être pris correctement pour s'assurer qu'ils sont efficaces. Ainsi prendre un médicament à jeun ou avec un repas peut modifier la réponse au traitement. L'impact de l'alimentation peut être non significatif, ou influencer l'effet thérapeutique des médicaments et leur efficacité.

L'interaction pharmacocinétique implique souvent l'absorption et le métabolisme du médicament, mais certains nutriments modifient les autres étapes de la pharmacocinétique du médicament, comme la distribution et l'élimination.

Par conséquent, il est essentiel de bien comprendre les mécanismes d'interactions entre les médicaments et les aliments lorsqu'on recommande de prendre un médicament particulier avec ou sans aliment.

Plusieurs médicaments sont susceptibles d'interagir avec le pamplemousse ou son jus. Ce fruit est un inhibiteur du CYP3A4 avec pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments et un risque accru d'événements indésirables potentiellement graves.

La caféine inhibe le métabolisme du médicament impliqué. Dans ce cas, la biodisponibilité du médicament va augmenter. Cliniquement, cela pourra se traduire par une augmentation de l'effet thérapeutique du médicament et/ou par une élévation du risque d'effets indésirables, voire une toxicité.

Une enquête a été lancée pour évaluer la connaissance des interactions aliments-médicaments auprès des patients et des pharmaciens et des médecins. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'importance des conseils pharmaceutiques pour prévenir ces interactions.

Les professionnels de santé et la population générale présentaient une mauvaise connaissance des interactions aliments-médicaments. Par conséquent, il faudrait accorder plus d'attention et d'efforts pour la sensibilisation à ces interactions potentielles pour améliorer la prise en charge du traitement.

Mots clés : Les interactions aliments-médicaments, conseils pharmaceutiques, pharmacocinétique.

Abstract

Medications can treat and cure many health problems. However, they must be taken correctly to ensure their effectiveness. Taking a medication on an empty stomach or with a meal can alter the treatment response.

The impact of food intake can be insignificant or it can majorly alter the therapeutic effect and efficacy of medications.

Pharmacokinetic interaction often involves the absorption and metabolism of the drug, but certain nutrients can modify other steps of the drug's pharmacokinetics, such as distribution and elimination.

Therefore, it is essential to understand the mechanisms of interactions between medications and food when recommending a particular medication with or without food.

Several medications are likely to interact with grapefruit or its juice. This fruit is a CYP3A4 inhibitor, resulting in increased plasma concentrations of medications and an increased risk of potentially serious adverse events.

Caffeine inhibits the metabolism of the involved drug. In this case, the drug's bioavailability will increase. Clinically, this could result in an increase in the therapeutic effect of the drug and/or an elevated risk of adverse effects, even toxicity.

An investigation has been launched to assess the knowledge of food-drug interactions among patients, pharmacists, and physicians. The objective of this study is to evaluate the importance of pharmaceutical advice in preventing these interactions.

Health professionals and the general population showed poor knowledge of food-drug interactions. Therefore, more attention and efforts should be devoted to raising awareness of these potential interactions to improve treatment management.

Keywords: Food-drug interactions, pharmaceutical advice, pharmacokinetics.