

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

ANNÉE 2015

N° 025

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Bérénice Durand

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2015

**Pourquoi et comment évaluer les interactions
médicaments-aliments chez le sujet âgé ?**

Président :

Pr Jean-Michel Robert,

Professeur de chimie organique et thérapeutique

Membres du jury :

Dr Patrick Thomaré,

Praticien hospitalier MAST, Chef de service Pharmacie PTMC PHU11

Dr Laure De Decker,

Médecin Chef de service de Médecine Aigüe Gériatrique

Dr Alain Thouzeau,

Pharmacien titulaire d'officine

Remerciements

À Mr Robert, merci de me faire l'honneur de présider le jury.

À Mr Thomaré, pour avoir encadré ce travail. Vous m'avez orientée et aidée à le construire avec intérêt. Nos échanges m'ont été très enrichissants. Merci pour votre disponibilité, vos conseils précieux et vos compétences.

À Mme De Decker, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter votre regard clinique.

À Mr Thouzeau, pour avoir accepté de faire partie du jury. Merci également de m'avoir formée pendant mon stage de 6^e année et de continuer à le faire. Vous êtes pour moi un bel exemple de pharmacien officinal, humain et compétent. Merci aussi à votre équipe de m'avoir accueillie en stage.

À mes parents, Baptiste, Mathieu et Thomas, merci de m'avoir soutenue pendant ces années d'études, merci d'être là pour moi.

À Alain, Emmanuel, Marion et mes parents, merci pour vos relectures.

Merci à tous ceux et celles qui ont suivi ce travail de près ou de loin.

Table des matières

INTRODUCTION.....	10
I- SUJET ÂGÉ, MÉDICAMENTS ET ALIMENTATION	11
A- Le vieillissement.....	11
1- Définition.....	11
2- Le vieillissement de la population	11
B- La consommation médicamenteuse chez les personnes âgées.....	13
1- La polypathologie	13
2- La polymédication	13
3- La prescription médicamenteuse.....	15
4- L'automédication	18
C- Les modifications physiologiques liées à l'âge et leurs conséquences sur la prise médicamenteuse	19
1- Le vieillissement physiologique.....	19
2- L'effet des modifications physiologiques sur la pharmacocinétique	19
3- L'effet des modifications physiologiques sur la pharmacodynamique et la tolérance aux médicaments	23
D- L'iatrogénie médicamenteuse.....	24
1- Définitions.....	24
2- Epidémiologie.....	24
3- Causes	25
4- Facteurs de risque	26
5- Facteurs favorisants	26
6- Médicaments en cause.....	29
7- Signes d'appels de l'iatrogénie	30
8- Vers une amélioration de la prise en charge médicamenteuse	31
E- L'alimentation des personnes âgées	33
1- Modification des besoins	33
2- Modification de l'alimentation	33
3- Impact sur l'écosystème intestinal.....	34
II- INTERACTIONS MÉDICAMENTS-ALIMENTS	36
A- Les différents types d'interactions médicaments-aliments	36
1- Classification.....	36
2- Conséquences des interactions médicaments-aliments.....	38
B- Les principaux effets physiologiques liés à l'alimentation	40
1- La motilité intestinale	40

2- Le pH	40
3- Les sécrétions biliaires	40
C- Les principales enzymes et protéines impliquées dans les interactions	
médicaments-aliments au cours de l'ADME	41
1- Les enzymes de métabolisation	41
2- Les transporteurs membranaires	47
D- Exemples d'aliments susceptibles d'interagir avec les médicaments : fruits et leurs jus et légumes	57
1- Les fruits et leurs jus	58
2- Les légumes	64
E- Principales interactions connues selon les grandes classes médicamenteuses communément prescrites chez le sujet âgé.....	65
1- Anti-hypertenseurs	65
2- Anti-arythmiques.....	71
3- Statines.....	74
4- Anticoagulants	77
5- Cytotoxiques	80
III- ÉVALUATION DU RISQUE D'INTERACTIONS MÉDICAMENTS-ALIMENTS.....	87
A- Les obligations réglementaires actuelles.....	87
1- Contexte	87
2- Effets des aliments sur le médicament expérimental.....	88
3- Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du médicament	89
B- Les études cliniques chez les personnes âgées	92
1- La sous-représentation des sujets âgés dans les études cliniques	92
2- La non-représentativité des sujets âgés inclus.....	92
3- Causes	93
C- Prédiction des interactions médicaments-aliments.....	94
1- Classifications BCS et BDCCS.....	94
2- Modèles PBPK (physiologically based pharmacokinetic modeling).....	95
CONCLUSION	102

Liste des abréviations

ABC : « ATP binding cassette »

ADME : Absorption - Distribution - Métabolisme - Elimination

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

anciennement Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AOD : Anticoagulants directs

AUC : « Area under curve » = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées en fonction du temps

BCRP : « Breast cancer resistance protein »

BCS : « Biopharmaceutics classification system »

BDCCS : « Biopharmaceutics drug disposition classification system »

BDP ou F : Biodisponibilité

BSEP : « Bile salt export pump »

C_{max} : Concentrations plasmatiques maximales mesurées au pic d'absorption après administration

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

CYP : Cytochrome P450

DHA : Acide docosahexaénoïque

EMA : Agence européenne du médicament

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ESPS : Enquête santé et protection sociale

FDA : « Food and drug administration »

HAS : Haute autorité de santé

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

INR : « International normalized ratio »

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

ITK : Inhibiteurs de tyrosines kinases

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

MATE : « Multidrug and toxic compound extrusion »

MMTE : Médicaments à marge thérapeutique étroite

MPI : Médicaments potentiellement inappropriés

MRP : « Multidrug resistance-associated proteins »
NACO : Nouveaux anticoagulants oraux
OAT : « Organic anion transporter »
OATP : « Organic anion-transporting polypeptide »
OCT : « Organic cation transporter »
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PAQUID : Personnes âgées quid
PBPK : « Physiologically based pharmacokinetic modeling »
P-gp : Glycoprotéine P
pH : Potentiel hydrogène
RCP: Résumé des caractéristiques du produit
SLC : « Solute carrier family »
SNC : Système nerveux central
Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax
UE : Union européenne
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

Figure 1 : Projection d'évolution de la part des 60 ans et plus (4)	12
Figure 2 : Nombre de maladies chroniques en fonction de l'âge.....	13
Figure 3 : Nombre moyen de boîtes de médicaments acquises en un mois selon le nombre de maladies déclarées (7)	14
Figure 4 : Taux de consommateurs selon la place thérapeutique chez les personnes de moins de 65 ans (6)	16
Figure 5 : Taux de consommateurs selon la place thérapeutique chez les personnes de 65 ans et plus (6)	16
Figure 6 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge	20
Figure 7 : Schéma 1+2+3 (Bouchon, 1984)	26
Figure 8 : Relation entre morbidité, polypharmacie et statut nutritionnel (16)	28
Figure 9 : Interactions médicaments-nutriments (30).....	39
Figure 10 : Répartition des médicaments métabolisés par les isoformes du cytochrome P450 principaux facteurs influençant leur variabilité (31)	44
Figure 11 : Métabolisme de premier passage : exemple de la félodipine (32).....	45
Figure 12 : Transporteurs membranaires exprimés par les entérocytes.....	56
Figure 13 : Transporteurs membranaires exprimés par les hépatocytes.....	56
Figure 14 : Transporteurs membranaires exprimés par les cellules épithéliales du tubule rénal proximal	56
Figure 15 : Classification biopharmaceutique des substances actives (BCS) selon Amidon et Al, 1995 (97).....	94
Figure 16 : Classification biopharmaceutique pour la disposition des principes actifs (BDDCS) selon Benet et Al, 2008 (97).....	95
Figure 17 : Structure conceptuelle des modèles PBPK représentant l'ensemble du corps (100).....	96
Figure 18 : Logiciel GastroPlus®.....	97
Figure 19 : Profils de concentrations plasmatiques prédites (ligne bleue continue) et observées cliniquement.....	99
Figure 20 : Applications des modèles PBPK dans la découverte de nouvelles molécules et le développement des médicaments (104)	101

Liste des tableaux

Tableau 1 : Projection d'évolution de la population en France métropolitaine de 1960 à 2060 (4)	12
Tableau 2 : Modification de la demi-vie d'élimination de certains médicaments avec l'âge	21
Tableau 3 : Modifications physiologiques liées à l'âge et conséquences pharmacocinétiques (10)	22
Tableau 4 : Exemples de modifications physiologiques entraînant un risque pour les personnes âgées lors de la prise de certains médicaments	23
Tableau 5 : MMTE et principaux effets toxiques en cas de surdosage.....	29
Tableau 6 : Principaux tableaux cliniques d'origine iatrogène rencontrés chez les sujets âgés, symptômes et médicaments en cause.....	31
Tableau 7 : Besoins en nutriments des sujets âgés (1).....	33
Tableau 8 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments.....	47
Tableau 9 : Transporteurs membranaires de la superfamille des SLC et implications dans l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (34).....	51
Tableau 10 : Transporteurs membranaires de la superfamille des ABC et implications dans l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (34).....	55
Tableau 11 : Principaux composés chimiques de fruits et légumes de consommation courante susceptibles d'être à l'origine d'interactions médicaments-aliments (36)	57
Tableau 12 : Effets des fruits sur les enzymes du métabolisme et transporteurs et interactions avec les médicaments (36).....	58
Tableau 13 : Médicaments interagissant avec le pamplemousse, biodisponibilité orale, effets indésirables et risque prédictif (32)	60
Tableau 14 : Effets des légumes sur les enzymes du métabolisme et transporteurs (36)	64
Tableau 15 : Exemples d'aliments et substances ayant un effet sur la pression artérielle	66
Tableau 16 : Interactions entre bêtabloquants et nourriture (57)	69
Tableau 17 : Paramètres pharmacocinétiques des principales statines (76).....	74
Tableau 18 : Effets du jus de pamplemousse (GFJ) sur la pharmacocinétique des statines et recommandations	75

Tableau 19 : Interactions cliniquement pertinentes entre la warfarine et l'alimentation (83)	78
Tableau 20 : Paramètres pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs.....	79
Tableau 21 : Cytotoxiques à administrer en dehors des repas et recommandations spécifiques.....	82
Tableau 22 : Cytotoxiques à administrer au cours des repas et recommandations spécifiques.....	82
Tableau 23 : Inhibiteurs de tyrosines kinases à administrer en dehors des repas et recommandations spécifiques.....	83
Tableau 24 : Principaux cytochromes et protéines responsables du métabolisme et du transport des anticancéreux oraux	85
Tableau 25 : Inhibiteurs de tyrosines kinases substrats (en gris) et/ou inhibiteurs (lignes horizontales) des cytochromes P450	86

INTRODUCTION

L'iatrogénie médicamenteuse est un réel problème de santé publique. Les sujets âgés, souvent polymédiqués, y sont particulièrement exposés. Les interactions médicamenteuses, qui sont une cause importante d'iatrogénie, sont de deux types : les interactions pharmacocinétiques, qui consistent en la modification de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination d'un médicament par un autre médicament ou un composé, et les interactions pharmacodynamiques, plus rares, impliquant un antagonisme ou au contraire une potentialisation de l'action du médicament.

L'alimentation influence d'une part la tolérance aux médicaments et d'autre part leur efficacité. Dans le premier cas, l'alimentation est bénéfique et permet de limiter les effets indésirables désagréables notamment digestifs de certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou certains antibiotiques par exemple. Les aliments peuvent interagir avec les médicaments de part les modifications physiologiques qu'ils provoquent ou par interaction spécifique d'un aliment avec des protéines responsables de l'absorption ou du métabolisme du médicament ou liée à ses propriétés physico-chimiques. De telles interactions peuvent mener à une baisse d'efficacité voire inefficacité des médicaments, ou à l'apparition d'une toxicité, parfois grave. Réciproquement, les médicaments peuvent modifier le devenir des aliments, mais nous nous limiterons dans cette thèse à l'effet des aliments sur la pharmacocinétique et dans une moindre mesure la pharmacodynamique des médicaments.

Les patients âgés, polymédiqués, les transplantés, les patients cancéreux, les patients séropositifs pour le VIH, dénutris et ceux sous nutrition entérale sont à priori les plus exposés. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons particulièrement aux interactions médicaments-aliments chez les sujets âgés. Nous verrons dans une première partie en quoi ces sujets âgés sont fortement exposés à l'iatrogénie et en particulier aux interactions médicamenteuses. Puis dans la deuxième partie nous détaillerons les principaux mécanismes mis en jeu, ainsi que quelques exemples d'aliments mis en cause et d'interactions médicaments-aliments connues ou suspectées. Enfin, la troisième partie sera consacrée à l'intérêt et à la mise en œuvre d'études permettant d'identifier ce type d'interaction voire à les prédire dans les populations les plus à risque dont la population âgée.

I- SUJET ÂGÉ, MÉDICAMENTS ET ALIMENTATION

A- Le vieillissement

1- Définition

Le vieillissement est un phénomène normal, sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, caractérisé par un affaiblissement global des fonctions physiologiques et associé à une augmentation de la fréquence et de la gravité des maladies, des accidents et du stress. (1)(2)

La notion de vieillesse varie selon des critères individuels et sociaux. Plusieurs définitions coexistent. De façon conventionnelle, le début de la vieillesse correspond à l'âge de départ à la retraite. Actuellement, l'allongement de la durée de vie et l'état de santé des populations modifient ce code. Selon l'OMS, les personnes de plus de 65 ans sont considérées comme « personnes âgées ». Pour l'ANSM, les sujets âgés peuvent être définis comme les personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologiques.

Les personnes âgées forment donc un groupe hétérogène notamment en termes d'état de santé mais aussi de revenus, de rôles sociaux et de modes de vie, ce qui peut également influencer directement ou indirectement sur la santé.

2- Le vieillissement de la population

Au 1^{er} janvier 2011, la population en France métropolitaine est estimée par l'Insee à 64,9 millions d'habitants. (3) Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 17% de la population soit 11 millions de personnes, dont plus de 5% de plus de 80 ans, dits « très âgés ». Du fait des conditions démographiques et des progrès scientifiques en termes d'espérance de vie, la population française ne cesse de vieillir.

Année	Population au 1er janvier (en milliers)	Proportion (%) des				
		0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65-74 ans	75 ans et +
1960	45 465	32,3	51	5,1	7,3	4,3
1970	50 528	33,1	48,8	5,2	8,1	4,7
1980	53 731	30,6	52,4	3	8,3	5,7
1990	56 577	27,8	53,2	5,1	7,1	6,8
2000	58 858	25,6	53,8	4,6	8,8	7,2
2007	61 795	24,8	53,8	4,9	8,1	8,5
2015	64 514	24,2	51	6,2	9,3	9,3
2020	65 962	23,9	49,6	6	11	9,4
2025	67 285	23,5	48,4	6,1	11,1	10,9
2030	68 532	23	47,5	6	11,1	12,3
2035	69 705	22,6	46,7	5,9	11,1	13,6
2040	70 734	22,4	46,6	5,3	11,1	14,7
2050	72 275	22,3	45,9	5,6	10,2	16
2060	73 557	22,1	45,8	5,4	10,5	16,2

Tableau 1 : Projection d'évolution de la population en France métropolitaine de 1960 à 2060 (4)

Jusqu'en 2035, la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans devrait fortement progresser, ce qui correspond au passage à ces âges de la génération du « baby-boom ». Cette progression sera transitoire mais se poursuivra même après 2035, de façon probablement plus lente mais dépendante des différentes hypothèses démographiques concernant la fécondité, l'espérance de vie et la migration. Dès 2040, la part de personnes âgées dans la population française métropolitaine sera de plus de 25%, ce qui signifie qu'au moins un français sur quatre aura plus de 65 ans. En 2060, un tiers de la population française sera âgée de plus de 60 ans.

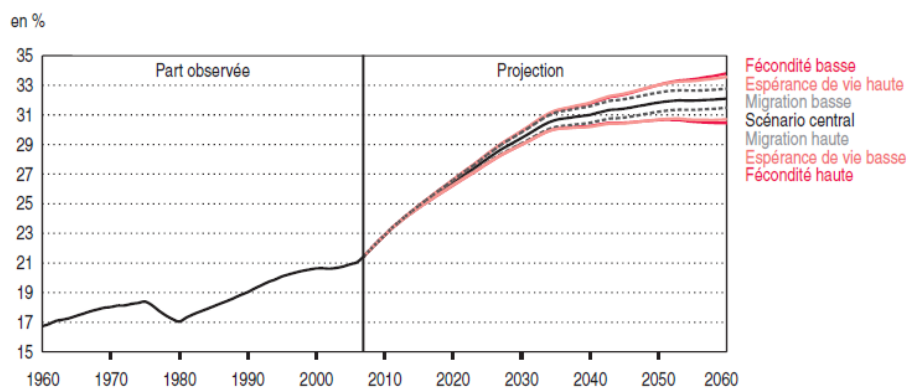


Figure 1 : Projection d'évolution de la part des 60 ans et plus (4)

B- La consommation médicamenteuse chez les personnes âgées

1- La polypathologie

Les personnes âgées subissent des transformations physiologiques qui les rendent plus vulnérables aux pathologies. Elles sont caractérisées par la polypathologie. En effet, plus l'âge augmente, plus le nombre de patients cumulant plusieurs pathologies est important. Une étude a montré que 32% des 65-69 ans et 52% des 85 ans et plus sont atteints d'au moins trois maladies chroniques. (5)

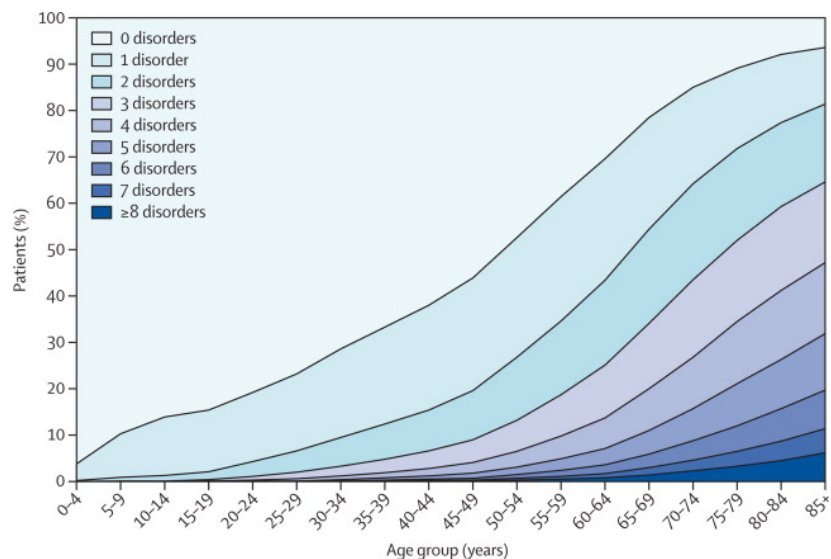


Figure 2: Nombre de maladies chroniques en fonction de l'âge

Ainsi, un signe clinique peut être la conséquence :

- de l'évolution d'une maladie chronique,
- d'un effet secondaire d'un médicament,
- de l'apparition d'une nouvelle maladie. (1)

2- La polymédication

D'après l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2001, source d'informations sur la consommation médicamenteuse des personnes âgées à domicile, 67% des plus de 65 ans acquièrent un produit pharmaceutique par mois, ce qui témoigne d'une consommation importante de médicaments dans cette tranche d'âge.

Indépendamment de l'âge, le nombre de médicaments consommés par un patient est proportionnel au nombre de pathologies. La polypathologie provoque la polymédication. En effet plus de 37% des dépenses pharmaceutiques concernent les personnes âgées. (6)

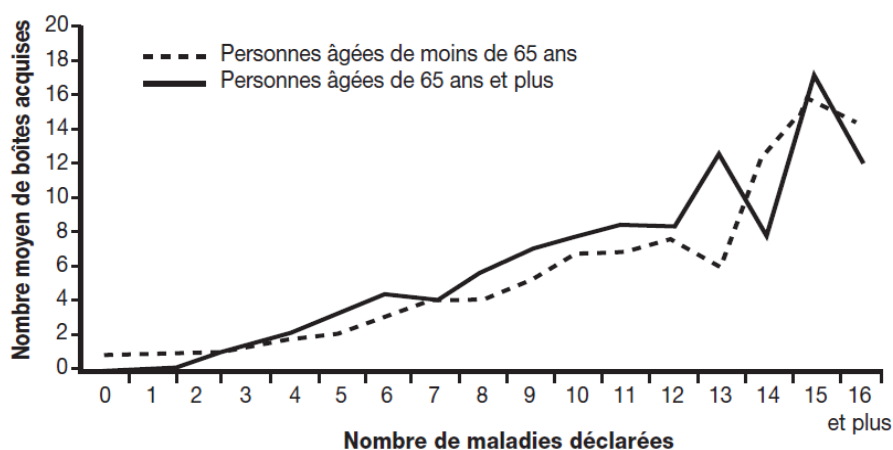


Figure 3 : Nombre moyen de boîtes de médicaments acquises en un mois selon le nombre de maladies déclarées (7)

Outre la polypathologie, de nombreux facteurs prédisposent à la polymédication : le nomadisme médical, la tendance à la sur-prescription, la multiplicité des prescripteurs, la prescription symptomatologique, la demande insistante de traitement par le patient (cas des benzodiazépines), le renouvellement automatique des prescriptions, l'automédication, etc.

Ainsi, les personnes âgées utilisent en moyenne 3,6 médicaments par jour allant de :

- 3,3 médicaments par jour chez les 65-74 ans,
- 4 médicaments par jour chez les 75-84 ans,
- à 4,6 médicaments par jour chez les 85 ans et plus.

Concernant les personnes vivant en institution, elles consommeraient plus de médicaments que celles vivant à domicile ; 5,2 médicaments en moyenne par jour, et plus de 4 médicaments pour 56% d'entre elles selon l'étude PAQUID.

3- La prescription médicamenteuse

a) Généralités

Les objectifs thérapeutiques évoluent avec l'âge. En effet, à partir d'un certain âge, le confort de vie, la prévention du déclin fonctionnel ainsi que la bonne tolérance médicamenteuse doivent primer sur la prévention de la mortalité.

Le diagnostic est plus difficile chez les personnes âgées car il faut discerner certains signes propres au vieillissement de symptômes pathologiques, et la symptomatologie de certaines maladies est parfois atypique. De plus, les consultations médicales sont souvent trop courtes.

Il en résulte des diagnostics imprécis et des prescriptions symptomatiques.

b) Les classes médicamenteuses les plus prescrites

Parallèlement à un recours aux médicaments plus important chez les personnes âgées, on observe une modification qualitative des prescriptions.

En effet, alors que les médicaments agissant sur l'appareil respiratoire et le système nerveux central sont les plus utilisés chez les moins de 65 ans, les médicaments à visée cardiovasculaire dominent la consommation médicamenteuse des personnes âgées. Une personne âgée sur deux acquiert un médicament à visée cardio-vasculaire chaque mois. Au sein de cette classe, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) sont les plus prescrits. Viennent ensuite les hypolipémiants et anti-athéromateux, puis les glucosides cardiotoniques, les anti-arythmiques, les dérivés nitrés, etc.

Les personnes âgées consomment aussi des quantités importantes de médicaments du système nerveux central (SNC) et d'antalgiques.

Enfin, les médicaments de l'appareil digestif, de l'appareil locomoteur et les psychotropes sont également utilisés de façon régulière.

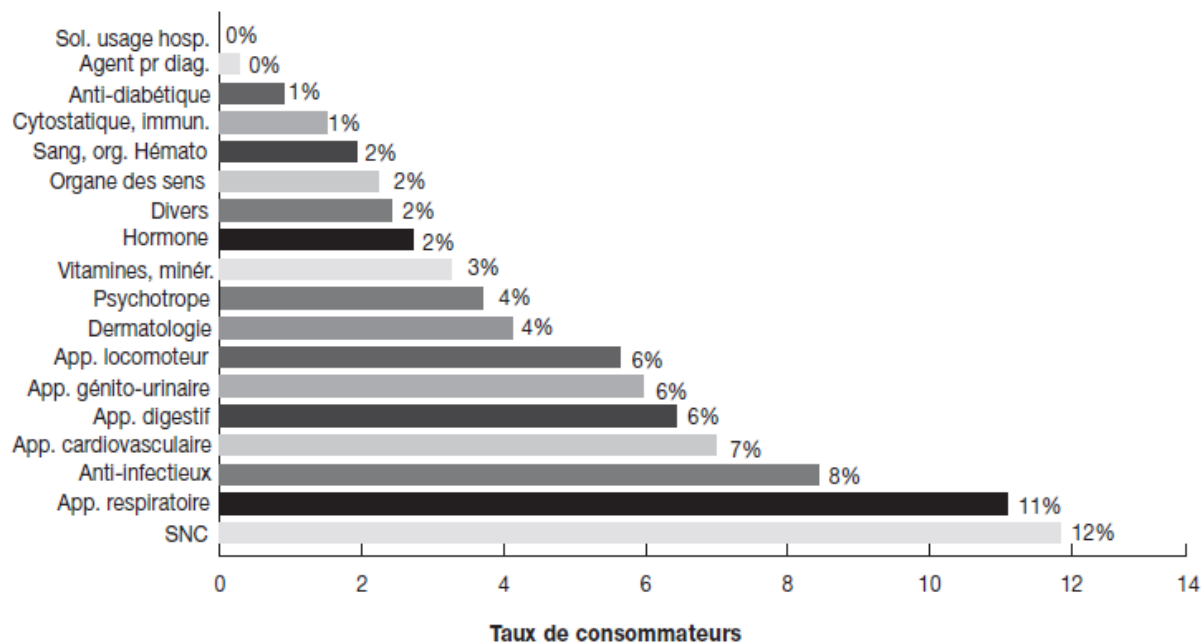


Figure 4 : Taux de consommateurs selon la place thérapeutique chez les personnes de moins de 65 ans (6)

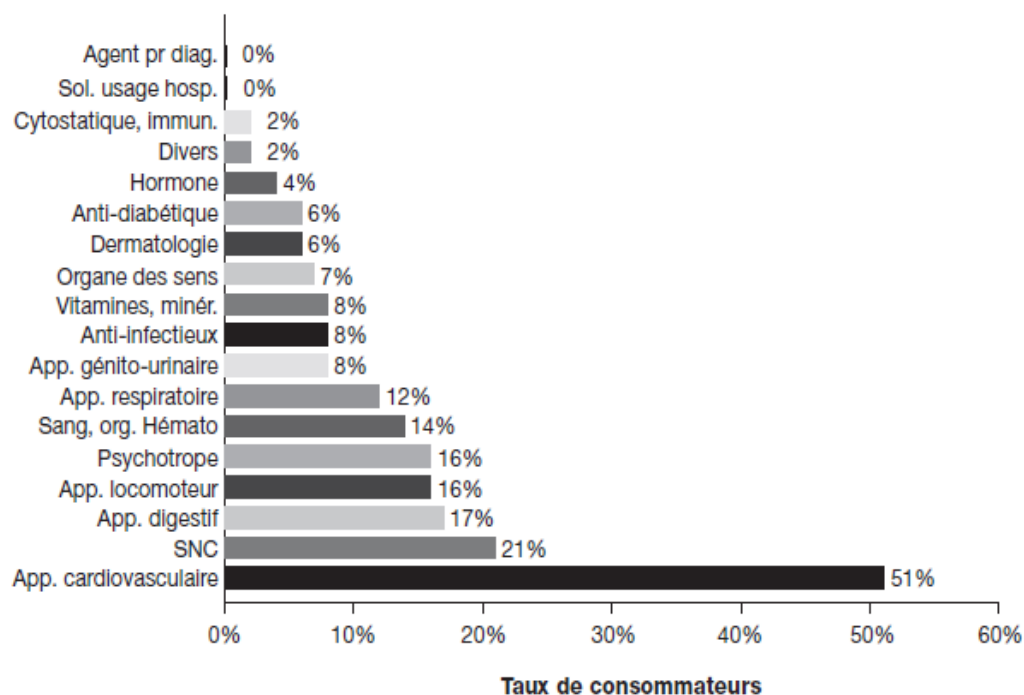


Figure 5 : Taux de consommateurs selon la place thérapeutique chez les personnes de 65 ans et plus (6)

c) Les modalités de prescription sub-optimales

Trois modalités de prescription sub-optimale ont été décrites. (7)

Tout d'abord, l'« overuse » = **excès de traitement**. Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indications (l'indication n'a jamais existé ou n'existe plus) ou d'efficacité démontrée (service médical rendu insuffisant). L'enquête ESPS en 2000 a montré que parmi les 30 médicaments les plus prescrits en France, 8 d'entre eux avaient un service médical rendu insuffisant.

Ensuite, le « misuse » = **prescription inappropriée**. Il s'agit de l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus.

Enfin, l'« underuse » = **insuffisance de traitement**. Il s'agit de l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité.

Plusieurs pathologies sont sous-traitées chez les personnes âgées :

- Hypertension artérielle systolique > 160mmHg, avec une insuffisance de prescription de bithérapies voire trithérapies,
- Insuffisance coronaire, avec un déficit de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêtabloquants,
- Insuffisance cardiaque à dysfonction systolique, avec une sous prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire, avec une sous prescription des anti-vitamines K (AVK),
- Dépression du sujet âgé, avec une insuffisance de traitement par antidépresseurs,
- Ostéoporose fracturaire, avec la sous-utilisation du calcium, de la vitamine D et des bisphosphonates,
- Douleurs cancéreuses, avec la sous-utilisation de la morphine.

d) Les médicaments potentiellement inappropriés

Une première liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) a été publiée aux Etats-Unis par Beers, qui fut le premier à réfléchir sur ce concept dès 1991. Elle a été mise à jour en 1997 et 2003. Au Canada, McLeod et son équipe ont proposé une autre liste, en raison d'un désaccord sur l'inclusion de certains médicaments.

Récemment, une liste de MPI aux personnes âgées de plus de 75 ans et adaptée à la pratique médicale française a été publiée par Laroche ML. et coll.. (8) Elle inclut des médicaments qui ont un rapport bénéfice risque défavorable ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques.

La consommation de MPI reste élevée : 4 à 40% chez les sujets de plus de 75 ans, ce qui génère des effets indésirables nombreux, des hospitalisations, une diminution de la qualité de vie des patients et des coûts de santé importants.

4- L'automédication

Le recours à l'automédication est moins fréquent chez les personnes âgées. Elle reste toutefois une pratique courante, qui permet de soulager des douleurs diverses, des troubles digestifs ou encore ORL par utilisation de médicaments ne nécessitant pas de prescription médicale ou sous prescription médicale mais utilisés pour une pathologie antérieure.

Cependant, la multiplicité des facteurs de risque cumulés par les personnes âgées (modifications physiologiques, polypathologie, polymédication) entraîne un risque iatrogène important (mésusage, interactions, surdosage, etc) et la rend potentiellement dangereuse. (9)

C- Les modifications physiologiques liées à l'âge et leurs conséquences sur la prise médicamenteuse

1- Le vieillissement physiologique

Le vieillissement est un processus complexe qui se traduit par une diminution progressive des capacités fonctionnelles de l'organisme.

Certaines de ces modifications physiologiques ont un impact sur le devenir des médicaments en influant sur leur pharmacocinétique ou leur pharmacodynamique ou encore en modifiant leur profil de tolérance. Il peut en résulter des modifications de réponse de l'organisme :

- augmentation de la sensibilité,
- diminution des effets des médicaments,
- ou encore, augmentation de la susceptibilité aux effets indésirables.

2- L'effet des modifications physiologiques sur la pharmacocinétique

Elles interviennent à tous les niveaux des processus ADME : résorption, distribution, métabolisme et élimination.

a) Résorption

Le système gastro-intestinal subit des transformations qui peuvent altérer le profil de résorption de certains médicaments. La motilité gastro-intestinale est diminuée et le temps de vidange gastrique prolongé, pouvant provoquer un ralentissement de la résorption et un retardement du pic plasmatique (T_{max}). Le pH gastrique est augmenté du fait d'une baisse de sécrétion acide, et peut modifier la dissolution des molécules. Enfin, la quantité de cellules au niveau de la muqueuse digestive ainsi que le débit sanguin splanchnique sont également plus faibles.

Cependant, l'impact clinique est faible ; la biodisponibilité (F) ne semble pas influencée par l'âge dans la grande majorité des cas. Seul le délai d'action peut être retardé, ce qui a généralement peu de conséquences, sauf pour les médicaments nécessitant une action rapide, tels que les certains antalgiques.

b) Distribution

Au cours du vieillissement, la composition corporelle est modifiée dans le sens d'une augmentation de la masse graisseuse au détriment de la masse musculaire et de l'eau. Ce changement dans la répartition des compartiments de l'organisme peut altérer la distribution des médicaments. En effet, les molécules liposolubles comme les psychotropes ont un volume de distribution augmenté entraînant possiblement une accumulation et un relargage prolongé. A l'inverse, celui des molécules hydrosolubles (morphine, digoxine, paracétamol) est diminué et leurs taux plasmatiques augmentés.

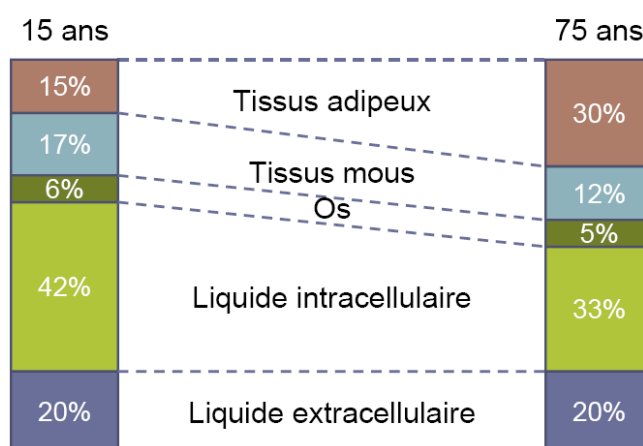


Figure 6 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge

De plus, en cas de dénutrition importante, du fait d'un apport nutritionnel en protéines insuffisant et d'une diminution de la synthèse hépatique d'albumine, la concentration en protéines plasmatiques, et notamment en albumine, diminue. Ainsi, pour un médicament fortement lié aux protéines plasmatiques (phénytoïne et warfarine par exemple), une augmentation de la fraction libre pharmacologiquement active peut conduire à une majoration de leurs effets, avec risque de toxicité, ce d'autant qu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) .

Enfin, le débit cardiaque diminuant avec l'âge, les débits sanguins des organes et tissus sont réduits ce qui peut également affecter la distribution de certains médicaments.

c) Métabolisme

Le foie est le principal organe de métabolisation des médicaments. Avec l'âge, sa masse et son débit sanguin, ainsi que le nombre d'hépatocytes sont diminués (2,2kg à 20 ans,

1,2kg à 80 ans) entraînant une altération de la fonction hépatique. Les réactions d'oxydation de phase I en particulier sont ralenties, contrairement aux réactions de phase II, moins affectées par l'âge. Ce ralentissement entraîne une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie d'élimination de certains médicaments. En revanche, les activités d'induction et d'inhibition enzymatiques semblent inchangées.

Médicaments	Demi-vie	
	Adulte jeune	Personne âgée
Diazépam	20h	80h
Indométhacine	1,5h	3h
Paracétamol	2h	4h

Tableau 2 : Modification de la demi-vie d'élimination de certains médicaments avec l'âge

d) Elimination

C'est à ce stade de l'ADME que les modifications pharmacocinétiques sont les plus importantes chez les personnes âgées. La majorité des médicaments est éliminée par filtration rénale. Certains sont éliminés inchangés: sulfamides hypoglycémiantes, digoxine, aminosides, certaines quinolones ; tandis que d'autres sont préalablement transformés en métabolites éliminés secondairement : théophylline, fluoxétine, morphine, etc.

Tous les paramètres de la fonction rénale sont affectés par le vieillissement. La masse rénale ainsi que le nombre de glomérules sont diminués. Il y a réduction de la filtration glomérulaire du fait d'une modification du flux sanguin rénal, et altération des fonctions de réabsorption et sécrétion tubulaire. Ces modifications génèrent une insuffisance rénale « physiologique » ayant pour conséquence une augmentation de la demi-vie et un risque de toxicité des molécules à élimination rénale comme la digoxine.

Cependant, cette perte de capacité d'élimination est variable selon les individus et il est nécessaire de l'évaluer par la détermination de la clairance à la créatinine. Ce paramètre reflète l'état de la fonction rénale et est dans la pratique estimé par la formule de Cockcroft et Gault. L'évaluation de la clairance à la créatinine doit être régulière chez les personnes âgées afin de réaliser si nécessaire des adaptations posologiques ou un éventuel changement de traitement, en faveur d'un médicament sollicitant moins la fonction rénale.

	Modification	Effet
Absorption	pH gastrique augmenté Vidange gastrique retardée	Absorption légèrement diminuée (rarement cliniquement significatif)
	Débit sanguin splanchnique diminué	
	Surface d'absorption diminuée	
	Motilité gastro-intestinale diminuée	Absorption ralentie
Distribution	Masse grasse augmentée	Volume de distribution et demi-vie des médicaments lipophiles augmentés
	Masse maigre diminuée	
	Masse hydrique diminuée	Concentrations plasmatiques des médicaments hydrophiles augmentées
	Albumine sérique diminuée	Fraction libre plasmatique des médicaments acides très liés aux protéines augmentée
	α 1-glycoprotéine acide augmentée	Fraction libre des médicaments basiques augmentée
Métabolisme	Débit sanguin hépatique diminué	Effet de premier passage hépatique possiblement diminué d'où F augmenté après administration orale
	Masse hépatique diminuée	Métabolisme de phase I possiblement légèrement diminué
Elimination	Débit sanguin rénal diminué Taux de filtration glomérulaire diminué	Elimination rénale possiblement altérée

Tableau 3 : Modifications physiologiques liées à l'âge et conséquences pharmacocinétiques (10)

3- L'effet des modifications physiologiques sur la pharmacodynamique et la tolérance aux médicaments

Chez les personnes âgées, l'affinité et la sensibilité aux médicaments de certains récepteurs sont modifiées ainsi que leur nombre. Il en résulte une modification des propriétés pharmacodynamiques, c'est-à-dire de la sensibilité aux médicaments, notamment au niveau des systèmes nerveux centraux et cardiovasculaires. (11)

L'altération des mécanismes de régulation de l'homéostasie peut aussi être responsable d'une réponse exagérée à certains médicaments.

Voici quelques exemples de modifications physiologiques entraînant un risque pour les personnes âgées lors de la prise de certains médicaments.

Modification physiologique	Médicaments en cause	Risque
Augmentation de la sensibilité du SNC	Benzodiazépines	Effet sédatif et effet dépresseur respiratoire majorés
Altération de l'innervation parasympathique	Médicaments anticholinergiques	Constipation, tachycardie, rétention d'urine
Diminution du tonus vagal et altération du basoréflexe	Antihypertenseurs, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques	Hypotension orthostatique
Altération de la régulation de la glycémie	Insuline, sulfamides hypoglycémiants	Hypoglycémie
Altération de la régulation de la température corporelle	Neuroleptiques	Hyperthermie (syndrome malin des neuroleptiques)

Tableau 4 : Exemples de modifications physiologiques entraînant un risque pour les personnes âgées lors de la prise de certains médicaments

D-L'iatrogénie médicamenteuse

1- Définitions

Le terme « iatrogénie » provient du grec *iatros*=médecin et *genos*=origine, causes ; « qui est provoqué par le médecin ».

L'iatrogénie médicamenteuse correspond à « toute manifestation clinique indésirable pour le patient, induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments ». Elle se traduit par la survenue d'évènements iatrogènes médicamenteux (EIM) : « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins » qui proviennent :

- Soit d'un effet indésirable : « réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement, la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ». On distingue plusieurs types d'effet indésirable : grave (létal, met en jeu le pronostic vital, génère une invalidité ou une incapacité, provoque ou prolonge une hospitalisation), inattendu (non mentionné dans le RCP), attendu (découle de l'action pharmacologique du médicament, effet latéral),
- Soit d'une erreur médicamenteuse : « omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». (12)

2- Epidémiologie

Les événements iatrogènes médicamenteux constituent un réel problème de santé public chez les personnes âgées. (13) Elles y sont particulièrement exposées.

On estime que la fréquence des effets indésirables médicamenteux est deux fois plus importante chez les patients âgés de plus de 65 ans comparativement au reste de la population. Plus de 10% des hospitalisations des sujets âgés et près de 20% de celles des octogénaires sont causées par des événements iatrogènes.

D'autre part, il a été montré que 10 à 20% des événements iatrogènes mènent à une hospitalisation. (14)

Selon l'enquête nationale sur les effets indésirables (ENEIS), plus de la moitié des évènements indésirables liés aux médicaments sont évitables et près d'un tiers sont dus à une erreur médicamenteuse. (7)

L'évaluation qualitative et quantitative de l'iatrogénie est difficile, car réalisée par des enquêtes menées en ville et à l'hôpital, des études post-AMM et sous notifiée au niveau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ainsi, la plupart des données proviennent d'études conduites après la mise sur le marché du médicament.

3- Causes

Il existe quatre causes principales d'iatrogénie médicamenteuse : (15)

- Défaut de communication entre professionnels de santé,
- Patients à risque : nourrissons, enfants, sujets âgés, insuffisants rénaux, personnes dénutries, état cardiovasculaire précaire,
- Médicaments à risque :
 - Médicaments récemment mis sur le marché,
 - MMTE,
 - Certaines classes thérapeutiques : AVK, anti-inflammatoires, psychotropes, etc.
- Situations à risque :
 - Evénement intercurrent :
 - Infection,
 - Déshydratation,
 - Autres : deuil, déménagement, changement de climat,
 - Changement de prescription :
 - Modification posologique,
 - Nouveau traitement,
 - Prescription ou délivrance de génériques sans explication.

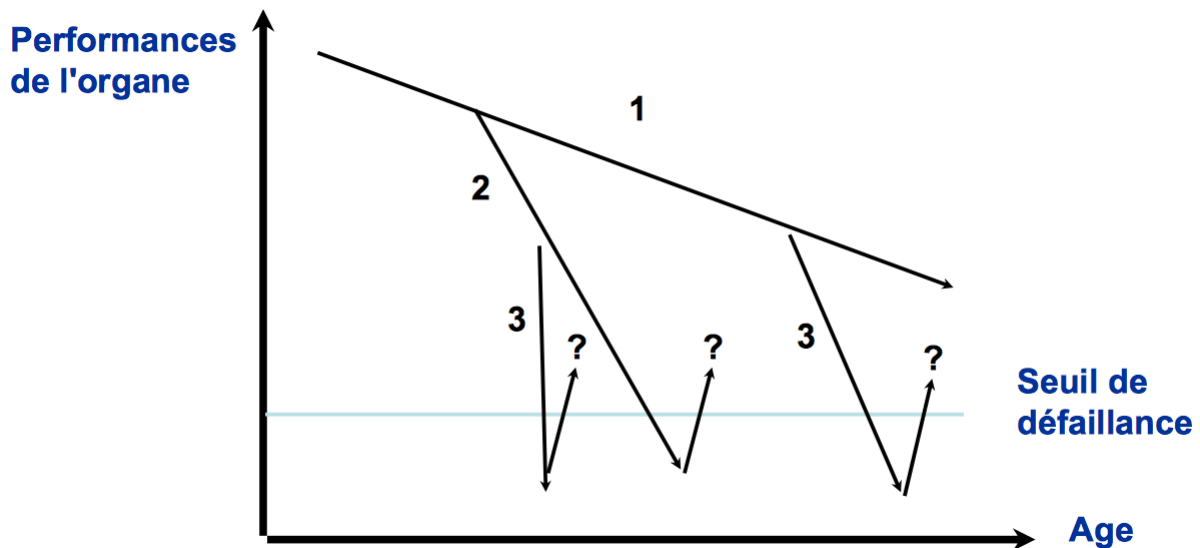


Figure 7 : Schéma 1+2+3 (Bouchon, 1984)

Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?)

4- Facteurs de risque

La polymédication est le principal facteur de risque d'iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées. (13) La prise de plus de quatre médicaments multiplie par trois le risque de présenter un effet indésirable. Elle est associée à un risque plus important d'interactions médicamenteuses, de mauvaise observance thérapeutique et de prise inadaptée. De plus, elle peut avoir des conséquences sur le statut nutritionnel des personnes âgées du fait de la dysgueusie qu'elle peut entraîner.

L'âge et la polypathologie ne sont en revanche pas des facteurs de risque, mais des facteurs de gravité des accidents iatrogènes.

5- Facteurs favorisants

Les personnes âgées présentent de nombreux facteurs favorisant l'iatrogénie. (15) Certains sont liés au patient lui-même et généralement non modifiables :

- Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge,
- Polypathologie,
- Vieillesse physiologique : insuffisance rénale, troubles locomoteurs, déficits sensoriels, diminution de la vision et de l'audition

- Dénutrition, petit poids corporel

D'autres sont directement liés au traitement et modifiables :

- Polymédication,
- Mésusage :
 - Défaut d'observance,
 - Mauvaise conservation des médicaments (date et conditions),
 - Conditions de prise non respectées :
 - Prise au repas ou en dehors,
 - Interactions aliments-médicaments,
 - Interactions médicamenteuses,
 - Modalités d'administration (comprimés à ne pas croquer, etc),
 - Utilisation non conforme du médicament (gélule avec le blister...),
- Prescription inadaptée : contre-indication, interaction médicamenteuse, précaution d'emploi, etc.
- Prise de MMTE,
- Automédication,
- Effets indésirables attendus,
- Insuffisance d'essais cliniques chez les sujets âgés et très âgés.

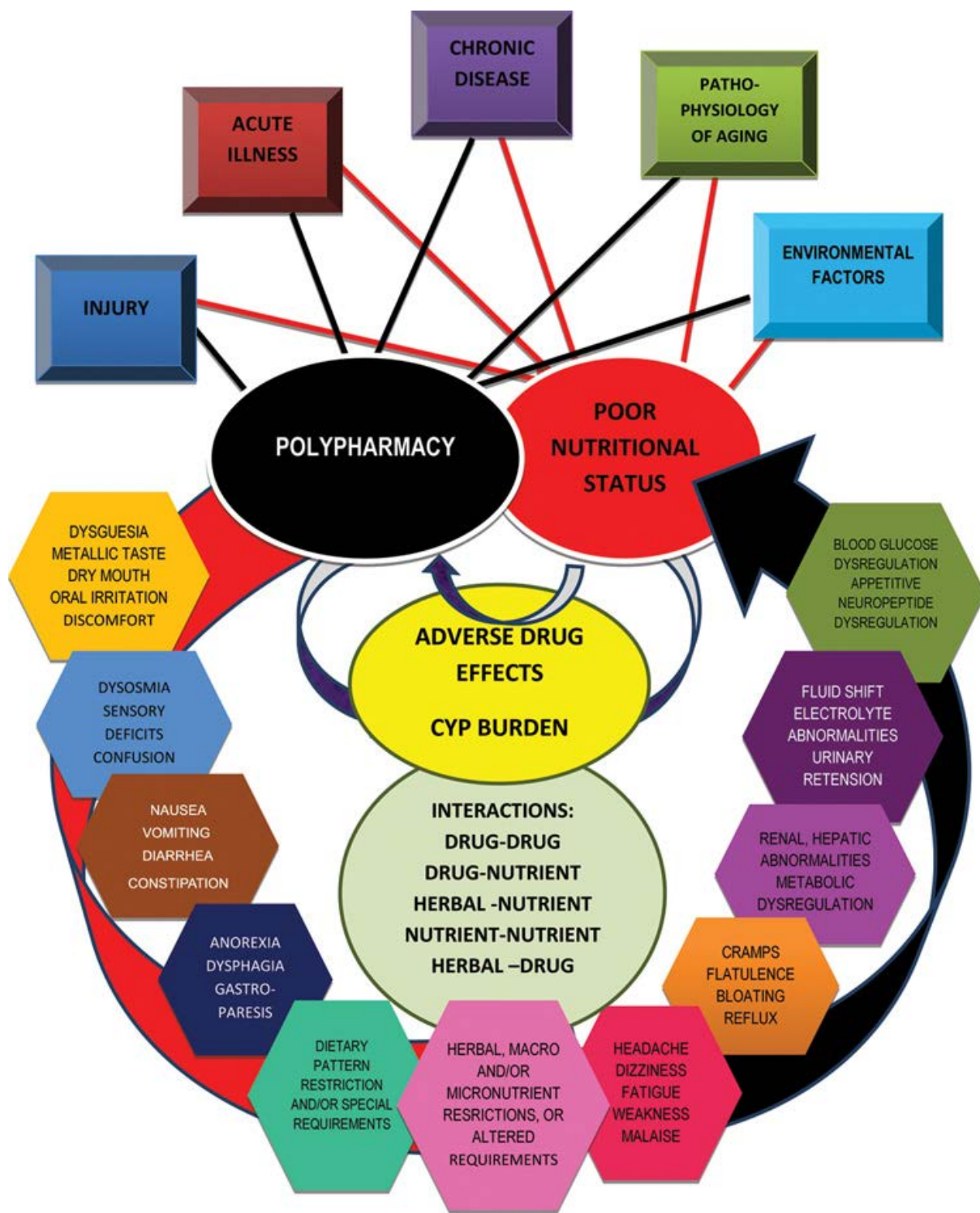


Figure 8 : Relation entre morbidité, polypharmacie et statut nutritionnel (16)

6- Médicaments en cause

Les médicaments présentant le plus de risque d'effets indésirables sont :

- les médicaments à visée cardio-vasculaire (anticoagulants, diurétiques, IEC, etc),
- les médicaments du SNC,
- les antalgiques et les AINS. (13)

Les MMTE étroite sont également à risque.

Médicaments à MTE	Principaux effets toxiques liés au surdosage
Anticoagulants oraux	Hémorragies
Digoxine	Troubles du rythme cardiaque, troubles digestifs, fatigue et anorexie (personne âgée)
Antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, acide valproïque)	Etats confusionnels, sédation, troubles digestifs
Lithium	Nausées, tremblements, soif intense, troubles de l'équilibre, troubles du rythme cardiaque
Théophylline	Convulsions, troubles digestifs, troubles cardiaques, hyperthermie
Ciclosporine	Atteinte des fonctions hépatiques, rénales ou cardiaques
Hypoglycémiants oraux	Hypoglycémies (sensation de fatigue, pâleur, sueurs, tremblements, état de confusion)

Tableau 5 : MMTE et principaux effets toxiques en cas de surdosage

7- Signes d'appels de l'iatrogénie

Certains tableaux cliniques sont connus et fréquemment retrouvés en gériatrie. Les symptômes et médicaments en cause sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau clinique	Symptômes	Médicaments en cause
Troubles neuropsychiques	Troubles mnésiques Confusion Troubles de la vigilance	Benzodiazépines, antidépresseurs, AINS, neuroleptiques, corticoïdes, antihistaminiques H2, opiacés, antiparkinsoniens, antihypertenseurs centraux, quinolones, théophylline, diurétiques
Syndrome anticholinergiques	Rétention vésicale Constipation Hypertonie oculaire Troubles de l'accommodation Confusion Tachycardie	Antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques, neuroleptiques, antiarythmiques, antispasmodiques, antalgiques
Hypotension orthostatique		Anti-hypertenseurs, anti-angineux, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques phénothiazidiniques, alpha-bloquants à visée prostatique
Malaises et chutes	Instabilité posturale, sarcopénie, déficits sensoriels et corticaux	Psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, BZD), antihypertenseurs chronotropes négatifs (bêta bloquants, digoxine, amiodarone, anticalciques), inotropes négatifs (bêta bloquants, anticalciques), antiangineux, antiparkinsoniens, hypoglycémiantes
Hypoglycémies		Sulfamides hypoglycémiantes, insuline
Complications hémorragiques		Anticoagulants
Insuffisance rénale		IEC, sartans, diurétiques, aminosides, AINS

Troubles hydro-électrolytiques	Hyponatrémie, hyperkaliémie	IEC, sartans, spironolactone
Anorexie	Dysgueusie Mycose oesophagienne Ulcère gastrique	IEC, IRSS Antibiothérapie AINS
Globe vésical/fécalome		Antalgiques, anticholinergiques

Tableau 6 : Principaux tableaux cliniques d'origine iatrogène rencontrés chez les sujets âgés, symptômes et médicaments en cause

8- Vers une amélioration de la prise en charge médicamenteuse

L'iatrogénie a un coût humain et économique considérable. Depuis quelques années, émergent des stratégies d'amélioration de la prescription médicamenteuse et de la prise en charge des personnes âgées.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fixe comme objectif de parvenir à 5 ans à la réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées, et à la réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse entraînant une hospitalisation. (17)

En 2005, l'Afssaps publie alors une mise au point « Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé ». Elle détaille les principaux facteurs de risque à prendre en compte, des recommandations générales, ainsi que des recommandations par classe thérapeutique comportant huit annexes traitant respectivement les médicaments du système cardio-vasculaire, les anticoagulants, les psychotropes, les AINS, les antidiabétiques, les anti-infectieux (antibiotiques), les statines et enfin les médicaments utilisés dans la démence. (14)

L'HAS a mis en place un programme pilote « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé » (PMSA) de 2006 à 2013. Ses objectifs étaient d'améliorer la prescription dans toutes ses dimensions et de repérer et maîtriser le risque iatrogénique. (18)

En 2006, elle publie un outil d'amélioration et d'évaluation des pratiques intitulé « Prescrire chez le sujet âgé » ayant pour objectif d'aider le médecin traitant, le prescripteur lors d'une hospitalisation, ou le prescripteur occasionnel à gérer au mieux

le risque iatrogénique chez le sujet âgé, à favoriser l'observance des traitements et à éviter toute prescription inutile. (19)

Le Manuel de Certification V2010 élaboré par la HAS en juin 2009 et destiné aux établissements de santé comporte un item « prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » (critère 20b) qui vise à diminuer le risque iatrogénique lié aux prescriptions médicamenteuses chez la personne âgée. (20)

D'autres organismes tels que l'Assurance Maladie (21) ou la Société Française de Pharmacie Clinique (22) concourent également à ces mêmes objectifs.

E- L'alimentation des personnes âgées

1- Modification des besoins

Besoins énergétiques	1800kcal chez la femme et 2000kcal chez l'homme
Besoins en protéines	12 à 15% de l'apport énergétique total dont 50 à 60% d'apports protéiques d'origine animale, soit 1 à 1,2g/kg/jour Besoins majorés en situation pathologique
Besoins en lipides	30 à 35% de l'apport énergétique total
Besoins en glucides	50 à 60% de l'apport énergétique total, soit 200 à 300g/jour en privilégiant les glucides complexes riches en fibres
Besoins en eau	30ml/kg/jour et minimum 1,5l Besoins majorés en cas de pertes digestives, cutanées ou respiratoires et de fièvre
Besoins en vitamines	Apports recommandés identiques à ceux de l'adulte et couverts par une alimentation diversifiée apportant plus de 1500kcal/jour chez la personne âgée en bonne santé Besoins majorés (de 2 à 3 fois) en cas d'intervention médicale ou chirurgicale
Besoins en minéraux et oligo-éléments	Calcium : 1,2g à 1,5g/jour (vieillesse associée à une perte calcique) NaCl : 1,3g/jour, maximum 5g/jour KCl : 2 à 8g/jour Phosphore: 450mg/jour Fer: 10mg/jour Zinc: 12mg/jour Sélénium: 70microg/jour

Tableau 7 : Besoins en nutriments des sujets âgés (1)

2- Modification de l'alimentation

Les changements physiologiques liés au vieillissement peuvent entraîner une perte d'appétit, un rassasiement précoce, une diminution de la perception du goût des aliments. Il en résulte des modifications de l'alimentation entraînant parfois un déséquilibre du statut nutritionnel.

Il convient donc de veiller à ce que les sujets âgés aient :

- une hydratation suffisante,
- un apport de protéines important (viandes, poissons, œufs, produits laitiers, et protéines d'origines végétales), afin de préserver la masse musculaire,

- une alimentation variée, pour couvrir les besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments et éviter la monotonie, qui est la principale cause d'aggravation de la perte physiologique du goût.

La prise médicamenteuse peut avoir une influence sur l'appétit. Par exemple, plus de la moitié des médicaments entraîne des nausées et vomissements, interférant avec l'alimentation des patients et pouvant être à l'origine de pertes d'appétit, de pertes de poids voire de carences alimentaires. D'autres médicaments génèrent des pertes de goût ou l'apparition d'un goût métallique dans la bouche, entraînant le même type de conséquences. La polymédication implique l'ingestion de plusieurs médicaments et donc nécessairement d'une importante quantité de fluides, parfois à différents moments de la journée, qui diminue également la sensation de faim et peut induire une dénutrition ou une anorexie. L'impact à long terme de ces différents phénomènes est majeur et important à prendre en compte en pratique clinique.

3- Impact sur l'écosystème intestinal

L'ensemble des micro-organismes qui réside à la surface des muqueuses du tractus gastro-intestinal est appelé microbiote. Ce dernier contribue à de nombreux processus physiologiques chez l'hôte.

La composition de l'écosystème intestinal est inévitablement affectée au cours du vieillissement par :

- les changements physiologiques liés à l'âge,
- la modification du mode de vie,
- le comportement nutritionnel,
- les fonctionnalités déclinantes du système immunitaire,
- les traitements médicamenteux.

Or des modifications de la composition du microbiote intestinal sont associées à des pathologies ou désordres métaboliques. Il apparaît donc que des modifications de l'alimentation des sujets âgés peuvent permettre de rééquilibrer ce microbiote et ainsi de préserver leur santé.

Par ailleurs, ce microbiote possède des capacités de métabolisation des xénobiotiques.

Cependant, la contribution du microbiote intestinal au métabolisme des médicaments reste insuffisamment étudiée et mérite d'être explorée. (23) (24) (25)

Ainsi, les sujets âgés subissent des **modifications physiologiques importantes et variables** d'un individu à l'autre et développent souvent **une ou plusieurs pathologies**. Ils sont responsables de plus de 30% de la consommation médicamenteuse, notamment du fait de la forte **polymédication**. Cette dernière, parfois associée à une dénutrition, les expose statistiquement fortement au **risque iatrogène** et en particulier aux **interactions médicamenteuses, notamment avec les aliments**.

II- INTERACTIONS MÉDICAMENTS-ALIMENTS

Les interactions médicaments-aliments sont définies par les modifications de biodisponibilité, d'efficacité ou de toxicité d'un médicament par le biais de l'alimentation, d'extraits de plantes ou de compléments alimentaires pris simultanément. (26)

Pour rappel, la biodisponibilité est la fraction de la dose administrée susceptible d'atteindre la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Pour un médicament administré par voie orale, elle correspond à la fraction de la dose administrée réellement absorbée au niveau du tractus digestif et qui échappe aux effets de premier passage notamment pulmonaire, intestinal et hépatique. Elle reflète aussi la vitesse avec laquelle le médicament atteint la circulation. (26)

A- Les différents types d'interactions médicaments-aliments

1- Classification

Quatre types d'interactions entre les médicaments et les aliments ont été décrites : (26)(27)

- ❖ **Type I** : « Bioinactivation ex-vivo », le médicament est rendu inactif avant d'être absorbé par une **réaction chimique** se produisant avec un aliment dans le tube digestif : hydrolyse, oxydation, neutralisation, précipitation, complexation.

Exemples :

- Inactivation par chélation et malabsorption :
 - Bisphosphonates (acide alendronique, acide clodronique, acide étidronique), didanosine, et tétracyclines par les cations divalents (calcium, magnésium ou fer) si prise alimentaire concomitante
 - ➔ Prise à distance des repas
 - Quinolones (ciprofloxacine et norfloxacine) par le calcium
 - ➔ Pas de consommation de lait ou de produits laitiers lors de l'administration du médicament

- Inactivation par adsorption sur des fibres non digestibles : digoxine, lovastatine, thyroxine, phénoxy méthylpénicilline

❖ **Type II** : L'alimentation altère l'**absorption** du médicament. Différents mécanismes peuvent être en cause :

- **Type A** : Modification de la fonction des **enzymes du métabolisme intestinal** (par induction ou inhibition) responsables de la biotransformation (cytochrome P450 3A4, etc),
- **Type B** : Modification de la fonction des **protéines de transport** ;
Exemple : consommation concomitante de grandes quantités de protéines avec la lévodopa limite son absorption par compétition,
- **Type C** : Modification d'absorption par la **réponse physiologique** induite par l'alimentation :
 - Modification du pH gastrique : agit sur les molécules ionisables et modifiant leur stabilité et leur solubilité,
 - Modification du temps de transit intestinal,
 - Modification de la dissolution du médicament
 Exemple : Repas riche en graisses : augmentation des sécrétions biliaires et de l'absorption de médicaments comme albendazole, atovaquone, itraconazole, ... (28)

❖ **Type III** : L'action du médicament est modifiée par un aliment affectant son **transport**, sa **distribution** ou sa **pharmacodynamie**.

L'exemple le plus connu d'interaction de type III est celle entre les aliments riches en vitamines K et les anticoagulants oraux (AVK), que nous développerons également.

❖ **Type IV** : L'**élimination** biliaire, ou plus rarement rénale du médicament est altérée.

Les interactions médicaments-aliments peuvent aussi être classées comme :

- **Physico-chimiques** : impact sur la structure chimique du principe actif,
- **Pharmacocinétiques** : impact sur l'absorption (le plus fréquent), la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, conséquences cliniques le plus souvent pour les médicaments à marge thérapeutique étroite,
- **Pharmacodynamiques** : impact sur l'action du médicament.

2- Conséquences des interactions médicaments-aliments

Les modifications de biodisponibilité induites par les interactions médicaments-aliments peuvent entraîner deux principales conséquences cliniques néfastes :

- ✓ Une **baisse de l'efficacité** voire un échec thérapeutique,
- ✓ Une **toxicité**, par apparition d'effets indésirables dose-dépendants.

Dans certains cas, les aliments ont une influence positive sur l'efficacité des médicaments.

C'est le cas du posaconazole, dont la biodisponibilité est quasi-nulle, sauf lorsqu'il est administré avec un repas riche en graisses. C'est également le cas de l'atovaquone. Cette molécule peut être associée au proguanil en prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les zones chloroquino-résistantes. Il s'agit d'une molécule très lipophile et faiblement soluble dans l'eau dont la biodisponibilité est faible : mesurée après absorption de nourriture, elle est de l'ordre de 21%. Associée à un repas riche en graisses, son AUC est 2 à 3 fois plus importante et la Cmax 5 fois plus élevée que chez un sujet à jeun. Il est conseillé de prendre ce médicament avec une boisson lactée ou un fromage blanc par exemple. (29)

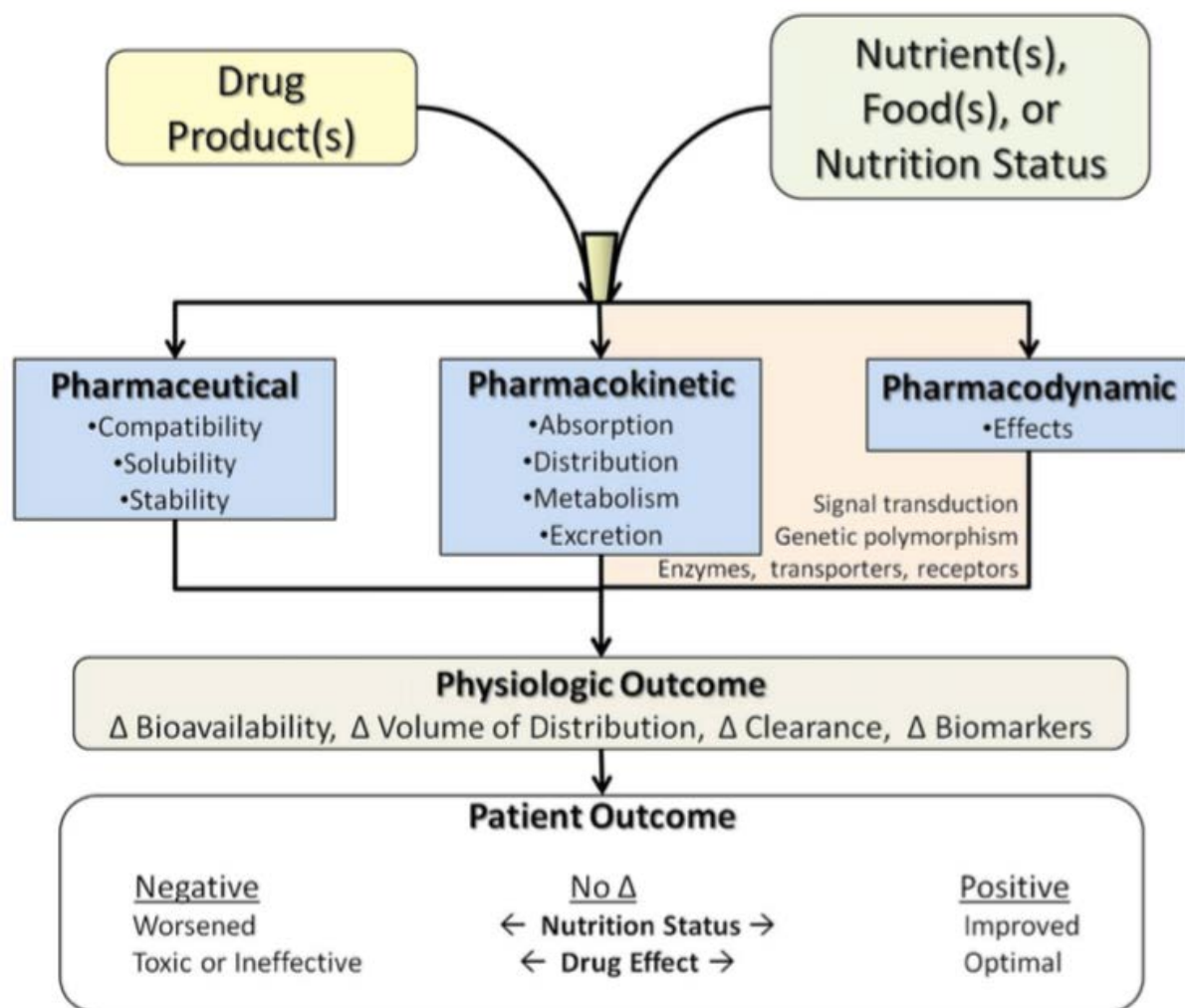


Figure 9 : Interactions médicaments-nutriments (30)

B- Les principaux effets physiologiques liés à l'alimentation

1- La motilité intestinale

La motilité intestinale est influencée par la quantité de nourriture ingérée et la composition des repas (volume, teneur calorique, température, viscosité). Il apparaît que la vitesse de la vidange gastrique est inversement proportionnelle à la teneur énergétique et au volume de nourriture ingéré.

2- Le pH

La présence d'aliments dans l'estomac stimule les sécrétions gastriques acides et d'enzymes. Paradoxalement, par dilution du liquide gastrique et effet tampon, elle neutralise le pH, qui passe de 1-2 à jeun à 3 après un repas. Il en résulte des conséquences sur l'ionisation et la solubilité des médicaments.

3- Les sécrétions biliaires

En réponse à la présence d'acides gras dans le tractus gastro-intestinal, les sels biliaires stockés dans la vésicule biliaire sont déchargés permettant de les émulsionner et de former des micelles. Plus un repas est gras, plus les sécrétions biliaires sont importantes. La solubilité des médicaments lipophiles est ainsi augmentée ce qui potentialise leur absorption et augmente leur efficacité mais induit parfois un risque de toxicité.

C- Les principales enzymes et protéines impliquées dans les interactions médicaments-aliments au cours de l'ADME

1- Les enzymes de métabolisation

Le métabolisme est l'étape préliminaire à l'élimination des médicaments. Il permet la formation de substances hydrosolubles, qui sont alors plus facilement éliminées dans les urines, la bile ou encore la salive ou la sueur. Le principal site de métabolisation des médicaments est le foie, mais la métabolisation intestinale ou pré-systémique, moins connue et jusqu'alors souvent négligée, est également importante.

Deux grandes phases sont distinguées dans le métabolisme des médicaments : les réactions de phase I et les réactions de phase II.

Les réactions de phase I aboutissent à la formation de métabolites qui peuvent être éliminés directement ou être métabolisés à leur tour par des réactions de phase II, s'ils ne sont pas suffisamment hydrosolubles. Il s'agit le plus souvent de réactions d'oxydation, qui impliquent des mono-oxygénases comme les cytochromes P450, et moins fréquemment de réduction ou d'hydrolyse.

Les réactions de phase II, se produisent directement sur les médicaments ou leurs métabolites et permettent par des réactions variées de conjugaison d'obtenir des substances conjuguées hydrosolubles, facilement éliminables.

Si le métabolisme induit le plus souvent une inactivation des médicaments, il peut dans certains cas particuliers activer des pro-drogues ou encore former des métabolites toxiques pour l'organisme.

Il existe plusieurs facteurs de variation du métabolisme des médicaments

✓ L'induction enzymatique :

Elle entraîne l'augmentation de la synthèse et de l'activité de certaines enzymes de métabolisation. Son effet est peu spécifique, et obtenu après plusieurs jours de traitement par un médicament inducteur enzymatique. À l'arrêt de l'inducteur, l'effet diminue progressivement et persiste plusieurs semaines. L'effet inducteur peut se manifester :

- sur le métabolisme propre de l'inducteur : on parle alors d'« auto-induction »

→ Ajustement posologique nécessaire

- sur d'autres médicaments co-administrés ;
 - le plus souvent : diminution des concentrations plasmatiques et donc de l'activité du médicament
 - augmentation des concentrations plasmatiques dans le cas des pro-drogues
 - apparition d'effets indésirables dose-dépendants si le métabolisme du médicament conduit à la formation de métabolites toxiques

✓ **L'inhibition enzymatique :**

Elle entraîne une diminution de l'activité de certaines enzymes de métabolisation. Son effet est immédiat, et disparaît dès que l'inhibiteur est éliminé, soit au bout d'un temps de 5 à 7 demi-vie d'élimination. Il s'agit d'un mécanisme à l'origine de nombreuses interactions, ayant pour conséquences :

- le plus souvent : augmentation des concentrations plasmatiques du produit actif et donc de la durée de l'effet thérapeutique : risque d'apparition d'effets indésirables dose-dépendants
- diminution des concentrations plasmatiques dans le cas des pro-drogues

✓ **Les variations génétiques :**

Il existe des variations interindividuelles d'activité de certaines voies métaboliques. Elles sont dues à un polymorphisme génétique, qui a été décrit notamment pour les cytochromes 2B6, 2C9, 2C19 et 2D6.

- Exemple du cytochrome 2D6 :

Au sein de la population, on distingue :

- Les métaboliseurs rapides ou « ultra-metabolizer » = UM
- Les métaboliseurs intermédiaires ou « extensive metabolizer » = EM
- Les métaboliseurs lents ou « poor metabolizer » = PM (5 à 10% de la population caucasienne)

Les conséquences cliniques d'un tel polymorphisme sont :

- Chez les métaboliseurs lents :

- Une absence d'effet analgésique de la codéine qui doit être métabolisée en morphine par le CYP 2D6 pour exercer son activité,
- Une non réponse au tamoxifène qui doit être métabolisé en métabolite actif (l'endoxifène) par le CYP 2D6,
- Chez les métaboliseurs rapides :
 - Une absence de réponse à certains médicaments métabolisés par le CYP 2D6 comme l'amitryptiline ou la clomipramine.
- Exemple du cytochrome 2C9 :
 1 à 3% de la population caucasienne est métaboliseur lent pour le cytochrome 2C9. Ils présentent un risque hémorragique accru avec la warfarine et requièrent une dose de warfarine 30% plus faible.

Les **pathologies** et l'**âge** sont d'autres facteurs qui peuvent avoir un rôle dans la variation du métabolisme des médicaments.

a) Cytochromes

Les cytochromes P450 (CYP) sont une superfamille d'enzymes impliquées dans le métabolisme de substrats endogènes et exogènes (dont les médicaments) ayant des caractéristiques communes et désignées sous le nom d'iso-enzymes.

Cette superfamille est divisée en familles (désignées par un chiffre arabe), elles-mêmes subdivisées en sous-familles (désignées par une lettre). Chaque sous-famille comprend plusieurs types de protéines spécifiques (désignées par un dernier chiffre arabe).

Exemple : Le CYP 3A4 est la protéine 4 de la sous-famille A de la famille 3 des cytochromes P450.

Enfin, plusieurs allèles différents peuvent exister pour un même gène de cytochrome, conduisant à la formation d'enzymes plus ou moins actives.

Exemple : CYP 2C9*1, CYP 2C9*2, CYP 2C9*3

D'un point de vue fonctionnel, on distingue deux classes majeures de CYP :

- ceux qui interviennent dans la **synthèse de substances endogènes** (hormones stéroïdes, acides biliaires, leucotriènes, prostaglandines),

- ceux qui interviennent dans le **métabolisme des xénobiotiques**. Ces derniers constituent une source majeure de variabilité de réponse aux médicaments. (31)

En effet, environ 70 sous-types de cytochromes humains ont été identifiés à ce jour, et 12 appartenant aux CYP1, CYP2 et CYP3 sont responsables de la biotransformation de la plupart des xénobiotiques et notamment de 70 à 80% des médicaments utilisés en médecine. Or, l'expression de chaque cytochrome est le résultat d'une combinaison de facteurs :

- ✓ polymorphisme génétique
- ✓ origine ethnique
- ✓ facteurs environnementaux
- ✓ induction ou inhibition par des médicaments
- ✓ statut physiologique
- ✓ régulation par des cytokines, en situation pathologique
- ✓ sexe
- ✓ âge

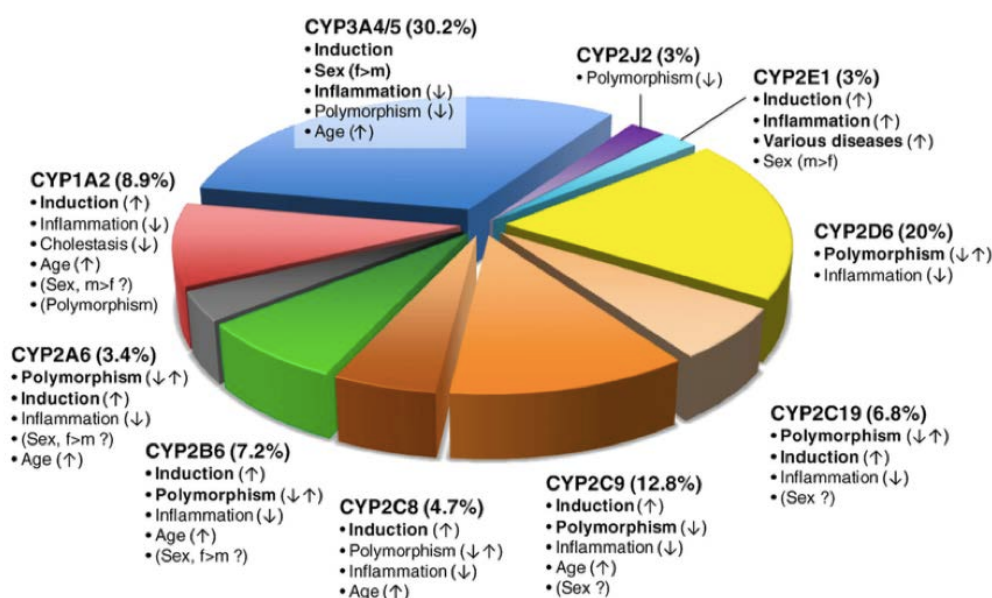


Figure 10 : Répartition des médicaments métabolisés par les isoformes du cytochrome P450 principaux facteurs influençant leur variabilité (31)

Ils agissent principalement par des réactions de phase I de mono-oxygénation qui aboutissent le plus souvent à une détoxification (biotransformation de la molécule en vue

de son élimination) et parfois à une bio-activation, lorsque le médicament administré est une pro-drogue, ou à une formation de métabolite(s) toxique(s).

Le cytochrome CYP3A4 est le plus représenté quantitativement au sein des isoformes identifiés (30% du contenu hépatique en cytochromes) et également le plus souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments (environ 50% des médicaments). Il est fortement exprimé au niveau du foie mais aussi dans d'autres tissus comme les poumons, les reins, la peau et le tractus gastro-intestinal où il représente un terrain de métabolisation important.

Exemple de la félodipine :

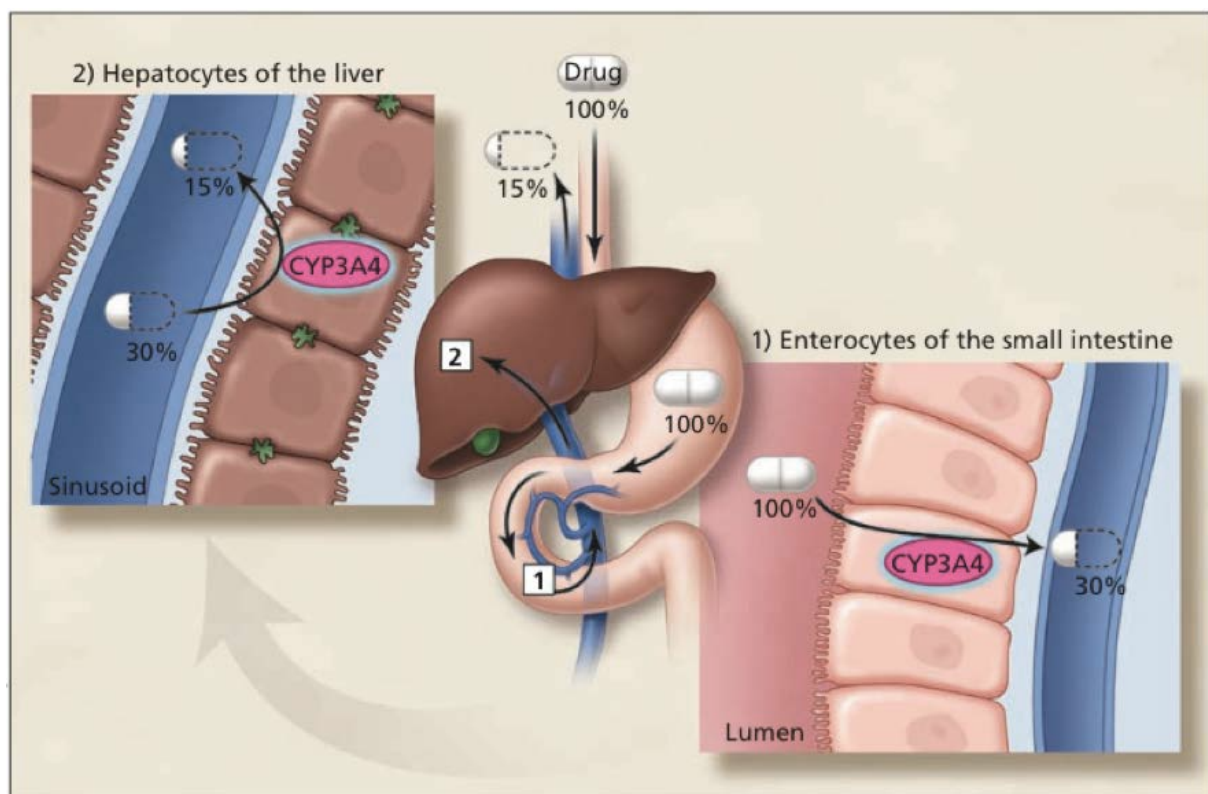


Figure 11 : Métabolisme de premier passage : exemple de la félodipine (32)

Alors que 100% de la dose de félodipine est absorbée, après métabolisation par le cytochrome P450 3A4 dans les entérocytes de l'intestin grêle puis dans les hépatocytes, *in fine* seulement 15% est biodisponible.

L'activité des cytochromes peut être modifiée ; augmentée par des inducteurs ou au contraire diminuée par des inhibiteurs.

CYP	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	Clozapine Théophylline	Énoxacine Fluvoxamine	Anticonvulsivants: - Carbamazépine - Phénobarbital - Phénytoïne Anti-infectieux: - Rifampicine - Rifabutine - Éfavirenz - Névirapine - Griséofulvine Millepertuis Alcool en prise chronique Tabac
2B6	Bupropion INNTI Méthadone Prasugrel Tramadol	Ritonavir Voriconazole Régliste	
2C8	Répaglinide Rosiglitazone	Gemfibrozil	
2C9 2C19	AINS AVK Benzodiazépines Clozapine Clopidogrel	Erlotinib Gemfibrozil Oméprazole Lansoprazole (2C9) Pantoprazole (2C19) Métronidazole	
2D6	Flécaïnide Propafénone Métoprolol	Fluoxétine Paroxétine Quinidine	
3A4	Antimigraineux: - Ergotamine - Dihydroergotamine Amiodarone Disopyramide Benzodiazépines et apparentés: - Midazolam - Triazolam - Alprazolam - Diazépam - Zolpidem - Zopiclone Ifosfamide Immunosupresseurs: - Ciclosporine - Tacrolimus - Sirolimus Fentanyl Méthadone Pimozide Inhibiteurs de PDE-5: - Sildenafil - Tadalafil	Amiodarone Inhibiteurs calciques: - Diltiazem - Vérapamil Antifongiques imidazolés - Miconazole Antifongiques triazolés: - Itraconazole - Voriconazole - Fluconazole - Posaconazole Inhibiteurs de protéases: - Ritonavir - Nelfinavir - Indinavir - Atazanavir Macrolides sauf spiramycine: - Érythromycine - Clarithromycine - Josamycine Télithromycine Jus de pamplemousse	

	- Vardénafil Statines: - Simvastatine - Atorvastatine Cytotoxiques: taxanes, vinca-alcaloïdes, inhibiteurs de tyrosine- kinase		
--	---	--	--

Tableau 8 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments

Adapté de « Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs » publié par l'ANSM et de la rubrique Interactions médicamenteuses P1a 2015 de la revue Prescrire.

b) Enzymes de phase II

Elles réalisent des réactions de conjugaison spécifiques. En fonction du type de composé qu'elles transfèrent sur le groupe fonctionnel du métabolite obtenu par les réactions de phase I ou du médicament directement, on distingue notamment :

- les uridine-diphosphate-glucuronyltransférases (UDGT),
- les sulfotransférases,
- les méthyltransférases,
- les glutathion-S-transférases,
- les N-acétyltransférases.

Ces enzymes sont exprimées dans le foie et au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle.

De nombreuses études ont montré que l'intestin est responsable du métabolisme de certains médicaments d'utilisation courante dont le midazolam, le vérapamil, l'amiodarone, la nifédipine, le saquinavir et la ciclosporine.

2- Les transporteurs membranaires

Il existe des protéines de transport qui contribuent à déplacer les substances de l'extérieur vers l'intérieur des cellules, et inversement. L'importance de ces transporteurs membranaires a été mise en évidence récemment. Il a été montré que ces derniers jouent un rôle dans la sécurité d'utilisation des médicaments et leur efficacité.

Des progrès considérables ont permis de caractériser leur expression, leur localisation et de les quantifier, ainsi que d'améliorer la connaissance de leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs.

On distingue des transporteurs d'influx, qui permettent l'assimilation des composés à l'intérieur des cellules et des transporteurs d'efflux, qui à l'inverse excrètent les composés hors des cellules. Certains transporteurs sont capables d'assurer ces deux fonctions.

Actuellement, plus de 400 transporteurs membranaires ont été identifiés et sont classés en deux superfamilles principales :

- Superfamille des SLC : « Solute Carrier transporteurs »,
- Superfamille des ABC : « ATP Binding Cassette ».

Il apparaît que l'équipement en ces différents transporteurs est très variable d'une personne à l'autre.

a) La superfamille des SLC

Elle est répartie en 51 familles dont :

- des transporteurs d'ions,
- des transporteurs de nutriments et métabolites,
- des transporteurs de xénobiotiques, appartenant à 8 familles :
 - o SLC10 : NTCP,
 - o SLC15 : PEPTs,
 - o SLC16 : MCTs,
 - o SLC21 : SLCOs/OATPs,
 - o SLC22 : OCTs et OATs,
 - o SLC28 : CNT/nucléosides,
 - o SLC29 : ENT/nucléosides,
 - o SLC47 : MATEs.

Les transporteurs appartenant à cette superfamille transportent leurs substrats d'une part de la membrane cellulaire vers l'autre par diffusion facilitée ou transport actif secondaire.

i. OATP

Produit du gène SLC21/SLCO, la famille OATP se compose de onze membres, regroupés en six sous-familles en fonction de leurs similitudes en terme de séquence d'acides aminés. (33)

Parmi ces onze types de transporteurs OATP, quatre ont été identifiés comme ayant un impact sur l'effet de certains médicaments :

- OATP1A2 (produit du gène SLC01A2) : présents majoritairement au niveau de l'épithélium intestinal et de l'épithélium rénal, ainsi que des cellules endothéliales des capillaires cérébraux,
- OATP1B1 (produit du gène SLC01B1) et OATP1B3 (produit du gène SLC01B3), exprimés majoritairement par les hépatocytes,
- OATP2B1 (produit du gène SLC02B1).

Ces transporteurs sont exprimés physiologiquement par de nombreux tissus, mais aussi par des tissus malins.

Les données obtenues *in vitro* montrent qu'ils transportent des substances amphiphiles endogènes telles que des sels biliaires ou des hormones thyroïdiennes mais aussi des médicaments, en particulier certaines statines, le méthotrexate, et également des antibiotiques, des anti-cancéreux et des antihistaminiques (Cf Tableau 9).

ii. OAT/OCT

La famille de transporteurs SLC22 comprend 23 membres, parmi lesquels :

- Transporteurs de cations organiques : OCT1 (SLC22A1), OCT2 (SLC22A2), OCT3 (SLC22A3), souvent qualifiés de polyspécifiques,
- Transporteurs d'anions organiques : OAT1 (SLC22A6), OAT2 (SLC22A7), OAT3 (SLC22A8), OAT4 (SLC22A11), qui assurent le transport de petites molécules anions,
- OCTNs,
- Autres : URAT1, etc.

iii. MATE (SLC47)

Il s'agit d'un transporteur antiport H⁺/cation organique. Les transporteurs MATE impliqués dans le transport de médicaments sont classés en deux sous-familles : MATE-1 et MATE-2. (33)

Les MATE-1 sont exprimés au niveau de la membrane canaliculaire des hépatocytes et dans les reins. Les transporteurs MATE-2 quant à eux sont fortement exprimés sur la membrane luminale des cellules épithéliales du tube proximal rénal et de façon moins importante dans le côlon et les testicules.

D'après les études in vitro, les sous-familles MATE-1 et 2 ont des substrats et inhibiteurs similaires.

Physiologiquement, ils transportent la guanidine, la thiamine, d'amide N-méthyl nicotine et la créatinine. À ce jour, plus de 30 médicaments ont été identifiés comme étant des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs, dont la cimétidine, l'aciclovir, la metformine, et le topotécan.

Transporter/alias (Gene)	Selected substrates	Selected inhibitors	Organs/cells	Comments
OATP1B1/OATP-C, OATP2, LST-1 (SLCO1B1)	Bromosulphophthalein, oestrone-3-sulphate, oestradiol-17 β -glucuronide, statins*, repaglinide*, valsartan, olmesartan*, bilirubin glucuronide, bilirubin, bile acids	Saquinavir, ritonavir*, lopinavir*, rifampicin*, cyclosporine*	Hepatocytes (sinusoidal)	• Has a role in disposition and excretion • Has clinically relevant polymorphisms • Has a role in clinical drug-drug interactions
OATP1B3/OATP-8 (SLCO1B3)	Bromosulphophthalein, cholecystokinin 8, statins*, digoxin, fexofenadine, telmisartan glucuronide, telmisartan*, valsartan, olmesartan, oestradiol-17- β -glucuronide, bile acids	Rifampicin*, cyclosporine*, ritonavir, lopinavir*	Hepatocytes (sinusoidal)	• Has a role in disposition and excretion
OAT1 (SLC22A6)	Para-aminohippurate, adefovir, cidofovir, zidovudine*, lamivudine*, zalcitabine*, acyclovir*, tenofovir*, ciprofloxacin*, methotrexate*	Probenecid*, novobiocin	Kidney proximal tubule, placenta	• Has a role in disposition and excretion • Has a role in clinical drug-drug interactions
OAT3 (SLC22A8)	Oestrone-3-sulphate, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cefaclor, ceftizoxime, furosemide*, bumetanide*	Probenecid*, novobiocin	Kidney proximal tubule, choroid plexus, blood-brain barrier	• Has a role in disposition and excretion • Has a role in clinical drug-drug interactions
OCT2 (SLC22A2)	N-Methylpyridinium, tetraethylammonium, metformin*, pindolol, procainamide, ranitidine, amantadine, amiloride, oxaliplatin, varenicline*	Cimetidine*, pilsicainide, cetirizine*, testosterone, quinidine	Kidney proximal tubule, neurons	• Has a role in disposition and excretion • Has clinically relevant genetic polymorphisms • Has a role in clinical drug-drug interactions
OATP1A2/OATP-A (SLCO1A2)	Oestrone-3-sulphate, dehydroepiandrosterone sulphate, fexofenadine*, bile salts, methotrexate, bromosulphophthalein, ouabain, digoxin, levofloxacin, statins*	Naringin, ritonavir, lopinavir, saquinavir, rifampicin*	Brain capillaries, endothelia, cholangiocytes, distal nephron	• Has role in disposition and excretion
OATP2B1/OATP-B (SLCO2B1)	Oestrone-3-sulphate, bromosulphophthalein, taurocholate, *statins, fexofenadine, glyburide, taurocholate	Rifampicin, cyclosporine*	Hepatocytes (sinusoidal), endothelia	• Has a role in disposition and excretion • Has a role in clinical drug-drug interactions
OCT1 (SLC22A1)	Tetraethylammonium, N-methylpyridinium, metformin*, oxaliplatin	Quinine, quinidine, disopyramide	Hepatocytes (sinusoidal), intestinal enterocytes	• Has a role in disposition and excretion • Has clinically relevant genetic polymorphisms • Has a role in clinical drug-drug interactions
PEPT1 (SLC15A1)	Glycylsarcosine, cephalixin, cefadroxil, bestatin, valacyclovir, enalapril, aminolevulinic acid, captopril, dipeptides, tripeptides	Glycyl-proline	Intestinal enterocytes, kidney proximal tubule	• Has a role in absorption, disposition and excretion • Has a role in clinical drug-drug interactions
PEPT2 (SLC15A2)	Glycylsarcosine, cephalixin, cefadroxil, bestatin, valacyclovir, enalapril, aminolevulinic acid, captopril, dipeptides, tripeptides	Zofenopril, fosinopril	Kidney proximal tubule, choroid plexus, lung	• Has a role in excretion
MATE1 (SLC47A1)	Metformin, N-methylpyridinium, tetraethylammonium	Quinidine, cimetidine, procainamide	Kidney proximal tubule, liver (canalicular membrane), skeletal muscle	• Has a role in disposition and excretion • Has a role in clinical drug-drug interactions
MATE2-K (SLC47A2)	Metformin, N-methylpyridinium, tetraethylammonium	Cimetidine, quinidine, pramipexole	Kidney proximal tubule	• Has a role in disposition and excretion

* Can potentially be used for in vivo (clinical) studies.

Tableau 9 : Transporteurs membranaires de la superfamille des SLC et implications dans l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (34)

b) La superfamille des ABC « ATP Binding Cassette »

Quarante huit transporteurs appartenant à cette superfamille ont été décrits et sont répartis en huit familles. Utilisant l'ATP comme source d'énergie, ils assurent le transport actif unidirectionnel de leur substrat. Certains sont impliqués dans le transport de xénobiotiques et jouent un rôle important dans le devenir de certains médicaments dans l'organisme.

i. La glycoprotéine P (33) (34)

Historiquement, elle fut découverte comme étant responsable de phénomènes de résistance à certains anticancéreux.

Il s'agit du transporteur d'efflux le mieux connu, produit du gène MDR1. La glycoprotéine P est une pompe ATP dépendante présente au niveau de la membrane de différents types cellulaires qui expulse ses substrats hors des cellules par transport actif primaire.

Elle est localisée au niveau de la membrane luminale des cellules de l'intestin grêle et de la barrière hémato-encéphalique, et de la membrane apicale des hépatocytes et des cellules de l'épithélium du tubule proximal des cellules rénales.

Ainsi, la P-gp joue un rôle de barrière à l'absorption de médicaments et xénobiotiques au niveau de l'intestin grêle et à leur passage dans le SNC, et régule leur élimination biliaire et urinaire.

Cette protéine est également fortement exprimée par les cellules cancéreuses, et participe aux phénomènes de résistance rencontrés avec certaines chimiothérapies.

Ses principaux substrats sont : (35)

- des anticancéreux : daunorubicine, doxorubicine, étoposide, paclitaxel, vinblastine, vincristine, erlotinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib, trabectedine,
- des antirétroviraux : saquinavir, maraviroc,
- des immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus,
- un antigoutteux : colchicine,
- des hypoglycémiantes : sitagliptine, saxagliptine,

- des médicaments cardiovasculaires : digoxine, rivaroxaban, dabigatran, ticagrélor, ranolazine, aliskirène,
- un alphabloquant : silodosine,
- un antihistaminique H1 : fexofénadine,
- un bêta-2 stimulant : indacatérol,
- un opioïde : lopéramide,
- un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ utilisé dans le traitement de la constipation : prucalopride.

La P-gp et l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 ont de nombreux substrats communs, ce qui crée dans la majorité des cas un effet synergique dans la minoration de la biodisponibilité des médicaments impactés. La digoxine est une exception : c'est un substrat de la P-gp et non du CYP 3A4.

Le gène MDR1 est polymorphique et l'équipement en P-gp varie d'un individu à un autre. De plus, son niveau d'expression et de fonctionnalité peut être modulé par des inducteurs ou des inhibiteurs de ce transporteur. Il en résulte dans ce cas des modifications de la pharmacocinétique des médicaments substrats co-administrés pouvant se traduire par modifications d'effets de ces derniers.

Lorsque la P-gp est inhibée, on observe une augmentation de concentration plasmatique de ses substrats par augmentation d'absorption intestinale, et diminution d'excrétion hépatique et rénale. Il y a alors un risque de toxicité. Les principaux inhibiteurs de la P-gp sont :

- des inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil, nicardipine, bépridil,
- des antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, hydroquinidine, quinidine, propafénone,
- une statine : atorvastatine,
- des antiagrégants plaquettaires : dipyridamole, ticagrélor,
- un antiangoreux : ranolazine,
- des antibiotiques (macrolides) : clarithromycine, érythromycine,
- des antifongiques azolés : itraconazole, kétoconazole,
- des antirétroviraux : ritonavir, saquinavir, rilpivirine,
- des antiviraux : télaprévir, bocéprévir,
- un immunosuppresseur : ciclosporine,

- des anticancéreux : lapatinib, éribuline, vandétanib, vémurafénib, axitinib, crizotinib,
- un antiépileptique : rétigabine,
- un médicament utilisé dans la mucoviscidose : ivacaftor.

A l'inverse, en cas d'induction, il y a un risque de diminution de concentration plasmatique des substrats et donc d'inefficacité. Les principaux inducteurs de la P-gp sont :

- des antituberculeux : rifampicine, rifabutine,
- une plante à propriétés antidépressives : le millepertuis,
- un antiépileptique : la carbamazépine,
- des antirétroviraux : ritonavir et tipranavir.

Des aliments contenant des flavonoïdes (fruits, légumes, thé, vin) sont aussi susceptibles d'être inducteurs de P-gp.

ii. Protéine BCRP « breast cancer resistance protein »

Cette protéine, appelée protéine de résistance au cancer du sein, est exprimée au niveau de la membrane apicale (luminale) des différentes cellules : entérocytes, hépatocytes, cellules épithéliales du tubule proximal, cellules endothéliales des capillaires cérébraux ainsi que dans les testicules et le placenta.

Ses principaux substrats endogènes sont : la vitamine K3, l'estrone-3-sulfate, le sulfate de déhydroépiandrostérone, et l'acide urique.

Concernant les médicaments, l'aciclovir, la pravastatine, la rosuvastatine, le topotécan, la ciprofloxacine, l'ofloxacine, le diclofénac, la sulfasalazine et la cimétidine sont des substrats. La ciclosporine, l'oméprazole, le pantoprazole, le saquinavir et le tacrolimus en sont des inhibiteurs.

iii. BSEP : « Bile salt export pump »

Ce dernier transporteur, est un transporteur ATP-dépendant, localisé spécifiquement dans la membrane canaliculaire des hépatocytes, responsable du passage des sels biliaires dans la bile.

Certains médicaments, comme la ciclosporine, la rifampicine, le glibenclamide et le bosentan, sont des inhibiteurs compétitifs de BSEP. Ils peuvent induire par ce mécanisme des lésions hépatiques cholestatiques.

Il existe des variations génétiques sur le gène codant pour cette protéine, pouvant aboutir à une expression réduite de cette protéine et à une augmentation du risque de cholestase induite par les médicaments inhibiteurs.

Transporter/ alias (Gene)	Selected substrates	Selected inhibitors	Organs/cells	Comments
MDR1/P-gp, ABCB1 (ABCB1)	Digoxin*, loperamide*, berberine, irinotecan, doxorubicin, vinblastine, paclitaxel, fexofenadine	Cyclosporine*, quinidine*, tariquidar, verapamil	Intestinal enterocytes, kidney proximal tubule, hepatocytes (canalicular), brain endothelia	• Has a role in absorption, disposition and excretion • Has a role in clinical drug–drug interactions
BCRP/MXR (ABCG2)	Mitoxantrone, methotrexate, topotecan, imatinib, irinotecan, statins*, sulphate conjugates, porphyrins	Oestrone, 17 β -oestradiol, fumitremogin C	Intestinal enterocytes, hepatocytes (canalicular), kidney proximal tubule, brain endothelia, placenta, stem cells, mammary glands (lactating)	• Has a role in absorption, disposition and excretion • Has clinically relevant genetic polymorphisms • Has a role in clinical drug–drug interactions
BSEP/SPGP, cBAT, ABCB11 (ABCB11)	Taurocholic acid, pravastatin, bile acids	Cyclosporin A, rifampicin, glibenclamide	Hepatocytes (canalicular)	• Has a role in excretion • Has clinically relevant genetic polymorphisms • Has a role in clinical drug–drug interactions
MRP2/ABCC2, cMOAT (ABCC2)	Glutathione and glucuronide conjugates, methotrexate, etoposide, mitoxantrone, valsartan, olmesartan, glucuronidated SN-38	Cyclosporine, delaviridine, efavirenz, emtricitabine	Hepatocytes (canalicular), kidney (proximal tubule, luminal), enterocytes (luminal)	• Has a role in absorption, disposition and excretion • Has clinically relevant genetic polymorphisms • Has a role in clinical drug–drug interactions
MRP3/ABCC3 (ABCC3)	Oestradiol-17 β - glucuronide, methotrexate, fexofenadine, glucuronate conjugates	Delaviridine, efavirenz, emtricitabine	Hepatocytes (sinusoidal), intestinal enterocytes (basolateral)	• Has a role in disposition
MRP4/ABCC4 (ABCC4)	Adefovir, tenofovir, cyclic AMP, dehydroepian- drosterone sulphate, methotrexate, topotecan, furosemide, cyclic GMP, bile acids plus glutathione	Celecoxib, diclofenac	Kidney proximal tubule (luminal), choroid plexus, hepatocytes (sinusoidal), platelets	• Has a role in disposition and excretion
MDR3/ABCB4 (ABCB4)	Phosphatidylcholine, paclitaxel, digoxin, vinblastine.	Verapamil, cyclosporine	Hepatocytes (canalicular)	• Has a role in disposition • Has a role in clinical drug–drug interactions

ABC, ATP-binding cassette. *Can potentially be used for in vivo (clinical) studies.

Tableau 10 : Transporteurs membranaires de la superfamille des ABC et implications dans l'absorption et la biodisponibilité des médicaments (34)

Les trois schémas suivants : Figure 11, Figure 12 et Figure 13 (33), synthétisent les principaux transporteurs exprimés respectivement par les entérocytes, les hépatocytes et les cellules épithéliales du tubule rénal proximal. Les transporteurs d'influx et d'efflux sont respectivement colorés en rouge et en bleu.

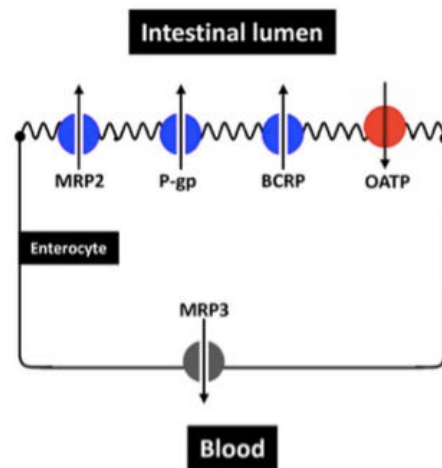


Figure 12 : Transporteurs membranaires exprimés par les entérocytes

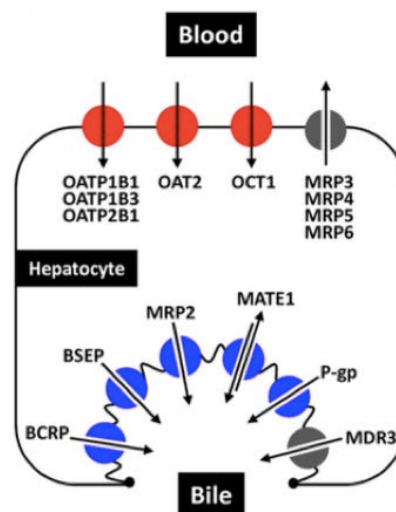


Figure 13 : Transporteurs membranaires exprimés par les hépatocytes

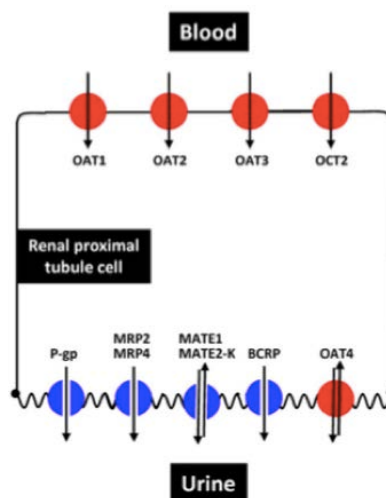


Figure 14 : Transporteurs membranaires exprimés par les cellules épithéliales du tubule rénal proximal

D-Exemples d'aliments susceptibles d'interagir avec les médicaments : fruits et leurs jus et légumes

Les recommandations nutritionnelles actuelles conseillent la consommation d'au moins 400g de légumes par jour associée à une portion importante de fruits.

Ils permettent par un faible apport de calories, un apport important de micronutriments et fibres alimentaires et sont grandement bénéfiques pour la santé.

Certains composés qui les constituent peuvent cependant avoir une influence sur l'activité pharmacologique de médicaments en modifiant leur pharmacocinétique et notamment leur absorption par des interactions avec des transporteurs membranaires ou des enzymes de métabolisation intestinales ou hépatiques. (36)

Composés chimiques	
<i>Fruits</i>	
Pamplemousse	Furanocoumarines (bergamottine, dihydroxybergamottine), flavonoïdes (nobilétine, tangerétine, quercétine, diosmine, naringénine, kaempférol)
Orange, mandarine	Flavonoïdes
Raisin	Stilbens (resvératrol, viniférin) et flavonoïdes
Canneberge	Quercétine, caroténoïdes, proanthocyanidines
Grenade	Acides phénoliques (punicalagine, tannins), pectine, anthocyanine
Pomme	Acides phénoliques, flavonoïdes, mangiférine, saponines
Framboise	Flavonoïdes, acide phénolique, catéchines, acide salicylique
<i>Légumes</i>	
Brocoli	Isothiocyanate sulforaphane, glucosinolate glucoraphanin, glucosinolates, acide phénolique, indol, dithiolthiones
Épinard	Flavonoïdes acide p-coumarique, acide lipoïque, polyphénols, lutéine, zeaxantine, bêtaïne
Cresson	Phényléthyl isothiocyanate, flavonoïdes, méthylsulfphinyllakyl isothiocyanate, acide hydroxycinnamique, caroténoïdes
Tomate	Caroténoïdes, phytoène, neurosporène, lycopène, phytoène, phytofluène, quercétine, polyphénols, kaempférol
Carotte	Polyphénols, caroténoïdes, quercétine, myrecétine, panaxynol
Avocat	Persin, caroténoïdes, lutéine, glutathion

Tableau 11 : Principaux composés chimiques de fruits et légumes de consommation courante susceptibles d'être à l'origine d'interactions médicaments-aliments (36)

1- Les fruits et leurs jus

De nombreuses études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré la capacité de certains composés chimiques contenus dans les fruits à moduler des cytochromes et des transporteurs membranaires.

Fruit	Effets connus sur les enzymes et transporteurs	Interactions avec les médicaments
Pamplemousse	Inhibition CYP 3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B et glycoprotéine P	Chez l'homme : cf Tableau 13
Orange de Séville	Inhibition CYP 3A4, glycoprotéine P, OATP-A, OATP-B	<i>In vitro</i> : vinblastine, fexofénadine, glibenclamide Chez l'homme: aténolol, ciprofloxacine, céliprolol, lévofloxacine, pravastatine
Mandarine	Induction CYP 3A4 Inhibition glycoprotéine P	<i>In vitro</i> : nifédipine, digoxine
Raisin	Inhibition CYP 3A4 et CYP 2E1	Chez l'homme : ciclosporine
Canneberge	Inhibition CYP 3A4 et CYP 2D9	Chez l'animal: warfarine <i>In vitro</i> : diclofénac
Grenade	Inhibition CYP 3A4 et phénolsulfotransférase	Chez l'animal : carbamazépine
Mangue	Inhibition CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A1, CYP 2C6, CYP 2E1, glycoprotéine P	<i>In vitro</i> : midazolam, diclofenac, vérapamil
Goyave	Inhibition glycoprotéine P	Non documenté
Framboise noire	Inhibition CYP 3A	<i>In vitro</i> : midazolam
Mûre noire	Inhibition CYP 3A et OATP-B	<i>In vitro</i> : midazolam, glibenclamide
Pomme	Inhibition CYP 1A1, OATP	<i>In vitro</i> : fexofénadine

Tableau 12 : Effets des fruits sur les enzymes du métabolisme et transporteurs et interactions avec les médicaments (36)

a) Le jus de pamplemousse

Le premier article signalant une interaction entre le jus de pamplemousse et un médicament est paru en 1989. Depuis, le jus de pamplemousse est connu pour sa capacité à modifier la biodisponibilité de certains médicaments.

Le pamplemousse contient des composés actifs, les **furanocoumarines** qui seraient responsables de ses effets. Il s'agit de la bergamottine, du bergaptène, du bergaptol et de la 6',7'-dihydroxybermagottine. (37)

Ces furanocoumarines forment une liaison covalente avec le CYP 3A4 ce qui en fait un puissant inhibiteur de cet isoenzyme. Cette inactivation est irréversible et prolongée jusqu'à la synthèse *de novo* de CYP 3A4 qui restaure la fonction métabolique. Par ce mécanisme, le jus de pamplemousse provoque une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par ce cytochrome (sauf dans le cas où le médicament est une prodrogue) et un risque de surdosage et d'apparition d'effets indésirables dose-dépendants.

Les médicaments subissant ce type d'interactions ont trois caractéristiques principales (32) :

- ils sont administrés par voie orale,
- ils ont une biodisponibilité très faible (<10%) ou faible (10 à 30%) voire intermédiaire (30 à 70%),
- ils sont métabolisés par le CYP 3A4.

Molécule	Biodisponibilité orale	Effets indésirables dose-dépendants	Risque d'interaction
Anticancéreux			
Crizotinib	Intermédiaire	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Dasatinib	Non connue	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Erlotinib	Intermédiaire	Myélotoxicité	Élevé
Everolimus	Faible	Myélotoxicité, néphrotoxicité	Élevé
Lapatinib	Incomplète	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Nilotinib	Intermédiaire	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Pazopanib	Incomplète	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Sunitinib	Non connue	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Vandetanib	Non connue	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé
Vémurafenib	Non connue	Torsades de pointe, myélotoxicité	Élevé

Antiinfectieux			
Érythromycine	Faible	Torsades de pointe	Élevé
Halofantrine	Faible	Torsades de pointe	Très élevé
Maraviroc	Intermédiaire	Hypotension orthostatique, syncope	Très élevé
Primaquine	Intermédiaire	Myélotoxicité	Élevé
Quinine		Torsades de pointe	Élevé
Rilpivirine	Non connue	Torsades de pointe	Élevé
Hypocholestérolémiantes			
Atorvastatine	Faible	Rhabdomyolyse	Élevé
Lovastatine	Très faible	Rhabdomyolyse	Très élevé
Simvastatine	Très faible	Rhabdomyolyse	Très élevé
Agents cardiovasculaires			
Amiodarone	Intermédiaire	Torsades de pointe	Élevé
Apixaban	Intermédiaire	Saignements gastro-intestinaux	Élevé
Clopidogrel	Très faible	Diminution d'efficacité	Élevé
Dronédarone	Faible	Torsades de pointe	Très élevé
Éplérénone	Intermédiaire	Hyperkaliémie, troubles du rythme	Élevé
Félodipine	Faible	Hypotension, oedèmes périphériques	Intermédiaire
Nifédipine	Intermédiaire	Hypotension, oedèmes périphériques	Intermédiaire
Quinidine	Élevée	Torsades de pointe	Intermédiaire
Rivaroxaban	Élevée	Saignements gastro-intestinaux	Intermédiaire
Ticagrélor	Intermédiaire	Saignements gastro-intestinaux et/ou rénaux	Élevé
Modulateurs du SNC			
Buspirone	Très faible	Vertiges, sédation	Élevé
Fentanyl	Intermédiaire	Dépression respiratoire	Élevé
Oxycodone	Intermédiaire	Dépression respiratoire	Élevé
Pimozide	Intermédiaire	Torsades de pointe	Élevé
Quétiapine	Très faible	Vertiges, sédation	Élevé
Triazolam	Intermédiaire	Sédation	Intermédiaire
Antiémétiques			
Dompéridone	Faible	Torsades de pointe	Très élevé
Immunosuppresseurs			
Ciclosporine	Faible	Néphrotoxicité	Élevé
Évérolimus	Faible	Myélotoxicité, néphrotoxicité	Élevé
Sirolimus	Faible	Myélotoxicité, néphrotoxicité	Élevé
Tacrolimus	Faible	Néphrotoxicité	Élevé
Agents urinaires			
Fésotérodine	Intermédiaire	Rétention urinaire, constipation	Intermédiaire
Solifénacine	Élevée	Torsades de pointe	Intermédiaire
Silodosine	Intermédiaire	Hypotension orthostatique, vertiges	Intermédiaire
Tamsulosine	Intermédiaire	Hypotension orthostatique, vertiges	Intermédiaire

Tableau 13 : Médicaments interagissant avec le pamplemousse, biodisponibilité orale, effets indésirables et risque prédictif (32)

Dans un bulletin d'information intitulé « mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse », destiné aux professionnels de santé en 2008, l'Afssaps met en garde contre certains de ces médicaments : « Les médicaments à risque sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit. Il s'agit de :

- la simvastatine, et dans une moindre mesure, l'atorvastatine. Pour la simvastatine, la biodisponibilité peut être multipliée d'un facteur 15, ce qui revient à prendre en une fois la dose de deux semaines. Elle double pour l'atorvastatine. Des cas de rhabdomyolyse, attribués à une interaction entre la simvastatine et le jus de pamplemousse, ont été publiés.
- les immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine...), avec risque accru de néphrotoxicité,
- le cisapride*, avec un risque de torsades de pointes ».

* Le cisapride est retiré du marché depuis 2011.

D'après des études cliniques effectuées sur des sujets sains, le jus de pamplemousse aurait d'autres actions inhibitrices.

En premier lieu, il aurait une action inhibitrice sur d'autres isoenzymes du cytochrome P450 : CYP 1A2, 2E1, 2D6. Les médicaments concernés par cette interaction sont l'anagrélide (Xagrid), médicament indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocythémie essentielle, métabolisé par le CYP 1A2 ; et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine impliquant l'isoenzyme 2D6.

Ensuite, le jus de pamplemousse est considéré comme un inhibiteur faible de la glycoprotéine P. Bien qu'une étude menée sur des volontaires sains ayant consommé du jus de pamplemousse et de la digoxine ait montré une augmentation modérée des concentrations plasmatiques du médicament, l'inhibition de la glycoprotéine P ne semble pas jouer un rôle important. (38) (39)

Enfin, le pamplemousse inhibe les transporteurs OAT et OATP, ce qui peut mener à des effets divers. Généralement, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces transporteurs est observée. Parfois, pour les médicaments peu métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 pour lesquels les variations d'absorption intestinale sont plus importantes, les concentrations plasmatiques sont diminuées.

Il apparaît que l'inhibition exercée par les composés actifs du pamplemousse sur la glycoprotéine P et les transporteurs OAT et OATP est compétitive et de plus courte durée que celle exercée sur le CYP 3A4. (37)

Les conséquences cliniques de telles interactions sont variables et difficiles à prévoir. Elles dépendent d'une part des circonstances de consommation du pamplemousse (32):

- Quantité ingérée : 200 à 250ml ou le jus d'un pamplemousse entier sont suffisants pour provoquer une interaction,
- Durée de consommation,
- Intervalle entre la prise du médicament et la consommation de jus de pamplemousse :
 - < 4h : effet maximal de l'interaction,
 - > 10h : 50% de l'effet de l'interaction,
 - >24h : 25% de l'effet de l'interaction.

Ainsi, pour un médicament administré de façon quotidienne, un risque existe quels que soient les horaires de consommation du jus de pamplemousse et de prise du médicament.

Elles dépendent d'autre part du pamplemousse consommé et du patient lui même :

- Lot, type, origine, variété, maturité, procédés de fabrication du jus (concentration, type de stérilisation), conditions de stockage : impact sur la composition en molécules bioactives,
- Vulnérabilité du patient : variabilité individuelle importante concernant l'équipement enzymatique.

Les sujets âgés consommant du pamplemousse ou son jus sont les plus à risque car leurs capacités de compensation face à des concentrations excessives de médicaments dans le sang sont diminuées. Ils sont donc particulièrement vulnérables et il s'avère que c'est au-delà de 70 ans que les interactions sont les plus graves, voire mortelles. (40)

Notons également que le pamplemousse, au même titre que le citron et l'orange, est acide et majore le risque de brûlures d'estomac et remontées acides en cas de prise concomitante d'aspirine ou autres AINS.

b) Les fruits dérivés du pamplemousse

L'orange de Séville, le citron vert et le Pomelo contiennent également des furanocoumarines et sont susceptibles d'interagir avec les médicaments. Les effets sont à priori moins importants que ceux du pamplemousse.

c) Les jus de pomme et d'orange

Le pamplemousse, les pommes et les oranges contiennent des flavonoïdes (naringine, naringénine, quercétine, hespéridine) qui seraient inhibiteurs de certains transporteurs d'influx localisés au niveau des entérocytes en particulier les OATP. (41) Il résulte d'une telle interaction une diminution d'absorption des médicaments substrats de ces transporteurs et par conséquent un risque de diminution d'efficacité de ces derniers. L'impact clinique de ce phénomène n'est pas encore définie. (42)

En revanche, l'effet de ces fruits sur les transporteurs est transitoire ; un délai de quatre heures entre la consommation de jus de fruits et l'administration du médicament diminue de plus de 60% le risque d'interaction. (43)

d) Le jus de canneberge

Le cranberry (ou canneberge) est consommé sous forme de jus pour ses propriétés inhibitrices de l'adhésion des bactéries à la paroi vésicale, en prévention des infections urinaires. Il est difficile de prédire l'efficacité d'un tel jus sans connaître l'origine des fruits utilisés, la méthode de production du jus, et en somme la composition exacte du produit. Ce jus peut être à l'origine d'interactions avec les médicaments de par la présence de flavonoïdes (flavonols, anthocyanes et proanthocyanides) et d'acides organiques et phénoliques qui inhiberaient les CYP 2C9 et 3A4. (36)

Plusieurs cas d'interactions, majoritairement avec la warfarine et suite à l'ingestion de 250 à 750ml de jus par jour sur plusieurs jours consécutifs ont été rapportés. L'interaction a entraîné saignements et perturbations de l'INR. Un cas a également été rapporté avec du midazolam. (44)

Les médicaments présentant un risque potentiel d'interactions avec le jus de cranberry sont les suivants :

- les AINS substrats du CYP 2C9 et CYP 3A4 : diclofénac et flurbiprofène,
- les inhibiteurs calciques : nifédipine,
- les inhibiteurs de la calcineurine substrats du CYP 3A4 : ciclosporine,
- des antibiotiques : amoxicilline, céfaclor. (36)

2- Les légumes

Les légumes ont également des effets sur les transporteurs membranaires et les enzymes de métabolisation des médicaments.

Légume	Effets connus sur les enzymes et transporteurs
Brocoli	Inhibition CYP 1A1, CYP 2B1/2, CYP 3A4, CYP 2E1, MRP-1, MRP-2, BCRP, glucosyltransférases, sulfotransférases, quinone réductases, phénolsulfotransférases,
Chou-fleur	Inhibition CYP 1A1, CYP 2B1/2, CYP 3A4, CYP 2E1, MRP-1, MRP-2, BCRP, UDP Induction UDP-glucuronosyltransférases, sulfotransférases, quinone réductases, phénolsulfotransférases
Cresson	Inhibition CYP 2E1, glycoprotéine P, MRP-1, MRP-2, BCRP
Épinard	Possible inhibition CYP 1A2
Tomate	Inhibition CYP 1A1, CYP 1B1, UGP Induction UGT et CYP 2E1
Carotte	Induction phénolsulfotransférases et ethoxycoumarine O-dééthylase Inhibition CYP 2E1

Tableau 14 : Effets des légumes sur les enzymes du métabolisme et transporteurs (36)

E- Principales interactions connues selon les grandes classes médicamenteuses communément prescrites chez le sujet âgé

1- Anti-hypertenseurs

La prévalence de l'hypertension artérielle augmente fortement avec l'âge. Elle concerne plus de 2/3 des personnes âgées de plus de 65 ans et constitue le principal facteur de risque cardiovasculaire (responsable de 50% de la mortalité cardio-vasculaire). La mise en pratique de règles hygiéno-diététiques associées si nécessaire à un traitement antihypertenseur adapté permet de limiter le risque de complications.

a) Alimentation et pression artérielle

Si les aliments peuvent modifier la biodisponibilité de certains médicaments, l'alimentation a un impact fort sur le statut physiopathologique ; c'est ce que nous allons voir en prenant l'exemple de l'hypertension artérielle.

Dans les années 1980, l'étude INTERSALT a montré que les populations ayant des apports nutritionnels en sel faibles (moins de 3g/24h) ont une faible augmentation de la pression artérielle avec l'âge. Ainsi, cette dernière est nettement corrélée à l'apport de sel dans les différentes populations mondiales étudiées. (45)

Depuis, plusieurs études cliniques ont montré une relation directe entre la consommation de sodium et la pression artérielle. Le rôle du sodium dans le développement de l'hypertension artérielle est maintenant bien connu, et de nombreux autres aliments ou substances alimentaires peuvent influencer la pression artérielle. (46)

Parallèlement à une réduction des apports en sodium, une augmentation des apports en potassium est nécessaire, afin de rééquilibrer le rapport sodium/potassium. De façon générale, on retrouve de fortes teneurs dans les légumes et fruits, en particulier et à titre d'exemple dans les petits pois, les bananes, les pommes de terre, les tomates, les haricots rouges, les raisins.

La consommation d'acides gras insaturés omega-3 contribue à réduire les chiffres tensionnels. Les sources principales sont les suivantes :

- Acide alpha-linolénique : huile de lin, huile de colza, huile de noix, végétaux,
- EPA et DHA : poissons gras (saumon, thon, maquereau, ...), viandes et œufs des filières omega-3.

Des déficits en vitamine D et C sont fréquents chez les personnes hypertendues. Il convient de les combler, notamment par des apports alimentaires. L'alimentation doit également apporter du magnésium et du calcium en quantités suffisantes.

Enfin, certains aliments sont connus pour contribuer à abaisser ou au contraire à élever la pression artérielle. Ils sont résumés dans le tableau suivant.

Aliments et substances contribuant à abaisser la pression artérielle	Aliments et substances contribuant à élever la pression artérielle
Pomme de terre violette Pastèque Raisin Soja Betterave Ail Noix Chocolat noir > 70% Canneberge	Alcool Sodas et boissons énergisantes Régliasse (glycyrrhizine) Caféine

Tableau 15 : Exemples d'aliments et substances ayant un effet sur la pression artérielle

L'étude DASH « Dietary approaches to stop hypertension » a comparé les effets d'un régime riche en fruits, légumes, fibres, produits laitiers, potassium, calcium, magnésium et pauvre en boissons sucrées et sodium à ceux d'un régime américain « standard » sur 449 participants dont la pression artérielle était de 160/95 mm d'Hg. Au bout de 8 semaines de régime, la pression artérielle systolique avait diminué de 5,5 mm d'Hg et la pression artérielle diastolique de 3 mm d'Hg chez les participants ayant consommé le régime adapté. (47)

Ainsi, une **alimentation riche en légumes et fruits et pauvre en sodium**, idéalement associée à un contrôle du poids, à une activité physique régulière et une quantité de sommeil suffisante (7h à 7h30 par nuit en moyenne chez les sujets âgés), est une mesure efficace en prévention et traitement de l'hypertension artérielle.

Les aliments connus pour abaisser la tension artérielle, s'ils ne sont pas suffisamment efficaces seuls, agissent en synergie avec les médicaments antihypertenseurs. Ces derniers peuvent par ailleurs interagir au niveau pharmacocinétique avec l'alimentation.

b) Diurétiques

Il a été montré que deux diurétiques de l'anse, le **furosémide** et le **bumétanide**, administrés avec de la nourriture chez des sujets sains voient leur biodisponibilité diminuer, de 30% pour le furosémide. (48)

Ce phénomène n'a pas été prouvé chez des sujets malades et n'est donc pas reconnu et indiqué dans les notices d'utilisation de ces médicaments. D'après les études, la concentration plasmatique et la rétention urinaire diminuent significativement mais seulement une étude a montré une diminution de la quantité totale d'urine excrétée, ce qui est probablement liée à l'existence d'un seuil diurétique. Il est difficile de transposer ces résultats à des sujets malades, et d'autres études sont nécessaires pour clarifier ces résultats. Par précaution les diurétiques de l'anse devraient être administrés à jeun. (49)

Par ailleurs, la biodisponibilité de la **spironolactone** est augmentée lorsqu'elle est administrée avec des aliments, par augmentation de son absorption et réduction de l'effet de premier passage hépatique. (50)

La prise de nourriture n'aurait pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'**indapamide**. (51)

c) Bêtabloquants

L'**acébutolol** et son métabolite principal, le diacétolol, subissent une diminution de biodisponibilité lorsque le médicament est administré avec des aliments mais il n'y a pas de conséquence cliniquement significative. (52)

De la même façon, il a été observé que les biodisponibilités du **métoprolol** et du propranolol sont augmentées lorsqu'ils sont administrés avec une alimentation riche en protéines, mais sans effet cliniquement significatif.

Seul le métoprolol à libération immédiate (LI) est concerné, les formes à libération prolongée (LP) ne subissant pas de modifications pharmacocinétiques par les aliments. La majoration de biodisponibilité observée lors de l'administration du métoprolol à libération immédiate avec un régime riche en protéines serait liée à l'un ou à la combinaison des mécanismes suivants :

- diminution de l'élimination du métoprolol et de ses métabolites par les acides aminés,
- inhibition directe des enzymes de métabolisation par les acides aminés et donc diminution du métabolisme de premier passage,
- limitation des co-substrats : NADPH et dioxygène (par exemple, une diminution de la concentration d'oxygène dans les sinusoides hépatiques peut limiter l'activité des enzymes de métabolisation). (53)

De même, les formes LP de **propranolol** ne sont pas affectées par la prise alimentaire. Indépendamment de la composition du repas, la prise concomitante de nourriture et de propranolol LI peut augmenter la biodisponibilité du médicament jusqu'à 50% par saturation des enzymes de premier passage. Une alimentation riche en protéines peut entraîner une augmentation de sa biodisponibilité par inhibition de l'action des enzymes de métabolisation hépatiques par les acides aminés (54) En revanche, une alimentation riche en glucides et pauvre en protéines n'a pas d'influence sur sa biodisponibilité.

Une étude sur des rats a montré qu'au-delà des effets cardio-protecteurs connus de l'ail (*Allium sativum*), ce dernier améliore de façon significative la biodisponibilité et la demi-vie du propranolol chez ces animaux. (55)

L'alimentation n'affecte pas la pharmacocinétique du timolol. (56)

Malgré des modifications de biodisponibilités observées, il n'y a à priori pas d'effets cliniquement significatifs. Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

Molécule	Type d'alimentation	Effet sur la biodisponibilité	Conséquences cliniques
Acébutolol	Classique	Diminution	Non
Métoprolol	Riche en protéines	Augmentation	?
Métoprolol LP	Classique	Pas d'effet	Non
Propranolol	Classique	Augmentation	?
	Riche en protéines	Augmentation	?
Propranolol LP	Classique	Pas d'effet	Non
Timolol	Classique	Pas d'effet	Non

Tableau 16 : Interactions entre bêtabloquants et nourriture (57)

Par ailleurs, la consommation de jus de fruits aurait un impact sur le devenir de certains bêtabloquants. La métabolisation hépatique des bêtabloquants est variable, en fonction de la solubilité de chaque molécule. Les plus lipophiles (métoprolol, carvédilol) sont métabolisés par le cytochrome 2D6, et sont donc peu affectés par l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse, qui a malgré tout une légère action inhibitrice de ce cytochrome. Le polymorphisme du cytochrome 2D6 génère une plus grande variabilité de réponse que la prise de jus de pamplemousse.

Le jus d'orange réduirait considérablement la biodisponibilité du **céliprolol**, probablement par modulation du pH intestinal ou de la fonction des transporteurs impliqués dans son absorption. (58) Une étude *in vivo* réalisée sur des rats a permis de montrer que l'hespéridine contenue dans le jus d'orange est responsable de la diminution d'absorption du céliprolol. (59) Le jus de pamplemousse interagit également avec le céliprolol, en diminuant ses concentrations plasmatiques, probablement en jouant sur des facteurs physico-chimiques influençant l'absorption du médicament. (60)

D'autre part, une étude sur 10 volontaires sains a montré que le jus d'orange interfère avec l'absorption gastro-intestinale de l'**aténolol** et que cette interaction peut être significativement significative. En effet, les C_{max} avaient été réduites de 49% en moyenne et les AUC de 40% chez les patients ayant consommé du jus d'orange, avec légère augmentation de la fréquence cardiaque. En revanche, les T_{max} et demi-vies d'élimination n'avaient pas été modifiées. (61) Une autre étude récente, effectuée sur 12 volontaires sains coréens, a montré que le jus de pomme réduit également la biodisponibilité de l'aténolol. (62)

d) Antagonistes calciques

Les études concernant les antagonistes calciques et les aliments n'ont pas montré d'interactions délétères à l'activité pharmacologique de ces médicaments.

Certaines modifications pharmacocinétiques ont cependant été montrées :

- retard d'absorption de la **féلودipine** LP si prise alimentaire concomitante par rétention du médicament dans l'estomac, (63)
- absorption plus rapide des génériques du **vérapamil** LP par rapport au médicament de référence si prise alimentaire concomitante. (64)

Par ailleurs, alors que la restriction en sodium améliore généralement l'action des médicaments antihypertenseurs, les antagonistes calciques sont généralement plus efficaces chez les personnes consommant beaucoup de sel ; il convient d'en tenir compte lors de la prescription et du choix de la molécule anti-hypertensive. (65) L'effet antihypertenseur de la **féلودipine** est amélioré quand la consommation de sel augmente du fait de son faible effet natriurétique. L'action sur les pressions systolique et diastoliques de l'**isradipine** est plus importante au cours d'un régime riche en sel. (66)

Le jus de pamplemousse peut interagir avec certains antagonistes calciques (féلودipine, nifédipine, nicardipine, manidipine essentiellement) entraînant un risque d'apparition d'effets indésirables tels que hypotension et œdèmes périphériques. Une étude effectuée sur 10 volontaires sains, a comparé l'effet du jus de pamplemousse et du jus d'oranges de Séville sur la prise de féلودipine. Les deux types de jus interfèrent avec un mécanisme commun sur l'AUC de la féلودipine. Par ailleurs, le manque d'interaction entre le jus d'orange de Séville et la ciclosporine suggère que le jus de pamplemousse peut aussi inhiber la P-gp alors que le jus d'orange de Séville inhibe sélectivement le CYP 3A4. (67)

Une étude dont le but était d'étudier l'effet de l'hespéridine (flavonoïde contenu dans l'écorce des agrumes du genre *Citrus*) sur la pharmacocinétique du **vérapamil** et son principal métabolite, le norvérapamil chez le rat a montré que l'hespéridine améliore significativement la biodisponibilité (augmentation C_{max} et AUC) du vérapamil, probablement du fait d'une diminution de l'efflux et du métabolisme intestinal du médicament. (68) L'équipement enzymatique hépatique et l'expression de la P-gp du rat n'étant probablement pas superposable à l'homme, toute conclusion en pratique clinique semble délicate.

e) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Il s'agit d'un groupe hétérogène de substances en termes de pharmacologie et pharmacocinétique. Globalement, il n'y a pas d'interactions significatives concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

f) Antagonistes de l'angiotensine II = Sartans

La prise alimentaire n'influence à priori pas la biodisponibilité des antagonistes de l'angiotensine II sauf pour :

- le **valsartan** : diminution de 40 à 50%,
- l'**éprosartan** : augmentation. (69)

Par ailleurs, l'**irbesartan** et le **losartan** sont métabolisés par le CYP 450 et sont à risque d'interactions potentielles. Par exemple, une interaction a été décrite entre le jus de pamplemousse et le losartan. (70)

En conclusion, les interactions cliniquement significatives et pertinentes concernant les anti-hypertenseurs sont les suivantes :

- ✓ **Valsartan, furosémide** : réduction importante de leurs biodisponibilités en cas de prise au moment des repas → recommander une **prise à jeun**,
- ✓ **Inhibiteurs calciques** substrats du CYP 3A4 et de la P-gp intestinale et hépatique (nifédipine, amlodipine, nicardipine, félodipine, isradipine, vérapamil, diltiazem) avec le **jus de pamplemousse** : augmentation de la biodisponibilité et des effets indésirables (œdèmes, flush, hypotension orthostatique) → **déconseiller la consommation de jus de pamplemousse**. (71)

2- Anti-arrythmiques

Les classes médicamenteuses utilisées à la fois dans le traitement de l'hypertension artérielle et des troubles du rythme cardiaque (bêtabloquants et antagonistes calciques) ne sont pas détaillées de nouveau dans cette partie.

a) Propafénone

La propafénone subit une biotransformation pré-systémique via le cytochrome P450 2D6. Une étude réalisée sur 24 volontaires sains a évalué l'effet de la prise alimentaire sur la biodisponibilité de la propafénone en comparant sa cinétique à jeun et après un petit déjeuner standard. Les concentrations plasmatiques en propafénone sont atteintes plus tôt et augmentées de façon significative chez les métaboliseurs rapides. En effet l'AUC a été augmentée en moyenne de 147% chez ces derniers. (72) Ce phénomène peut s'expliquer par une augmentation du flux sanguin induite par la prise alimentaire. Cependant, d'après le RCP, « Bien que la nourriture ait augmenté la concentration plasmatique maximale et la biodisponibilité dans une étude où l'on a administré une dose unique, durant l'administration de doses multiples chez des sujets sains, la nourriture n'a pas changé la biodisponibilité de manière significative ». La marge thérapeutique du médicament étant très faible, il faut malgré tout rester prudent, et connaître cette interaction qui pourrait être à l'origine de modifications de réponse au traitement chez certains patients.

b) Flécaïnide

La flécaïnide est éliminée essentiellement par voie urinaire et environ 27% de la dose administrée est éliminée dans les 24h dans les urines, sous forme inchangée. La consommation d'aliments alcalinisant peut diminuer cette élimination. (73)

Par ailleurs, l'absorption de la flécaïnide est plus faible lorsque celle-ci est administrée de façon concomitante avec du lait. Il en résulte un risque accru de toxicité si la consommation de lait est diminuée (74) ou une diminution d'efficacité du médicament en cas de consommation importante inhabituelle.

De plus, la flécaïnide est un substrat du CYP 2D6 ce qui la rend à risque d'interactions.

Ces interactions sont peu prévisibles, et ce médicament étant peu maniable chez les personnes âgées au vu de son profil pharmacocinétique, il tend à être abandonné en pratique clinique. (36)

c) Digoxine

Un régime alimentaire riche en fibres ralentit voire diminue l'absorption de la digoxine.

La pipéridine contenue dans le poivre inhibe à la fois la P-gp et le CYP 3A4. Ces derniers étant exprimés par les entérocytes et les hépatocytes contribuent largement à diminuer la biodisponibilité de certains médicaments. Ainsi la pipéridine pourrait affecter les concentrations plasmatiques des substrats du CYP 3A4 et de la P-gp, en particulier de ceux administrés per os. C'est le cas de la digoxine (qui est un substrat de la glycoprotéine P) et de la ciclosporine. (75)

d) Interactions avec le jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse peut augmenter la toxicité de l'**amiodarone**, de la **quinidine**, de la **disopyramide** et de la **propafénone**.

3- Statines

La connaissance des caractéristiques physico-chimiques et des paramètres pharmacocinétiques des statines (résumées dans le tableau) permet de mieux comprendre leurs interactions potentielles avec les aliments.

Les statines sont relativement bien absorbées au niveau digestif, les plus lipophiles d'entre elles traversant facilement les membranes, alors que les autres utilisent des systèmes de transports membranaires.

Toutes sont des substrats de la P-gp.

Les statines lipophiles sont métabolisées par des cytochromes (3A4 pour la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine et 2C9 pour la fluvastatine). La pravastatine et la rosuvastatine sont très peu métabolisées.

<i>Parameter</i>	<i>Fluvastatin</i>	<i>Pravastatin</i>	<i>Lovastatin</i>	<i>Simvastatin</i>	<i>Atorvastatin</i>
Absorption (%)	98	34	30	60-80	30
Solubility	Fat soluble	Water soluble	Fat soluble	Fat soluble	Fat soluble
Bioavailability (%)	19-29	18	5	< 5	12
Prodrug	No	No	Yes	Yes	No
Proteins bind (%)	> 98	50	> 95	> 95	> 98
Main metabolic pathway	CYP2C9	Conjugation	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Active metabolites	No	No	Yes	Yes	Yes
Half-life (hrs)	< 1	1-3	2-4	2-3	11-14
Unmodified urinary excretion (%)	NS	47	10	NS	< 2
Transporters involved in liver uptake and bile excretion	BSEP	OATP1B1 OATP2B1 OAT3 BSEP BCRP MDR1 MRP2	OATP1B1	OATP1B1	OATP1B1

NS, Non-significant; BSEP, Bile salt exporting pump OATP, Organic anion transporting polypeptide system; OAT, Organic anion transporter; MRP, Multidrug resistance associated protein; MDR, Multidrug resistance protein; BCRP, Breast cancer resistance protein. Modified from Lennernäs and Fager.⁵

Tableau 17 : Paramètres pharmacocinétiques des principales statines (76)

Les aliments peuvent altérer à la fois la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des statines ce qui peut se traduire par :

- l'apparition d'effets indésirables dose-dépendants spécifiques : troubles musculaires, myopathies voire rhabdomyolyse,
- une diminution de leur action pharmacologique.

a) Interactions avec le jus de pamplemousse

De nombreuses études ont mis en évidence le fait que le jus de pamplemousse inhibe le métabolisme de trois d'entre elles : la **simvastatine**, l'**atorvastatine** et la **lovastatine** et expose à des risques d'effets indésirables. (77) (78)

<i>Statin</i>	<i>Treatments</i>	<i>Effects</i>	<i>Recommendations</i>
Simvastatin	200 ml GFJ 3 times/day. On the third day 40 mg of Simvastatin with the first GFJ intake	↑ C_{max} and ↑ AUC of statins (lactone and acid forms)	Avoid concomitant use of GFJ and Simvastatin, or reduce Simvastatin dose
Atorvastatin Pravastatin	200 or 250 ml GFJ 3 times/day. On the third day Atorvastatin (10 or 20 mg) or Pravastatin (10 mg) with the first GFJ intake	↑ C_{max} and ↑ AUC (0-48 h) of Atorvastatin No significant changes in Pravastatin pharmacokinetics	Use Pravastatin which presents little or not interaction with GFJ, or reduce Atorvastatin dose
Atorvastatin Pitavastatin	250 ml GFJ 3 times/day for 4 days. On each day 20 mg of Atorvastatin or 4 mg Pitavastatin with the first GFJ intake	↑ AUC of Pitavastatin acid was only 13% while that of Atorvastatin was 83%	Use Pitavastatin
Lovastatin	250 ml GFJ once daily for 3 days 12 h apart from Lovastatin	No significant changes in Lovastatin pharmacokinetics. High variability in the individual response	Lovastatin taken 12 h apart from GFJ presents a modest interaction
Simvastatin	200 ml GFJ once daily for 3 days. On the third day 40 mg of Simvastatin with the GFJ intake	↑ C_{max} and ↑ AUC (0-24 h)	Even one glass of GFJ increases Simvastatin plasma concentrations
Simvastatin	200 ml double-strength GFJ 3 times/day for 3 days with 40 mg Simvastatin, or 1, 3, and 7 days after ingestion of the high-dose GFJ.	↑ C_{max} and ↑ AUC was lower when Simvastatin was taken after 24 h of GFJ intake, even less after 3 days, and not significant after 7 days	The interaction of large amounts of GFJ with Simvastatin disappears after 3-7 days

Tableau 18 : Effets du jus de pamplemousse (GFJ) sur la pharmacocinétique des statines et recommandations

b) Acides gras polyinsaturés omega-3

Les omega-3 sont des acides gras dits essentiels : ils ne sont pas synthétisés par les organismes humains et doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Ils sont cardioprotecteurs et leur consommation améliore le profil lipidique.

Une étude a montré que des doses répétées d'omega-3 n'affectent pas la pharmacocinétique de la simvastatine. (79)

À l'inverse, des études récentes ont montré que la prise de statine pourrait inhiber les effets bénéfiques des omega-3 en favorisant la voie des omega-6 pro-inflammatoires. (80)

c) Phytostérols

Les phytostérols permettent de réduire l'absorption du cholestérol alimentaire. Ils agissent de façon complémentaire aux statines qui agissent sur la synthèse endogène. Ils présentent malgré tout un risque de malabsorption des vitamines liposolubles (A,D,E,K) et sont donc à utiliser avec prudence, surtout chez les faibles consommateurs de fruits et légumes.

d) Fibres

La prise en charge nutritionnelle de l'hypercholestérolémie passe notamment par un apport de végétaux riches en fibres et en antioxydants associé à une réduction de la consommation de glucides simples et un rééquilibrage de l'apport en lipides, en faveur des acides gras omega-3 et au détriment des acides gras saturés et des acides gras *trans* d'origine industrielle.

Plusieurs études ont montré que la consommation de fibres améliore l'efficacité des statines. Dans une étude effectuée sur 68 patients par exemple, la supplémentation en psyllium (*Plantago ovata*) chez des patients prenant 10mg de simvastatine par jour a été aussi efficace pour abaisser le LDL-cholestérol que 20mg de simvastatine seul. (81) Il s'agit ici d'un effet additif, qui ne résulte pas d'une véritable interaction avec les statines. Le régime méditerranéen riche en fibres est à favoriser pour les personnes à risque cardio-vasculaire important.

Inversement, les fibres peuvent, par adsorption, réduire l'absorption de la lovastatine et par conséquent son efficacité (étude réalisée avec de la pectine et du son d'avoine). (82)

4- Anticoagulants

Les antivitamines K (**fluindione, warfarine et acénocoumarol**) sont le traitement de référence des thromboses veineuses profondes, en relai aux héparines et de la prévention des traitements thromboemboliques artériels chez les patients atteints d'arythmies cardiaques notamment par fibrillation ventriculaire.

Du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les antivitamines K sont à fort risque d'interactions médicamenteuses.

Il existe une interaction pharmacodynamique de type antagonisme entre les aliments riches en vitamine K et les antivitamines K. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les brocolis, les choux, choux fleurs, choux de Bruxelles, les épinards, la laitue, les tomates, les avocats. Il ne faut en aucun cas exclure ces derniers de l'alimentation des patients sous AVK mais leur apport doit être régulier et sans excès. Cette interaction existe mais ne doit pas être dramatisée, d'autant plus que 30 à 50% de la réponse pharmacologique aux antivitamines K dépend du polymorphisme des gènes codant pour l'époxyde réductase, responsable de la bioactivation de la vitamine K (VKORC1), et pour le cytochrome 2C9.

Voici un tableau présentant les interactions antivitamines K – aliments selon leurs niveaux de probabilité et leurs conséquences cliniques, issu d'une revue de la littérature récente.

Niveau de preuve	Potentialisation	Inhibition	Aucun effet
I (hautement probable)	- Alcool (en cas d'hépatopathie) - Fenouil - Huile de poisson - Mangue - Quilingao	- Nutrition entérale/parentérale - Choux - Asperges - Laitue - Épinards - Avocat - Foie	- Alcool (sans hépatopathie) - Vitamine E
II (probable)	- <i>Danshen, Dong quai</i> - Jus de pamplemousse - Bergamottine - <i>Eucalyptus</i> - Ail - <i>Lycium barbarum</i>	- Compléments alimentaires riches en vitamine K - Lait de soja - Ginseng - Millepertuis	- <i>Ginkgo biloba</i>
III (possible)	- Acarbose - Jus de cranberry	- Sushi à base d'algue	

IV (hautement improbable)		- Thé vert	- Tabac
---------------------------	--	------------	---------

Tableau 19 : Interactions cliniquement pertinentes entre la warfarine et l'alimentation (83)

Par ailleurs, certains aliments sont riches en dérivés de la warfarine (radis noir, sel de céleri, fenouil, laitue sauvage, carotte sauvage) et peuvent potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine. (84)

Pour conclure, les antivitamines K sont des médicaments bien connus et intéressants d'un point de vue médico-économique en comparaison aux anticoagulants oraux directs (AOD) mais ils ont des limites :

- leur délai d'action important,
- leur marge thérapeutique étroite,
- leurs nombreuses interactions avec d'autres médicaments ou des aliments,
- la nécessité de prélèvements sanguins fréquents pour le calcul de l'INR.

Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants, d'abord appelés NACO « nouveaux anticoagulants oraux » puis actuellement « anticoagulants oraux directs » ont été mis sur le marché. Ils sont représentés par :

- un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) : le **dabigatran**,
- des inhibiteurs directs du facteur Xa : le **rivaroxaban** et l'**apixaban**.

D'après les connaissances actuelles, ces molécules ont un profil pharmacocinétique prédictible leur permettant d'être utilisées à doses fixes. Ils ne nécessitent par ailleurs pas de surveillance biologique de l'INR, à l'inverse des AVK. En revanche, leurs caractéristiques pharmacocinétiques (résumées dans le tableau suivant) impliquent une surveillance biologique des fonctions hépatiques et rénales avant et pendant le traitement. Des adaptations posologiques peuvent être nécessaires chez le sujet âgé ou insuffisant rénal.

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Biodisponibilité	6,5%	50%	100%
Liaison aux PP	35%	87%	95%
Métabolisme	CYP 3A4 et 2J2		
Élimination	Urinaire: 85%	Urinaire et biliaire	
Demi-vie	Environ 10h		

Tableau 20 : Paramètres pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs

Tableau adapté de la Fiche pharmacothérapeutique pratique « nouveaux anticoagulants oraux » de Actualités pharmaceutiques n°525, avril 2013

Il faut ajouter que l'absorption des AOD dépend de la P-gp. (85)

Jusqu'alors, peu d'interactions avec des aliments ont été décrites et les AOD sont réputés pour leur potentiel d'interactions alimentaires plus faibles que celui des AVK. (86) Cependant il faut rester prudent et des études supplémentaires sont nécessaires car leurs profils métaboliques les exposent malgré tout au risque d'interactions avec les aliments.

Concernant leur efficacité, des études ont validé leur non infériorité voire parfois une efficacité supérieure à la warfarine dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Mais ces études n'ont pas été réalisées sur des personnes très âgées, qui le plus souvent présentent de nombreux facteurs de risque rendant dangereux l'instauration d'un traitement anticoagulant dont on ne peut surveiller l'efficacité. Alors que cette absence de surveillance biologique par la mesure de l'INR peut être perçue comme un avantage d'un point de vue pratique, elle peut s'avérer délétère et représente dans certains cas une limite à leur utilisation. Il convient de rester prudent chez les sujets âgés, d'autant plus qu'il n'existe pas à ce jour d'antidote en cas de survenue d'hémorragies, ni de test standardisé d'hémostase.

5- Cytotoxiques

Dans les 15 dernières années, les anticancéreux oraux ont connu un essor considérable en oncologie visant à améliorer leur facilité d'administration et la qualité de vie des patients, et secondairement à diminuer les coûts de santé publique (diminution des frais de préparation des chimiothérapies injectables et des durées d'hospitalisation) alors que l'incidence des cancers augmente. Actuellement, 20% des médicaments cytotoxiques et thérapies ciblées en développement sont des formes orales.

Ce sont des médicaments à fort risque iatrogène incluant des risques liés à l'inobservance voire la surobservance, à la prescription et à la délivrance, et en particulier à la nature de la molécule elle-même. Effectivement, ces médicaments ont souvent un index thérapeutique étroit, et de faibles variations de biodisponibilité, induites notamment par des interactions avec d'autres médicaments ou des aliments, peuvent les rendre toxiques ou au contraire inefficaces entraînant une perte de contrôle de la maladie voire une pharmacorésistance. Un tel échec conduit alors à une perte de chance de rémission ou de guérison durable pour le patient.

Doivent être pris en considération la pharmacocinétique pure et la tolérance des médicaments.

Des fiches sur les chimiothérapies administrées par voie orale à l'attention des professionnels de santé et des patients sont réalisées et mises à jour régulièrement par l'OMEDIT (Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique). Elles sont disponibles sur internet et incluent les conseils relatifs notamment à l'administration de ces médicaments y compris concernant les interactions connues avec les aliments.

a) Cytotoxiques vrais

Les cytotoxiques suivants doivent absolument être administrés en dehors des repas, ce qui fait l'objet de recommandations spécifiques, résumées dans le tableau (réalisé à partir du RCP des différentes molécules).

Les repas riches en lipides retardent voire diminuent l'absorption intestinale

- des agents alkylants : melphalan, chlorambucil, busulfan,
- de certains anti-métabolites : méthotrexate, 5-fluorouracile, 6-

mercaptopurine

- de certaines ITK : géfitinib,
- autres : vinorelbine, topotécan.

Molécule	Indication(s) principale(s)	Recommandations
Capécitabine	- Cancers gastriques avancés - Cancers du côlon de stade III après résection - Cancers colorectaux métastatiques - Cancers du sein localement avancés ou métastatiques	Administrer 30 minutes après la fin du repas
Chlorambucil	- Leucémies lymphoïdes chroniques - Certaines formes de lymphomes non hodgkiniens - Glomérulonéphrites	Administrer le matin à jeun
Cyclophosphamide	Adénocarcinomes mammaires	Administrer le matin à jeun
Estramustine	Cancers prostatiques hormonorésistants	Administrer en dehors des repas, au moins 1h avant ou 2h après. Un intervalle de 2h doit être respecté avec l'administration d'aliments contenant du calcium
Lomustine	- Tumeurs cérébrales - Cancers bronchopulmonaires - Lymphomes - Mélanomes malins - Leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé > 65 ans	Administrer le soir au coucher ou 3h après le repas
Medroxyprogestérone	- Carcinomes du sein - Carcinomes de l'endomètre	Administrer avant les repas
Melphalan	- Myélomes multiples - Adénocarcinomes ovariens, dans les stades avancés - Carcinomes du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical	Administrer 15-30 minutes avant les repas ou en dehors

Mercaptopurine	- Leucémies aiguës lymphoblastiques - Leucémies aiguës myéloblastiques - Leucémies myéloïdes chroniques	Administer 15 à 30 minutes avant le repas, à jeun
Méthotrexate	Traitement d'entretien des leucémies aiguës	Administer en dehors des repas
Témozolomide	Glioblastome multiforme	Administer à jeun à distance d'au moins 1h d'un repas
Thioguanine	- Leucémies aiguës (particulièrement myéloblastiques) - Leucémies myéloïdes chroniques - Leucémies lymphoblastiques aiguës	Administer à jeun

Tableau 21 : Cytotoxiques à administrer en dehors des repas et recommandations spécifiques

Au contraire, d'autres sont nécessairement administrés au cours des repas :

Molécules	Indication(s) principale(s)	Recommandations
Bexarotène	Lymphomes cutanés T épidermotropes au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique	Administer au cours d'un repas
Flutamide	Carcinome prostatique métastaté	Administer au moment des repas
Idarubicine	Leucémies aiguës myéloïdes	Administer au cours d'un repas léger
Milotane	Carcinomes cortico-surrénaux évolués	Administer au cours d'un repas riche en graisses
Trétinoïne	Leucémies aiguës promyélocyaires	Administer au cours d'un repas ou peu de temps après
Vinorelbine	- Cancers du poumon non à petites cellules - Cancers du sein métastatique	Administer de préférence à la fin d'un repas léger

Tableau 22 : Cytotoxiques à administrer au cours des repas et recommandations spécifiques

b) ITK

Certains ITK doivent être pris en dehors des repas :

Molécule	Indication(s) principale(s)	Recommandation RCP
Afatinib	Cancers bronchiques non à petites cellules	Prendre au moins 3h après un repas et 1h après
Dabrafenib	Mélanome	Prendre au moins 1h avant et 2h après un repas
Erlotinib	Cancers bronchiques non à petites cellules	Prendre au moins 1h avant ou 2h après l'ingestion de nourriture
Ibrutinib	- Lymphomes à cellules du manteau (LCM) - Leucémie lymphoïde chronique	Prendre au moins une demi-heure avant ou deux heures après un repas
Lapatinib	Cancer du sein métastatique	Prendre 1h avant le premier repas de la journée
Nilotinib	Leucémie myéloïde chronique	Prendre en dehors des repas, et ne rien consommer pendant les 2h précédant la prise du médicament et pendant 1h au moins après celle-ci
Pazopanib	- Cancer du rein avancé - Sarcome des tissus mous	Prendre sans nourriture au moins 1h avant ou 2h après un repas
Soratinib	Carcinome hépatocellulaire, rénal et thyroïdien différencié	Prendre en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses

Tableau 23 : Inhibiteurs de tyrosines kinases à administrer en dehors des repas et recommandations spécifiques

Les études ont montré que la prise concomitante d'aliments modifie les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Par exemple, deux études randomisées sur sujets sains indiquent que la nourriture peut augmenter considérablement l'exposition plasmatique à l'erlotinib ce qui justifie sa prise en dehors des repas. (87) Concernant le nilotinib, il est possible, dans le cas où le patient ne peut avaler les gélules, de disperser leur contenu dans une cuillère à café de compote de pomme sans que les paramètres pharmacocinétiques soient modifiés. (88)

A l'inverse, l'imatinib doit être administré avec un grand verre d'eau et au cours d'un repas afin de diminuer le risque d'irritations gastro-intestinales. Pour d'autres ITK, comme le dasatinib et le sunitinib, la prise au cours ou en dehors des repas est indifférente.

Les ITK sont pour la plupart des substrats de la glycoprotéine P et de BCRP. Une étude récente a évalué les effets des principaux ingrédients du jus de pamplemousse, du jus d'orange et du jus de pomme sur la P-gp et sur BCRP. Il en résulte que la tangérétine et la nobiletine du jus d'orange inhibent la P-gp et que la bergamottine, la 6',7'-dihydroxybergamottine, la quercétine et le kaempférol du jus de pamplemousse, la tangérétine et la nobiletine du jus d'orange et l'héspéridine du jus de pamplemousse inhibent la BCRP ; limitant ainsi l'efflux du dasatinib en particulier. (89) Il n'existe pas de recommandation concernant la prise de ce médicament puisque selon le RCP, « les comprimés doivent être pris pendant et en dehors des repas et de manière régulière le matin ou le soir ». Le patient doit malgré tout être averti de ce risque d'interaction. Un autre exemple est celui du nilotinib, dont l'administration avec du jus de pamplemousse n'est pas recommandée : administré avec du jus de pamplemousse, ses concentrations plasmatiques augmentent. (90) Enfin, l'ibrutinib, qui a obtenu l'AMM en octobre 2014 ne doit pas être administré avec du pamplemousse ou de l'orange amère.

Par ailleurs, les aliments peuvent interagir avec les protéines de transport : P-gp, MDR. Il convient donc d'être prudent et de ne pas associer des aliments et médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces protéines.

Le tableau suivant résume les principales voies de transport et voies métaboliques utilisées par certaines chimiothérapies utilisées par voie orale.

Drug	CYP isoforms	MRPs	Functional effect
Cyclophosphamide	2B6 , 2 C9		Activation
	3A4 , 3A5		Inactivation
	1A1, 1A2, 2A6, 2 C8, 2 C19, 2D6, 2E1, 3A7		Potential contribution
Docetaxel	3A4 , 3A5, 3A7		Activation
	1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2 C8, 2 C9, 2D6, 2E1		Potential contribution
		P-gp, LRP	Inactivation
Etoposide	3A4 , 3A5, 3A7, 1A2, 2E1		Activation
		P-gp, MRP1, MRP2, LRP	Inactivation
Gefitinib	3A4 , 3A5, 3A7, 2D6		Activation
Iphosphamide	3A4 , 1A1, 2A6, 2B6, 2 C9		Activation
	3A4 , 2B6		Inactivation
	2 C8, 2 C19, 2D6, 2E1		Potential contribution
Imatinib	3A4 , 3A5		Activation
	1A2, 2 C8, 2 C9, 2 C19, 2D6		Potential contribution
Paclitaxel	2 C8 , 3A4		Activation
		P-gp, LRP	Inactivation
			Activation
Tamoxifen	2D6 , 2B6, 2 C9, 2 C19		Activation
	3A4 , 3A5, 1A1, 1A2, 2B6		Inactivation
	3A4 , 3A5, 3A7		Activation
Teniposide		P-gp, MRP1, MRP2, LRP	Inactivation
Vinblastine	3A4 , 3A5		Activation
		P-gp, MRP1, MRP2, LRP	Inactivation
			Activation
Vincristine	3A4 , 3A5 , 2 C19, 2D6		Activation
		P-gp, MRP1, MRP2, LRP	Inactivation
Vindesine	3A4 , 3A5		Activation
		P-gp, MRP1, MRP2	Inactivation
Vinorelbine	3A4 , 3A5		Activation
		P-gp, MRP1, MRP2	Inactivation

CYP, Cytochrome P450; MDR, multidrug resistance proteins; P-gp, p-glycoprotein; LRP, lung resistance-related protein

CYP450 isoforms that are the major contributors to modifications in the bioavailability of the orally administered antineoplastic drugs are given in bold

Tableau 24 : Principaux cytochromes et protéines responsables du métabolisme et du transport des anticancéreux oraux

Enfin, ce dernier tableau regroupe les ITK substrats et inhibiteurs des cytochromes responsables du métabolisme des médicaments.

	1A2	2B6	2C9	2C8	2C19	2D6	3A4
Axitinib							
Bosutinib							
Crizotinib							
Dasatinib							
Eribuline							
Erlotinib							
Everolimus							
Gefitinib							
Imatinib							
Lapatinib							
Nilotinib							
Pazotinib							
Régorafenib							
Ruxolitinib							
Sorafénib							
Sunitinib							
Vandétanib							
Vémurafenib							

Tableau 25 : Inhibiteurs de tyrosines kinases substrats (en gris) et/ou inhibiteurs (lignes horizontales) des cytochromes P450

Ainsi, les interactions entre aliments et médicaments régulièrement consommés par le sujet âgé existent. De nombreuses études ont été publiées et ont mis en évidence des **conséquences imprévues** de l'utilisation combinée de nutriments et de médicaments. De plus, il a été démontré que beaucoup de composés ont ou sont susceptibles d'interagir avec des médicaments. Certaines interactions sont bien connues, alors que d'autres ne sont que suspectées. Il en existe probablement beaucoup d'autres qui nous sont encore inconnues. Les efforts visant à les élucider doivent être intensifiés afin de **prévenir et limiter des conséquences cliniques néfastes**. (36) Toutefois, l'existence de ce type d'interactions ne doit pas être une raison pour substituer ces aliments et empêcher une bonne hygiène de vie. Par ailleurs, une alimentation variée, la prise des médicaments avec de l'eau et des moments de prise adaptés sont le plus souvent suffisants pour lever le risque. Le pharmacien doit, avec discernement, être capable de faire la part des **interactions potentiellement cliniquement significatives**.

III- ÉVALUATION DU RISQUE D'INTERACTIONS **MÉDICAMENTS-ALIMENTS**

A- Les obligations réglementaires actuelles

1- Contexte

Depuis peu, la recherche d'interactions médicamenteuses fait l'objet de nouvelles exigences réglementaires lors de l'enregistrement d'un nouveau médicament, répondant ainsi à la nécessité de connaître précocement les mécanismes impliqués dans les interactions, et à l'importance grandissante des transporteurs membranaires. La FDA (Food and Drug Administration) américaine a publié une « Guidance for industry : Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations » en février 2012 et la « Guideline on the Investigation of Drug Interactions » de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2013. Le ministère japonais de la santé, du travail et de la protection sociale a publié une version provisoire du « Japanese Guideline on the investigation of drug interactions » en 2014.

L'effet de la prise alimentaire sur l'absorption des médicaments administrés par voie orale doit être étudié le plus tôt possible au cours du développement afin d'optimiser le choix des doses et les recommandations de prise par rapport aux repas visant à obtenir une exposition satisfaisante au médicament, tout en limitant la variabilité inter-individuelle.

Dans le cas où la formule ou la forme galénique serait modifiée au cours du développement du médicament, des études d'interactions alimentaires doivent être effectuées à nouveau.

L'EMA recommande d'étudier :

- ✓ l'effet de l'ingestion de nourriture sur la pharmacocinétique du médicament expérimental,
- ✓ l'effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique du médicament,
- ✓ l'effet du médicament sur la pharmacocinétique des autres médicaments.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons évidemment aux études permettant de connaître les effets de l'ingestion de nourriture mais aussi à celles concernant les interactions avec les autres médicaments, car les mécanismes impliqués sont communs à ceux qui sont à l'origine de certaines interactions avec des aliments (exemple : inhibition du cytochrome CYP 3A4 à la fois par certains médicaments : clarithromycine et certains aliments : le jus de pamplemousse). Ces études permettent de mettre en évidence les caractéristiques pharmacocinétiques, notamment les modalités d'absorption et de métabolisation des médicaments, et donc possiblement de prédire les interactions médicaments-aliments.

2- Effets des aliments sur le médicament expérimental

Il est recommandé d'étudier d'abord l'effet d'un repas riche en graisse. La procédure standardisée est établie selon le « worst case scenario », et est la suivante.

Une dose unique du médicament est administrée avec 240ml d'eau après une période de jeûne de 10h et 30 minutes après le début du repas standard. Suite au repas, les sujets ne doivent rien ingérer pendant au moins 4h.

Le repas riche en graisses standard de référence doit contenir 800 à 1000 kcal dont 500-600 kcal provenant des lipides et 250 kcal des glucides soit par exemple :

- deux œufs frits dans du beurre,
- 120 ml de purée de pomme de terre,
- 240 ml de lait entier.

Ce dernier peut être modifié tant que les quantités de calories sont conservées, ainsi que le volume du repas et sa viscosité.

À titre comparatif, le repas modéré standard contient quant à lui environ 400-500 kcal dont 150 kcal de lipides.

Des dosages sont ensuite réalisés et si la pharmacocinétique n'est pas linéaire, c'est à dire que lorsque l'on augmente les doses de médicament, les AUC ne sont pas proportionnelles aux doses administrées, il est recommandé :

- Si l'exposition systémique est moins importante (diminution de l'AUC) : d'étudier l'effet de l'alimentation sur les doses les plus élevées et les plus basses de la gamme des doses thérapeutiques,
- Si l'exposition systémique est plus importante (augmentation de l'AUC) : d'étudier la dose la plus élevée uniquement.

Si le médicament a une faible solubilité ou s'il fait l'objet d'interactions spécifiques avec des aliments, des études complémentaires doivent être mises en œuvre.

Ensuite, dans le cas où un effet cliniquement significatif est trouvé, des recommandations quant au moment de prise sont établies et d'autres interactions sont recherchées :

- Si le médicament doit être pris au cours d'un repas, études avec :
 - un repas riche en glucides et en protéines,
 - des aliments riches en calcium (si propriétés physicochimiques particulières),
 - du jus de pamplemousse,
- Si le médicament doit être administré en dehors des repas: détermination de la durée de la période de jeûne suffisante ou de l'intervalle de temps nécessaire avant et après un repas.

Ces études permettent d'établir des recommandations de prise par rapport aux repas qui figureront dans le RCP du médicament. Par exemple, dans son RCP il figure que « l'acide alendronique 70 mg comprimé doit être pris avec l'estomac vide immédiatement au lever, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet ».

3- Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du médicament

a) Au niveau de l'absorption

Comme nous l'avons vu dans la partie II, la solubilité, la dissolution et l'absorption d'un médicament peuvent être modifiés par des facteurs intrinsèques tels que l'augmentation du pH gastro-intestinal, la liaison complexe à un substrat, la modification d'un transporteur actif intestinal ou encore la modulation de la vidange gastrique et de la motilité intestinale.

Ainsi en fonction du mode d'administration, de la biodisponibilité et des propriétés physicochimiques du médicament, des études spécifiques doivent être réalisées.

- ✓ Si la solubilité du principe actif ou la dissolution du médicament est fortement dépendante du pH, l'effet potentiel des médicaments qui augmentent le pH doit être étudié.
- ✓ L'implication de transporteurs membranaires dans l'absorption du médicament doit être évaluée *in vitro* sur des cellules de type *Caco 2*. Dans le cas où le transport membranaire intestinal actif inhibé ou surexprimé est susceptible de conduire à une modification de biodisponibilité du médicament, le transporteur doit être identifié. Sont alors nécessaires :
 - Une étude avec un inhibiteur puissant, s'il existe des médicaments inhibiteurs connus et enregistrés dans l'UE,
 - Des études pharmacogénétiques *in vivo* chez des sujets de certains phénotypes donnant lieu à une modification nette de l'expression ou de l'activité du transporteur, si le transporteur est soumis à un polymorphisme génétique.

b) Au niveau du métabolisme

Des études *in vitro* sont nécessaires pour évaluer les enzymes principalement responsables du métabolisme du médicament.

Doivent être identifiées puis investiguées *in vivo* :

- Les enzymes impliquées dans les voies métaboliques assurant à plus de 25% de l'élimination du médicament,
- Les enzymes impliquées dans les voies métaboliques assurant l'élimination des métabolites actifs contribuant à plus de 50% de l'effet pharmacologique *in vivo*,
- Les enzymes impliquées dans les voies métaboliques responsables de plus de 25% de la formation d'un composé issu d'une prodrogue.

Si une enzyme appartenant à la super famille des cytochromes P450 est identifiée comme impliquée dans l'élimination du médicament ou dans la formation de métabolites actifs, une évaluation de la pharmacocinétique du médicament avec et sans administration concomitante d'un inhibiteur puissant de cette enzyme est recommandée afin de vérifier et quantifier cette implication. Lorsqu'un effet marqué identifié pourrait conduire à des ajustements posologiques, la notification de contre-indications ou de recommandations spécifiques sur la notice du médicament, une étude

supplémentaire avec un inhibiteur modéré de l'enzyme est réalisée. A ce stade, l'utilisation de modèles PBPK, sur lesquels nous reviendrons plus tard, peut être intéressante afin de prédire quantitativement l'impact de l'interaction. Par ailleurs, l'effet des inducteurs enzymatiques doit également être étudié. Les enzymes n'appartenant pas à la super famille des cytochromes P450 (enzymes de phase II) doivent si possible faire l'objet d'études.

B- Les études cliniques chez les personnes âgées

1- La sous-représentation des sujets âgés dans les études cliniques

Alors que la population âgée connaît une croissance rapide et est forte consommatrice de médicaments, elle est souvent exclue des essais thérapeutiques, nonobstant les pathologies neuro-dégénératives. Les médicaments sont donc insuffisamment évalués chez les sujets âgés lors des essais cliniques. (91)

A partir de la phase IIa des essais thérapeutiques, un minimum de 15% de personnes âgées est requis lors de la réalisation des essais cliniques.

En 2000, 3% des 8945 études randomisées et 1,2% des 706 méta-analyses concernaient des sujets âgés de plus de 65 ans. Ces derniers étaient exclus d'environ 35% des études sur le seul critère de l'âge, sans justification.

En oncogériatrie, alors que près de deux tiers des cancers surviennent chez des patients âgés de plus de 65 ans, on retrouve seulement 25 à 35% de cette population dans les essais thérapeutiques de phase II et III. Plus parlant encore, 30 à 35% des cancers surviennent chez les plus de 75 ans, et ces derniers représentent seulement 10% des patients dans les essais thérapeutiques. (92) Concernant les pathologies dégénératives comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, les patients inclus dans les essais sont généralement plus jeunes que ceux atteints par ces pathologies. Les patients inclus ne sont pas représentatifs de la réalité. (93) (94) Il en est de même pour les pathologies cardio-vasculaires, l'incontinence urinaire, l'arthrite, etc. (91)

Par ailleurs, les études de bioéquivalence sont systématiquement effectuées chez des adultes (18 à 55 ans) généralement volontaires sains et jamais sur des sujets âgés. Quant aux études de biodisponibilité, elles suivent généralement la même règle.

2- La non-représentativité des sujets âgés inclus

Dans les cas où les sujets âgés de plus de 65 ans sont pris en compte, la moyenne d'âge des personnes est généralement plus faible (environ 70 ans) et leur santé meilleure que la population réelle ciblée par l'étude. L'épidémiologie des pathologies cibles devrait être respectée. De plus, le nombre de patients âgés n'est pas suffisant d'autant plus que

la population âgée est très hétérogène et qu'il existe une variabilité physiopathologique importante entre ces individus.

Les résultats sont en général difficilement extrapolables aux malades rencontrés en pratique clinique. Il paraît logique que la population concernée par l'indication du médicament soit prise en compte dans les essais cliniques.

3- Causes

Il existe plusieurs raisons à ce phénomène. D'abord un principe de précaution est souvent invoqué par les promoteurs, puisque les sujets âgés sont plus fragiles et vulnérables que les adultes jeunes, plus sensibles aux médicaments ainsi qu'à leurs effets indésirables. Ils ne sont par ailleurs pas toujours aptes à comprendre l'information donnée dans le cadre du consentement éclairé par les investigateurs et l'entourage est souvent réticent. En outre, les critères d'inclusion sont stricts et l'âge implique la prise en compte de facteurs supplémentaires que sont notamment les comorbidités, la polymédication, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, et la mauvaise observance. (95) Les essais cliniques étant possiblement de longue durée, le risque d'arrêt prématuré est plus important. (96) La variabilité de réponse aux traitements est un facteur contraignant, qui conduit à un manque de reproductibilité des résultats et probablement à des conclusions peu claires, ce qui n'encourage pas les industriels qui sont soumis à des contraintes économiques à s'y intéresser. Ces derniers redoutent également des résultats négatifs. En revanche, il apparaît qu'un certain nombre de sujets âgés sont motivés pour participer à de tels essais, afin de contribuer à l'amélioration des connaissances médicamenteuses et de la santé.

La nécessité d'essais thérapeutiques spécifiques est reconnue par le milieu scientifique et médical, ainsi les directives réglementaires devraient évoluer en ce sens.

C- Prédiction des interactions médicaments-aliments

1- Classifications BCS et BDCCS

En 1995, un système de classification biopharmaceutique appelé BCS « Biopharmaceutics Classification System » a été proposé et classe les molécules en fonction de leur perméabilité et de leur solubilité.

	Forte solubilité	Faible solubilité
Forte perméabilité	Classe I Forte perméabilité Forte solubilité	Classe II Forte perméabilité Faible solubilité
Faible perméabilité	Classe III Faible perméabilité Forte solubilité	Classe IV Faible perméabilité Faible solubilité

Figure 15 : Classification biopharmaceutique des substances actives (BCS) selon Amidon et Al, 1995 (97)

Elle est utilisée pour extraire des informations relatives à l'absorption orale des médicaments, aux transporteurs impliqués et à l'impact du métabolisme présystémique, à l'effet de la nourriture et des interactions médicamenteuses.

Plus récemment en 2005, un nouveau système de classification a vu le jour : il s'agit du BDDCS (« Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System »). Il intègre la notion de métabolisme, plus large que la notion de perméabilité, et répartit également les molécules en quatre classes. Il permet de prédire l'élimination du médicament et les interactions médicamenteuses, à la fois pour des médicaments en développement et des médicaments déjà sur le marché. (97) Les composés de classe I et II sont les plus lipophiles et subissent un métabolisme important alors que les composés de classe III et IV sont plus hydrophiles.

	Forte solubilité	Faible solubilité
Métabolisme important	Classe I Métabolisme important Forte solubilité	Classe II Métabolisme important Faible solubilité
Faible métabolisme	Classe III Faible métabolisme Forte solubilité	Classe IV Faible métabolisme Faible solubilité

Figure 16 : Classification biopharmaceutique pour la disposition des principes actifs (BDDCS) selon Benet et Al, 2008 (97)

Ces classifications permettent ainsi de prédire les caractéristiques pharmacocinétiques *in vivo*. Elles sont largement utilisées pour prévoir la nature des effets de l'alimentation dans le développement précoce des médicaments. Cependant, les données obtenues sont qualitatives et sont insuffisantes pour prévoir l'ampleur de ces effets. De surcroît, il n'est pas approprié de s'appuyer sur les propriétés d'un principe actif seul, qui est administré dans l'organisme au sein d'une forme galénique, susceptible de les modifier. (98)

2- Modèles PBPK (physiologically based pharmacokinetic modeling)

a) Description

Il s'agit de modèles mathématiques complexes qui permettent de prédire le devenir des médicaments dans l'organisme en reliant les concepts pharmacocinétiques et physicochimiques aux processus physiologiques.

De façon schématique, un modèle PBPK se compose (99):

- ✓ de **données spécifiques à l'espèce** : données physiologiques, anatomiques, biochimiques (exemples : les structures et volumes tissulaires, le pH local dans le tractus gastro-intestinal, les abondances enzymatiques, les débits sanguins, la clairance à la créatinine, ...) issues de données disponibles dans la littérature (exemple de source : NHANES III « National Health and Nutrition Examination

Survey » qui est un programme d'étude permettant de déterminer les données physiologiques propres à l'espèce humaine)

→ Organisme virtuel : le système,

- ✓ de **données spécifiques au médicament** : paramètres physicochimiques (poids moléculaire, pK_a , ...) et biochimiques (solubilité, affinité tissulaire, perméabilité, transporteurs membranaires et enzymes de métabolisation), issus d'études *in silico*, *in vitro* (exemple des modèles cellulaires de perméabilité *Caco 2*) ou *in vivo*,
- ✓ d'un **modèle structural** (tissus et organes) : ne sont intégrés que les organes et tissus impliqués dans l'ADME, avec le principe de parcimonie (l'intégration doit être pertinente d'un point de vue pharmacologique) et la possibilité de « lumping » (regroupement d'organes qui se comportent de la même façon).

Ainsi, un couplage est réalisé entre les données physiologiques et les données physicochimiques et pharmacocinétiques connues afin de prédire les concentrations plasmatiques et tissulaires du composé après son administration.

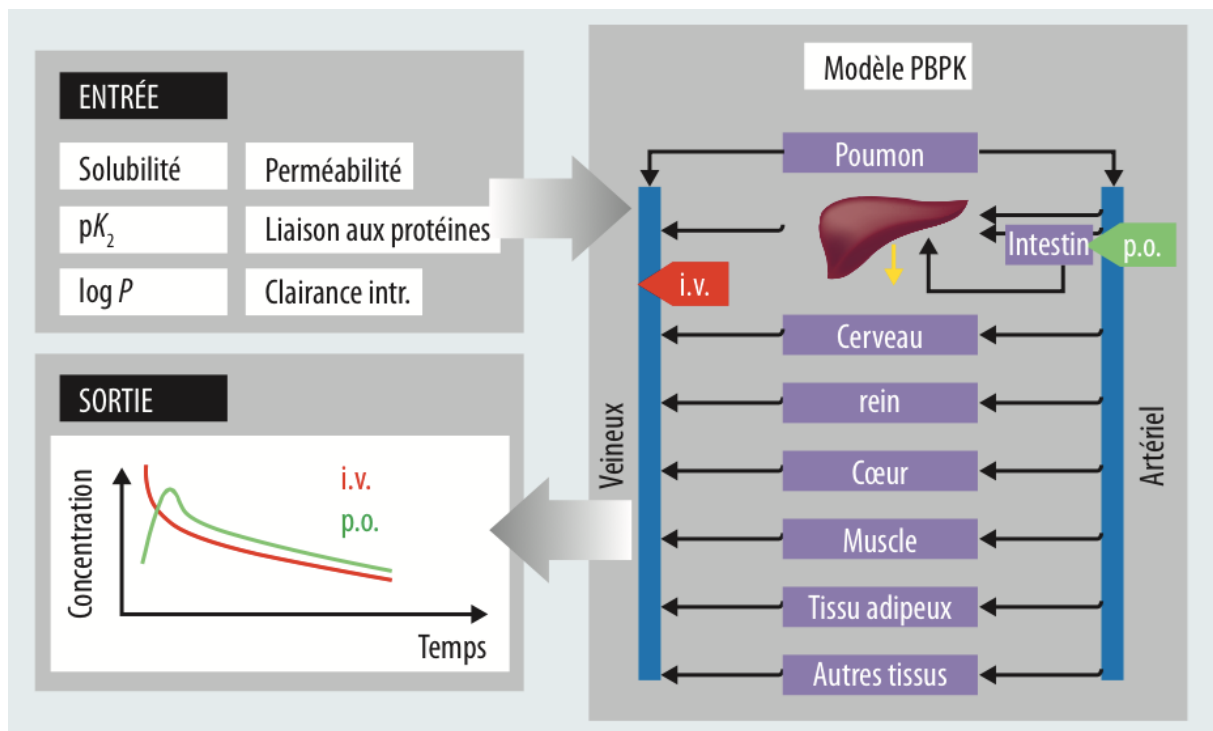


Figure 17 : Structure conceptuelle des modèles PBPK représentant l'ensemble du corps (100)

Il existe deux grands types de logiciels permettant les modélisations PBBK :

- ❖ certains permettant la construction des modèles : Matlab, Mathematica, ACSL,
- ❖ d'autres sont directement utilisables : GastroPlus, Simcyp, PK-Sim, Cloe PK. (101)

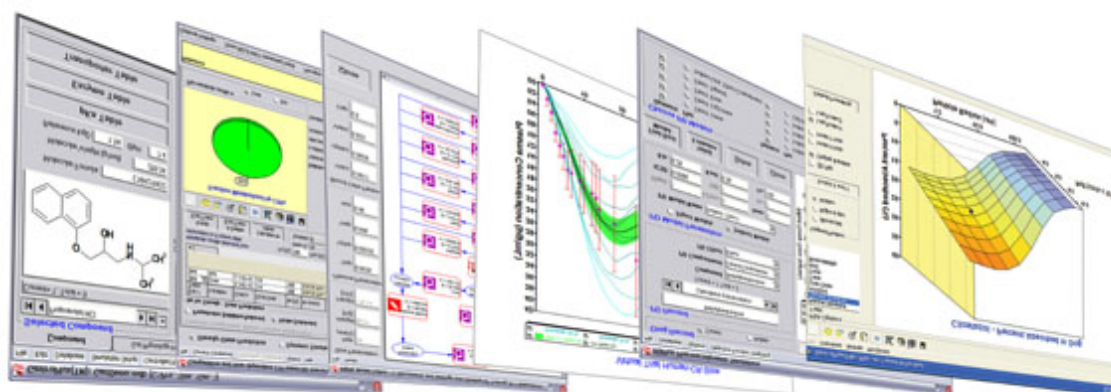


Figure 18 : Logiciel GastroPlus®

b) Exemples d'applications

Les aliments affectent les paramètres pharmacocinétiques des médicaments des classes II et IV de la classification BCS majoritairement, qui présentent généralement une faible solubilité dans le tractus gastro-intestinal. Il s'agit de composés lipophiles qui ont un profil de solubilité dépendant du pH ; ils sont sensibles à la précipitation quand le pH augmente. (102)

- ✓ À jeun: pH élevé à l'origine d'une solubilité limitée et d'une précipitation rapide ➔ *Absorption incomplète*
- ✓ Après la prise alimentaire: rétention dans l'estomac entraînant une dissolution prolongée et sécrétion de sels biliaires améliorant la solubilité intestinale ➔ *Augmentation de l'absorption*

C'est ce type de médicaments qui est principalement exploré via les modèles PBPK, dans le but d'élaborer une stratégie permettant d'améliorer l'absorption du médicament à jeun afin de réduire la variabilité de biodisponibilité.

En utilisant le logiciel GastroPlus®, il a été objectivé que la granulométrie du médicament a une incidence sur les interactions avec l'alimentation. Ainsi, réduire la taille des particules de médicament permet de limiter les variations d'absorption et donc de biodisponibilité. (102)

D'autres auteurs, dans le but de fournir un exemple d'utilisation de modèle PBPK à partir de données majoritairement obtenues *in vitro* et d'évaluer la performance de ce modèle ont étudié le profil cinétique à jeun et après un repas riche en graisses de trois formulations contenant de la nifédipine, un antagoniste calcique appartenant à la classe II des classifications BCS et BDDCS. (98)

Le logiciel utilisé est le simulateur Simcyp®. Il inclut des bibliothèques comprenant des données du système et covariables (ethnie, physio-pathologie, ...). La simulation est conçue en sélectionnant un échantillon d'une population en fonction de critères tels que le sexe, l'âge, le poids, etc. Afin de limiter les erreurs liées à la variabilité inter-individuelle, chaque étude clinique a été simulée 10 fois avec 10 échantillons différents d'individus.

Les paramètres liés à la nifédipine (poids moléculaire, log P, pKa, métabolisme, etc) sont issus de données provenant du domaine public ou de la base de données de Simcyp®. La perméabilité effective du jéjunum a été prédite à partir de données *in vitro*.

Trois formulations ont été étudiées :

- une forme à libération immédiate : Nifédipine IR
- deux formes à libération prolongée : NifOROS et Nifédicron

à jeun et après un repas riche en graisse, et comparées aux études cliniques.

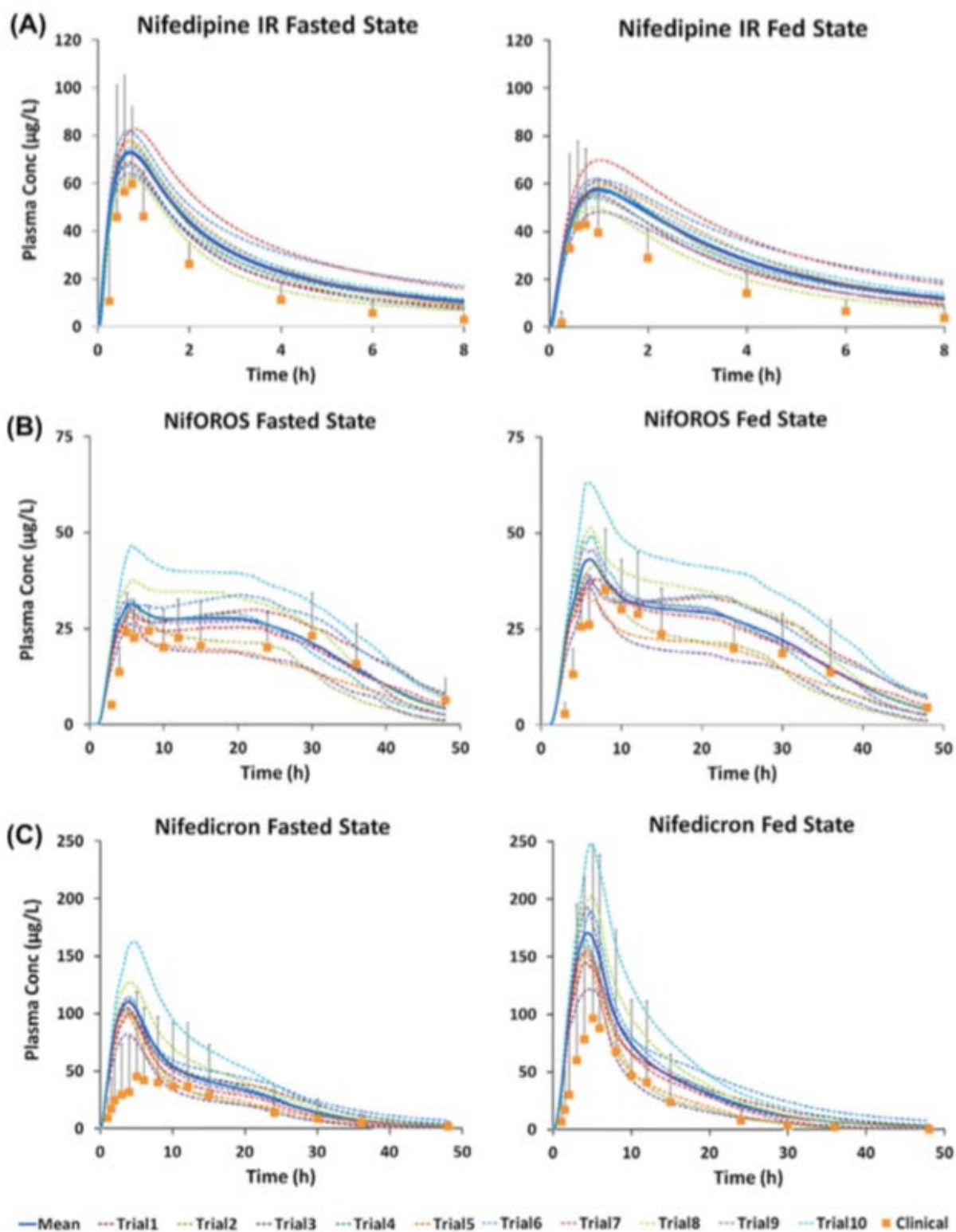


Figure 19 : Profils de concentrations plasmatiques prédites (ligne bleue continue) et observées cliniquement.

La ligne bleue continue représente la moyenne des 10 simulations d'essais et les lignes en pointillés les profils moyens pour chaque essai.

Le modèle a correctement prédit la nature et l'ampleur des effets liés à l'alimentation pour la forme à libération immédiate (diminution de la C_{max} et augmentation de T_{max})

et pour les formes à libération prolongée (augmentation de la C_{max} et réduction du T_{max}). La nifédipine est absorbée en quantité significative à partir de l'intestin. Après un repas, le temps de transit est plus lent, ce qui aboutit à une diminution de la C_{max} et une augmentation du T_{max} de la forme LI. Cependant, la nifédipine étant bien absorbée sur l'ensemble de l'intestin et du côlon, même si le taux d'absorption est diminué, il n'y a pas d'effet significatif. Concernant les formes LP, la dissolution est augmentée après un repas riche en graisses, du fait de la production de sels biliaires, ce qui augmente la rapidité d'absorption conduisant à une augmentation du C_{max}. Il est également observé que Nifédicron expose à un plus grand risque d'interactions avec l'alimentation que la forme NifOROS.

L'erreur de prédiction sur le rapport de C_{max} et AUC (à jeun)/(état nourri) était inférieur à 5% pour toutes les formulations, à l'exception du C_{max} du Nifédicron (29,6%).

Cette étude de cas peut donc contribuer à valider le recours à des modèles PBPK pour anticiper les interactions des médicaments avec l'alimentation, et ce, dès la conception et l'optimisation de nouvelles formulations galéniques.

c) Vers une utilisation standardisée ?

Pendant longtemps, leur utilisation est restée limitée en recherche et développement du fait notamment de leur complexité mathématique et informatique, et du manque d'informations physiologiques. (103) Les expériences actuelles récentes de l'industrie pharmaceutique mettent en évidence leur valeur croissante, avec des applications à tous les stades de développement d'un médicament.

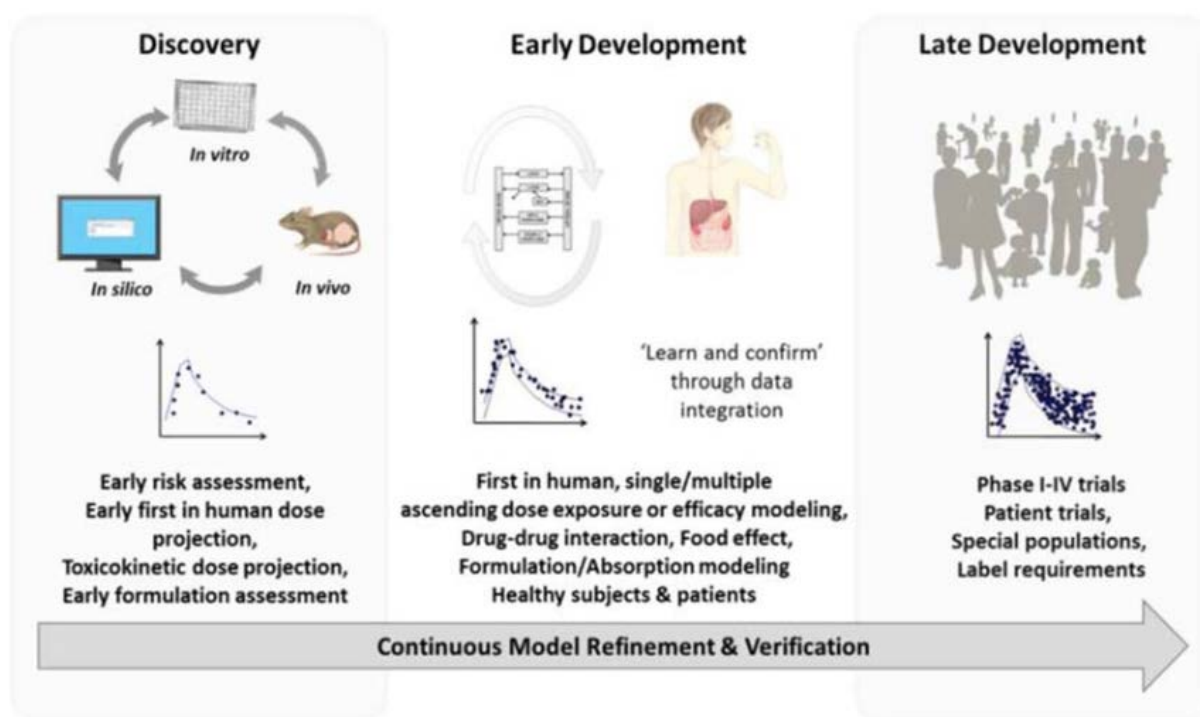


Figure 20 : Applications des modèles PBPK dans la découverte de nouvelles molécules et le développement des médicaments (104)

Leur puissance réside également dans le fait que chaque modèle est enrichi par les données collectées au fil du temps puisqu'il peut être mis à jour grâce aux informations obtenues dans les simulations ou études *in vivo* précédentes. Il s'agit de modèles dynamiques et évolutifs. Par exemple, les données de modification pharmacocinétique d'un médicament expérimental par un inhibiteur puissant de l'enzyme peuvent être utilisées pour simuler l'effet d'un inhibiteur moins puissant ou l'effet de ce même inhibiteur puissant sous différents schémas posologiques.

Actuellement, aucune réglementation n'impose l'utilisation de ce type de modèles avant la mise sur le marché des médicaments, car ils ne bénéficient pas de standardisation. Leur validation est complexe et l'harmonisation des procédures d'utilisation de tels logiciels est nécessaire. Les « guidelines » de l'EMA et de la FDA les mentionnent sans pour autant les rendre obligatoires ; ils sont ainsi acceptés pour l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses quand les approches conventionnelles ne sont pas concluantes. Leur utilisation est grandissante pour faciliter le développement de médicaments et garantir sa qualité, et ils pourraient à terme permettre de minorer les coûts de recherche et contribuer à limiter l'iatrogénie d'origine médicamenteuse.

CONCLUSION

Actuellement, les données d'évaluation de l'iatrogénie médicamenteuse et en particulier des interactions médicaments-aliments sont majoritairement issues d'études post-AMM ou de la pharmacovigilance.

Les études de phase IV post-AMM (études cliniques et surveillance *via* la pharmacovigilance) sont indispensables car les études pré-AMM sont limitées à un nombre restreint de sujets et ne sont pas d'une durée suffisante pour objectiver certains effets indésirables touchant des sujets à risques (dont les personnes âgées font partie) ou liés à des interactions.

Par exemple, l'effet du jus de pamplemousse sur les concentrations plasmatiques des médicaments a été découvert de façon fortuite en 1989 lors d'une étude sur l'effet de l'alcool sur la prise d'un antagoniste calcique : la félodipine. Du jus de pamplemousse avait été ajouté à l'alcool pour masquer son goût. Les concentrations de félodipine ont été multipliées par 5 ayant entraîné une survenue accrue d'hypotension orthostatique. (40)

Un certain nombre de données disponibles dans la littérature sont insuffisantes au regard du risque d'interactions médicamenteuses générées par les aliments. Les études sur sujets sains, bien qu'apportant des informations précieuses, ne sont pas représentatives de la pratique clinique, puisqu'elles ne tiennent pas compte de l'âge, des pathologies et des traitements co-administrés. De plus, le nombre de patients est souvent faible. Les études sur les animaux quant à elles ne sont pas toujours extrapolables à l'Homme car y compris chez les mammifères les systèmes enzymatiques et les systèmes de transport diffèrent qualitativement (expression des isoformes des cytochromes par exemple) et quantitativement.

La pharmacovigilance repose sur le signalement, le recueil et l'analyse des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments. C'est un système incontournable qui a cependant ses limites. Bien que les patients ou leurs proches aient le droit de déclarer directement des effets indésirables auprès des CRPV depuis juin 2011, force est de constater une sous-notification globale de certaines informations non répertoriées par les professionnels de santé de terrain.

L'évaluation des risques d'interactions doit être la plus précoce possible dans le cycle de vie d'un candidat médicament afin de limiter d'une part les échecs de développement parfois à des phases tardives et d'autre part prévenir l'apparition d'effets indésirables graves post-AMM chez certains patients.

La réglementation pharmaceutique doit évoluer pour prendre en considération cette problématique de sorte que le RCP des nouveaux médicaments mentionne systématiquement les règles de bon usage quant à la prise concomitante ou non de certains aliments. A cette fin, l'EMA impose dorénavant la recherche d'interactions selon une méthodologie validée. Par ailleurs, l'utilisation de modèles pharmacocinétiques physiologiques prédictifs, tenant compte des caractéristiques des patients et permettant de simuler les processus d'absorption des médicaments au niveau digestif vise entre autres à alerter sur la possibilité d'interactions notamment avec des aliments. Cette approche n'est malheureusement pas encore reconnue en tant que telle dans les dossiers d'enregistrement des nouveaux médicaments mais fait l'objet de préconisations de la part des autorités réglementaires. Des évolutions concernant ces réglementations sont sans doute à venir.

Le risque zéro n'existant pas lors de la prise d'un médicament, la pharmacovigilance doit perdurer et promouvoir la notification et remontée des effets indésirables en rapport possiblement avec les interactions médicaments-aliments auprès des CRPV. Parallèlement, il est souhaitable que le pharmacien d'officine puisse s'appuyer sur des données scientifiques validées issues du développement clinique des nouveaux médicaments et de méthodes d'investigations spécifiques comme les modèles PBPK. Le recours à un véritable référentiel lui permettrait de prodiguer auprès de sa patientèle une information plus éclairée dans le cadre de l'éducation thérapeutique afin de réaliser une dispensation sécurisée visant à une maîtrise du risque iatrogène, en particulier chez le sujet âgé qui cumule de nombreux facteurs de risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux.

Bibliographie

1. Belmin J. Le vieillissement. *Med-line éditions*, Paris, **2003**.
2. Timiras PS. Vieillissement et gériatrie, les bases physiologiques. *Maloine*, Paris, **1997**.
3. Insee, Population française par sexe, âge et catégorie de population, **2011**. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=POP2&millesime=2011&niveau=1&typgeo=FE&codgeo=1 Consulté le 02/01/2015
4. Blanpain N, Chardon O. Insee, Projections de population à l'horizon 2060. *Insee première*, **2010**.
5. Trenque T, Hettler D. Spécificités du sujet âgé. ARS Champagne-Ardenne, **2011**.
6. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie et société*, **2002**, 103, 13–27.
7. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. HAS, **2005**.
8. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées: intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française, *La revue de médecine interne*, **2009**, 30, 592-601.
9. Charbonnier A. L'automédication chez le sujet âgé: enquête auprès de personnes âgées et de pharmaciens d'officine, dans le Nord-Ouest de la France. Thèse pharmacie, Nantes, **2013**.
10. Klotz U, Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab. Rev.*, **2009**, 41(2), 67–76.
11. Bowie MW, Slattum PW, Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, **2007** Sep;5(3):263–303.
12. Schimitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. *Société Française de Pharmacie Clinique*, Pessac, **2006**.
13. Ankri J., Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé, **2002**.
14. Mise au point: Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé, *Afssaps*, **2005**.
15. Prévenir l'iatrogénie à l'officine, *Le moniteur des pharmacies*, **2011**.
16. Heuberger R., Polypharmacy and food-drug interactions among older persons: a review. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.*, **2012**, 31(4), 325–403.
17. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique,

- Légifrance*, **2004**. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>
Consulté le 1/2/2015
18. Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) - Programme Pile 2006-2013, HAS. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_675707/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-programme-pilote-2006-2013
 19. Evaluation et amélioration des pratiques: Prescrire chez le sujet âgé, *HAS*, **2006**.
 20. Degos L, Romaneix F. Manuel de certification des établissements de santé V2010. HAS, *Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins*, **2009**.
 21. La iatrogénie médicamenteuse, *Ameli*, **2010**. Available from: http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/la-iatrogenie-medicamenteuse_loire-atlantique.php Consulté le 2/2/2015
 22. Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et dispositifs médicaux associés (REMEDI), *Société Française de Pharmacie Clinique*, **2014**.
 23. Wilson ID, Nicholson JK., The role of gut microbiota in drug response, *Curr. Pharm. Des.*, **2009**, 15(13), 1519–1523.
 24. Kang MJ, Kim HG, Kim JS, Oh DG, Um YJ, Seo CS, et al., The effect of gut microbiota on drug metabolism, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, **2013**, 9(10), 1295–308.
 25. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B, Basit AW, The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs, *Int. J. Pharm.*, **2008**, 363(1-2), 1–25.
 26. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab.* **2008**;52:29–32.
 27. Chan L-N, Drug-nutrient interaction in clinical nutrition, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **2002**, 5(3), 327–32.
 28. Schmidt LE, Dalhoff K., Food-drug interactions, *Drugs*, **2002**, 62(10), 1481–502.
 29. Beerahee M., Clinical pharmacology of atovaquone and proguanil hydrochloride, *J. Travel. Med.*, **1999**, 6
 30. Boullata JI, Hudson LM., Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice, *J. Acad. Nutr. Diet.*, **2012**, 112(4), 506–17.
 31. Zanger UM, Schwab M., Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation, *Pharmacol. Ther.*, **2013**, 138(1), 103–41.
 32. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO, Grapefruit-medication interactions: forbidden

- fruit or avoidable consequences? *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.*, **2013**, 185(4), 309–16.
33. König J, Müller F, Fromm MF, Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol. Rev.*, **2013**, 65(3), 944–66.
 34. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, et al. Membrane transporters in drug development, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2010**, 9(3), 215–36.
 35. La glycoprotéine P. *La revue prescrire*, Supplément interactions médicamenteuses, **2013**.
 36. Rodríguez-Fragoso L, Martínez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyes-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J. Food. Sci.*, **2011**, 76(4), 112–24.
 37. Auten AA, Beauchamp LN, Joshua Taylor null, Hardinger KL. Hidden sources of grapefruit in beverages: potential interactions with immunosuppressant medications. *Hosp. Pharm.*, **2013**, 48(6), 489–93.
 38. Becquemont L, Verstuyft C, Kerb R, Brinkmann U, Lebot M, Jaillon P, et al. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2001**, 70(4), 311–6.
 39. Parker RB, Yates CR, Soberman JE, Laizure SC. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy*, **2003**, 23(8), 979–87.
 40. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *J. Clin. Pharmacol.*, **1998**, 46(2), 101–10.
 41. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J. Clin. Psychiatry*, **2014**, 75(11), 1323–5.
 42. Greenblatt DJ. Analysis of drug interactions involving fruit beverages and organic anion-transporting polypeptides. *J. Clin. Pharmacol.*, **2009**, 49(12), 1403–7.
 43. Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2012**, 92(5), 622–30.
 44. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J. Pharm. Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm*, **2013**, 16(2), 289–303.
 45. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative

- Research Group. BMJ. **1988**, 297(6644), 319–28.
46. Pruijm M, Wuerzer G, Forni V, Bochud M, Pechère-Bertschi A, Burnier M. Nutrition and hypertension: more than table salt. *Rev. Médicale Suisse*, **2010**, 6(262), 1715–6, 1718–20.
 47. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group., *N. Engl. J. Med.*, **1997**, 336(16), 1117–24.
 48. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *J. Clin. Pharmacol.*, **1996**, 42(6), 743–6.
 49. Bard RL, Bleske BE, Nicklas JM. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy*, **2004**, 24(5), 630–7.
 50. Overdiek HW, Merkus FW. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1986**, 40(5), 531–6.
 51. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2000**, 14(2), 139–46.
 52. Zaman R, Wilkins MR, Kendall MJ, Jack DB. The effect of food and alcohol on the pharmacokinetics of acebutolol and its metabolite, diacetolol. *Biopharm. Drug Dispos.*, **1984**, 5(1), 91–5.
 53. Wang BO, Semple HA. Inhibition of metoprolol metabolism by amino acids in perfused rat livers. Insights into the food effect? *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, **1997**, 25(3), 287–95.
 54. Semple HA, Xia F. Interaction between propranolol and amino acids in the single-pass isolated, perfused rat liver. *Drug. Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, **1995**, 23(8), 794–8.
 55. Asdaq S.M., Inamdar M.N. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions of Propranolol with Garlic (*Allium sativum*) in Rats. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, **2011**, ID 824042.
 56. Mäntylä R, Männistö P, Nykänen S, Koponen A, Lamminsivu U. Pharmacokinetic interactions of timolol with vasodilating drugs, food and phenobarbitone in healthy human volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1983**, 24(2), 227–30.
 57. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutr. Hosp.*, **2012**, 27(5), 1399–407.
 58. Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2004**, 75(3), 184–90.

59. Uesawa Y, Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celiprolol in rats. *Biopharm. Drug Dispos.*, **2008**, 29(3), 185–8.
60. Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H, Neuvonen PJ. Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2003**, 73(3), 192–8.
61. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **2005**, 61(5-6), 337–40.
62. Jeon H, Jang I-J, Lee S, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *J. Clin. Pharmacol.*, **2013**, 75(1), 172–9.
63. Weitschies W, Wedemeyer R-S, Kosch O, Fach K, Nagel S, Söderlind E, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. *J. Control Release*, **2005**, 108(2-3), 375–85.
64. Waldman SA, Morganroth J. Effects of food on the bioequivalence of different verapamil sustained-release formulations. *J. Clin Pharmacol.* **1995**, 35(2), 163–9.
65. Bennett WM. Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1997**, 65, 678-681.
66. Chrysant SG, Weder AB, McCarron DA, Canossa-Terris M, Cohen JD, Gunter PA, et al. Effects of isradipine or enalapril on blood pressure in salt-sensitive hypertensives during low and high dietary salt intake. MIST II Trial Investigators. *Am. J. Hypertens.*, **2000**, 13(11), 1180–8.
67. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2001**, 69(1), 14–23.
68. Piao Y-J, Choi J-S. Enhanced bioavailability of verapamil after oral administration with hesperidin in rats. *Arch. Pharm. Res.*, **2008**, 31(4), 518–22.
69. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, **2000**, 14, 73–86.
70. Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishy V, Weissgarten Y, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther. Drug. Monit.*, **2001**, 23(4), 369–73.
71. Sica DA. Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers. *Am. J. Hypertens.*, **2006**, 19(7), 768–73.
72. Axelson JE, Chan GL, Kirsten EB, Mason WD, Lanman RC, Kerr CR. Food increases the bioavailability of propafenone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1987**, 23(6), 735–41.
73. Conard GJ, Ober RE. Metabolism of flecainide. *Am. J. Cardiol.*, **1984**, 53(5), 41-51.

74. Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am. Heart. J.*, **1992**, 124(6), 1614–21.
75. Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, Klotz U, Gupta SK, Fromm MF. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**, 302(2), 645–50.
76. Vaquero MP. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutricion hospitalaria*, **2010**, 23(2), 193–206.
77. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1999**, 66(2), 118–27.
78. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2004**, 58(1), 56–60.
79. McKenney JM, Swearingen D, Di Spirito M, Doyle R, Pantaleon C, Kling D, et al. Study of the pharmacokinetic interaction between simvastatin and prescription omega-3-acid ethyl esters. *J. Clin. Pharmacol.*, **2006**, 46(7), 785–91.
80. De Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Rabaeus M. Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3? *BMC Med.*, **2013**, 11(5).
81. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch. Intern. Med.*, **2005**, 165(10), 1161–6.
82. Richter WO, Jacob BG, Schwandt P. Interaction between fibre and lovastatin. *Lancet*, **1991**, 338(8768), 706.
83. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann J-F. Drug-food interactions in internal medicine: What physicians should know? *Rev. Med. Interne*, **2015**.
84. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J. Thromb Thrombolysis*. **2011**, 31(3), 326–43.
85. Stöllberger C, Finsterer J. Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Herz*, **2015**.
86. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin k antagonists and non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Semin. Thromb. Hemost.*, **2015**, 41(2), 178–87.
87. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs*, **2008**, 19(2), 209–16.

88. Yin OQP, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, et al. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **2011**, 51(11), 1580–6.
89. Fleisher B, Unum J, Shao J, An G. Ingredients in fruit juices interact with dasatinib through inhibition of BCRP: a new mechanism of beverage-drug interaction. *J. Pharm. Sci.*, **2015**, 104(1), 266–75.
90. Yin OQP, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.*, **2010**, 50(2), 188–94.
91. Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am. J. Public Health.*, **2010**, 100, 105–12.
92. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, **2003**, 21(7), 1383–9.
93. Mitchell SL, Sullivan EA, Lipsitz LA. Exclusion of elderly subjects from clinical trials for Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, **1997**, 54(11), 1393–8.
94. Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **1997**, 45(8), 923–8.
95. Berdeu D, Hervé C, Fourcade J. Clinical trials in the elderly: ethical and methodologic considerations. *Rev. Médecine Interne*, **2000**, 21(7), 614–22.
96. Gardette V, Coley N, Toulza O, Andrieu S. Attrition in geriatric research: how important is it and how should it be dealt with? *J. Nutr. Health Aging*, **2007**, 11(3), 265–71.
97. Benet LZ. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *J. Pharm. Sci.*, **2013**, 102(1), 34–42.
98. Patel N, Polak S, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Turner DB. Quantitative prediction of formulation-specific food effects and their population variability from in vitro data with the physiologically-based ADAM model: a case study using the BCS/BDDCS Class II drug nifedipine. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2014**, 240–9.
99. Rowland M, Balant L, Peck C. Physiologically based pharmacokinetics in Drug Development and Regulatory Science: a workshop report (Georgetown University, Washington, DC, May 29-30, 2002). *AAPS J.*, **2004**, 6(1), 56–67.
100. Lüpfer C, Reichel A. Development and application of physiologically based pharmacokinetic-modeling tools to support drug discovery. *Chem. Biodivers.*, **2005**, 2(11), 1462–86.

101. Peters SA, Ungell A-L, Dolgos H. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation: applications in lead optimization. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2009**, 12(4), 509–18.
102. Zhang H, Xia B, Sheng J, Heimbach T, Lin T-H, He H, et al. Application of physiologically based absorption modeling to formulation development of a low solubility, low permeability weak base: mechanistic investigation of food effect. *AAPS PharmSciTech.*, **2014**, 15(2), 400–6.
103. Jones HM, Gardner IB, Watson KJ. Modelling and PBPK simulation in drug discovery. *AAPS J.*, **2009**, 11(1), 155–66.
104. Jones HM, Chen Y, Gibson C, Heimbach T, Parrott N, Peters SA, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2015**, 97(3), 247–62.

Vu, le Président du jury,

Jean-Michel Robert

Vu, le Directeur de thèse,

Patrick Thomaré

Vu, le Directeur de l'UFR,

Virginie Ferré

Nom – Prénom : Durand Bérénice

Titre de la thèse : Pourquoi et comment évaluer les interactions médicaments-aliments chez le sujet âgé ?

Résumé de la thèse : L'iatrogénie médicamenteuse est un réel problème de santé publique. Le sujet âgé y est particulièrement exposé et présente une vulnérabilité importante liée notamment à des modifications physiologiques et à la polymédication fréquente, souvent associée à une dénutrition. Par différents mécanismes, l'alimentation a la capacité de modifier la réponse aux médicaments. La connaissance du risque potentiel d'interactions médicaments-aliments des médicaments actuellement sur le marché est limitée et l'évaluation du médicament chez le sujet âgé est insuffisante notamment au regard du risque d'interactions médicamenteuses liées à l'alimentation. Les directives des agences réglementaires évoluent cependant et il serait souhaitable de valider des outils tels que les modèles PBPK dans le but d'optimiser le développement de médicaments et de disposer d'informations prédictives concernant ces interactions permettant ainsi une meilleure maîtrise du risque iatrogène et une dispensation sécurisée par les pharmaciens.

Mots clés : IATROGÉNIE, SUJET ÂGÉ, INTERACTIONS MÉDICAMENTS-ALIMENTS, MODÈLES PBPK

JURY

Président :

Pr Jean-Michel Robert, Professeur de chimie organique et thérapeutique, UFR sciences pharmaceutiques et biologique de Nantes

Assesseurs :

Dr Patrick Thomaré, Praticien hospitalier MAST Chef de service Pharmacie PTMC PHU11, Hôtel Dieu Nantes

Dr Laure De Decker, Chef de service Médecine Aigüe Gériatrique, Hôpital nord Laennec Saint-Herblain

Dr Alain Thouzeau, pharmacien titulaire d'officine, 65 rue Paul Bellamy Nantes

Adresse de l'auteur : 2 allée de l'Erdre, 44000 Nantes