

Quelles interactions entre aliments et médicaments ?

Bruno Lacarelle

Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie, CHU Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05
bruno.lacarelle@ap-hm.fr

Résumé

Il existe *a priori* de nombreux risques d'interactions médicaments/aliments. Quelques aliments ont un impact négatif sur les médicaments en diminuant théoriquement leur efficacité ou en augmentant leur toxicité. Certains médicaments peuvent modifier la biodisponibilité des nutriments. Néanmoins, il convient de ne retenir que les interactions qui ont une pertinence clinique et celles-ci restent rares. Une étude rigoureuse des mécanismes impliqués, permet de gérer au mieux ces interactions sans nuire à l'efficacité des traitements médicamenteux et en assurant une alimentation optimale.

Bruno Lacarelle

Pharmacien biologiste, professeur à la faculté de pharmacie de Marseille, chef de service du laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie, CHU Timone.

Activités de recherche en pharmacocinétique clinique, métabolisme des médicaments, enzymes du métabolisme des xénobiotiques et pharmacogénomique.

Auteur de plus de 80 publications internationales. Membre nommé de plusieurs groupes de travail de l'AFSSAPS.

Conférence du 10 avril 2008

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de son auteur.

Il existe de nombreux facteurs de variabilité de la réponse thérapeutique et il est fréquent d'observer que pour une posologie identique, un même traitement sera efficace chez certains patients, inefficace pour d'autres, voire toxique pour une minorité. Les principaux facteurs de variabilité sont l'âge, les états pathologiques (insuffisance rénale, hépatique...), les facteurs génétiques, le poids, mais aussi les facteurs alimentaires. Ainsi prendre un médicament à jeun ou avec un repas peut modifier la réponse au traitement. La nature du régime (riche ou pauvre en protéines et/ou en graisses) a également un impact sur l'effet thérapeutique. Des interactions spécifiques (jus de pamplemousse, aliments riches en vitamine K...) médicaments-aliments sont également décrites et ont parfois des conséquences cliniques.

Environ trois mille principes actifs constituent l'arsenal thérapeutique moderne. Ces médicaments peuvent interagir avec les nombreux nutriments, et le nombre théorique d'interactions aliments-médicaments est très difficile à estimer. Certains médicaments peuvent réagir chimiquement avec des nutriments. Ceci peut par exemple conduire à la formation de complexes insolubles responsables de diminution de l'absorption des médicaments et/ou des nutriments. Les interactions médicaments-aliments peuvent également se produire au niveau des récepteurs impliqués dans la réponse pharmacologique, des enzymes responsables du métabolisme des médicaments ou des transporteurs permettant aux médicaments et/ou aux nutriments de pénétrer dans les cellules ou d'assurer leur efflux extracellulaire.

S'il existe *a priori* de nombreux risques d'interactions médicaments-aliments, en fait seuls quelques aliments ont un impact négatif sur les médicaments en diminuant théoriquement leur efficacité ou en augmentant leur toxicité. De même, certains médicaments peuvent modifier la biodisponibilité des nutriments.

1 - EFFETS DES ALIMENTS SUR LES MEDICAMENTS

Les interactions aliments-médicaments peuvent être de nature pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Les interactions pharmacocinétiques correspondent aux cas où les aliments modifient les concentrations sanguines des médicaments. Ces variations de concentrations peuvent être de l'ordre de +/- 30 % voire plus et dans ces cas, les augmentations de concentrations peuvent entraîner une augmentation du risque d'effets adverses alors que les diminutions de concentrations seront responsables d'inefficacité du traitement. Les interactions pharmacodynamiques ne s'accompagnent pas de modifications des concentrations sanguines des médicaments. Dans ce cas l'interaction médicament-aliment se produit au niveau de la cible thérapeutique, par exemple un récepteur.

1.1 - Les interactions pharmacocinétiques

Certains aliments sont susceptibles de modifier l'absorption intestinale ou le métabolisme des médicaments.

1.1.1 - Effets des aliments sur l'absorption des médicaments

L'absorption des antifongiques triazolés de première génération (itraconazole) et de deuxième génération (posaconazole) est largement augmentée par l'alimentation et dépend de sa composition (régime riche ou pauvre en graisses) (1, 2). Un repas pauvre en graisses ou riche en graisses augmente respectivement la biodisponibilité du posaconazole de 168 et 290 %. Pour une efficacité optimale, le posaconazole doit donc être administré au cours d'un repas ou avec un complément nutritionnel. Le saquinavir, un des inhibiteurs de la protéase utilisé dans le traitement du SIDA doit également être pris au cours des repas afin d'augmenter sa résorption intestinale et donc son efficacité. La prise de médicaments au cours des repas améliore dans certains cas l'efficacité, voire la tolérance (cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens). Cependant, dans certains cas cette augmentation de la résorption gastro-intestinale peut être responsable d'une augmentation du risque de toxicité. Ainsi l'halofantrine, un antipaludéen, voit sa biodisponibilité augmentée de 190 % par la prise d'un repas ce qui contribue au risque de cardiotoxicité (arythmies, arrêt cardiaque...). L'halofantrine doit donc absolument être prise en dehors des repas. De même la résorption de l'albendazole un anthelminthique est significativement augmentée par un repas. Mais un effet local au niveau intestinal étant recherché, il n'est pas souhaitable d'augmenter le passage systémique, et l'albendazole doit être pris en dehors des repas.

Pour les exemples cités précédemment les augmentations de la résorption liées à l'alimentation concernent essentiellement des médicaments lipophiles dont l'absorption intestinale est logiquement améliorée par les graisses contenues dans l'alimentation. D'autres interactions sont liées plus spécifiquement à un aliment ou un composé particulier. Ainsi les régimes riches en fibres diminuent la biodisponibilité de la digoxine et de la lovastatine qui s'adsorbent sur ces fibres (3). Les produits laitiers sont également responsables de diminution de résorption du fait de la formation de chélate entre certains médicaments (ciprofloxacine, tetracyclines...) et le calcium (4,5). Les biphosphonates tel que l'acide alendronique forment facilement des chélates avec les cations divalents présents dans l'alimentation. Ceci conduit à une diminution de leur efficacité par diminution de leur résorption. Ces médicaments doivent être impérativement pris en dehors de repas et être administrés avec de l'eau et non d'autres boissons telles que jus d'orange ou café (6).

L'alimentation et en particulier certains aliments sont donc susceptibles d'augmenter ou de diminuer la résorption de médicaments. L'amélioration de la résorption peut être bénéfique (antifongiques triazolés, saquinavir) ou délétère (halofantrine, albendazole). La diminution de la résorption peut être responsable d'inefficacité de certains traitements (biphosphonates).

1.1.2 - Effets des aliments sur le métabolisme des médicaments

Plusieurs substances contenues dans l'alimentation sont capables d'inhiber le métabolisme des médicaments, d'augmenter les concentrations plasmatiques et donc de majorer l'efficacité ou d'être à l'origine de toxicité. L'interaction la plus souvent décrite est celle qui concerne le jus de pamplemousse (7). Ce jus de fruit contient en effet des substances qui inhibent un cytochrome P450, le CYP3A4, enzyme majeure du métabolisme de nombreux médicaments, et la p-glycoprotéine intestinale. Cette inhibition conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments tels que la ciclosporine, certaines statines (simvastatine, atorvastatine) et certains inhibiteurs calciques (felodipine). Ces augmentations de concentrations peuvent se traduire par des augmentations d'effets avec par exemple une diminution de la tension artérielle pour la felodipine ou une augmentation du risque d'effets adverses avec les statines (8). Il est à noter que toutes les statines et tous les inhibiteurs calciques ne sont pas affectés par cette interaction avec le jus de pamplemousse. D'autres aliments pourraient augmenter le métabolisme intestinal de certains médicaments par un mécanisme incertain. C'est par ce mécanisme que l'ail diminuerait les concentrations plasmatiques de saquinavir (9). Les viandes et poissons fumés peuvent par leur effet inducteur enzymatique augmenter le métabolisme de médicaments tels que la théophylline et diminuer leur concentration plasmatique et donc leur efficacité.

1.2 - Les interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont moins fréquentes que les interactions pharmacocinétiques. Néanmoins, certaines doivent être évitées. Ainsi tout apport excessif de vitamine K va contrarier l'action des médicaments antivitamine K largement prescrits comme anti-coagulant (10). Ainsi l'apport de vitamine K contenue dans de nombreux aliments (épinards, brocolis...) doit être contrôlé chez les patients traités par antivitamine K. Des interactions sont également fréquemment décrites avec les aliments riches en tyramine ou en tryptophane (fromages, foies de volaille, sauce soja...). La tyramine est une amine sympathomimétique indirecte, elle peut entraîner la libération de noradrénaline et une augmentation de la pression sanguine par stimulation de la vasoconstriction. Les aliments riches en tyramine sont contre-indiqués avec l'iproniazide un antidépresseur de type IMAO, en raison d'un risque de crises hypertensives. Les patients traités par le linézolide (antibiotique à propriétés IMAO A sélectif) devront également être informés de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine. Ces deux risques d'interaction avec les aliments riches en tyramine n'ont que peu de conséquences en pratique courante car les deux médicaments cités restent peu prescrits.

2 - EFFETS DES MEDICAMENTS SUR LES ALIMENTS

Les médicaments peuvent entraîner des carences alimentaires notamment en vitamines. En absence de corrections, ces déplétions peuvent avoir des conséquences cliniques. Les mécanismes de ces interactions sont variés.

Les antibiotiques en modifiant la flore intestinale peuvent diminuer la production de vitamines B (B1, B2, B6, B12) ou diminuer la recirculation entérohépatique de l'acide folique.

Les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent augmenter l'élimination rénale du zinc (11). Les anti-psychotiques augmentent les besoins en vitamine B2. Les statines inhibent la biosynthèse hépatique de coenzyme Q10 (12) et peuvent augmenter les besoins et nécessiter une supplémentation. La metformine peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 et un apport alimentaire de cette vitamine peut être utile (13).

3 - METHODOLOGIE DES ETUDES D'INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS

Sur un plan réglementaire, l'effet de l'alimentation doit être exploré précocement au cours du développement clinique d'un nouveau médicament. Pour des raisons statistiques, les études d'interactions aliments-médicaments doivent être des études randomisées en cross-over dans lesquelles l'alimentation est très standardisée. Ces études sont généralement réalisées chez le volontaire sain. La Food and drug administration a proposé pour ces études des petits-déjeuners standardisés (oeufs brouillés, saucisses, lait entier, toast...). Le design de ces études apporte la rigueur scientifique indispensable aux conclusions qui peuvent en être tirées. Néanmoins les habitudes alimentaires sont très variables selon les individus et les cultures. Dès lors les effets de l'alimentation sont également variables en pratique courante. Par ailleurs ces études réalisées chez le volontaire sain, en général jeune, ne sont pas systématiquement transposables au sujet malade, souvent âgé.

CONCLUSION

Les interactions médicaments-aliments sont potentiellement très nombreuses. En fait, dans la majorité des cas l'alimentation n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la réponse clinique. Quelques interactions aliments-médicaments sont néanmoins impérativement à prendre en compte, soit pour améliorer l'efficacité des traitements ou la tolérance, soit pour diminuer les risques d'effets adverses. Ces interactions sont connues car étudiées au cours du développement de nouveaux médicaments. Elles sont répertoriées dans les dictionnaires de spécialités comme le Vidal®. Néanmoins ces interactions sont parfois négligées et il est essentiel d'informer les patients sur les aliments à éviter ou au contraire sur l'importance de prendre les traitements au cours des repas. Tous les acteurs de santé doivent participer à cette information. Les médicaments peuvent entraîner des risques de déplétion en nutriments notamment en vitamines. Une supplémentation peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Enfin, les interactions décrites peuvent être extrêmement variables dans leur intensité d'un individu à l'autre en fonction des habitudes alimentaires.

REFERENCES

- 1 - Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlinski W, Van de Velde V - Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Apr;37(4):778-84.
- 2 - Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M - Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;57(2):218-22.
- 3 - Schmidt LE, Dalhoff K - Food-drug interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502.
- 4 - Meyer FP, Specht H, Quednow B, Walther H - Influence of milk on the bioavailability of doxycycline--new aspects. *Infection.* 1989 Jul-Aug;17(4):245-6.
- 5 - Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P - Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991 Nov;50(5 Pt 1):498-502.
- 6 - Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, Lasseter KC, Mucklow JC, Porras AG - Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Sep;58(3):288-98.
- 7 - Kane GC, Lipsky JJ - Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc.* 2000 Sep;75(9):933-42.
- 8 - Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ - Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 1998 Nov;64(5):477-83.
- 9 - Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J - The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 15;34(2):234-8.
- 10 - Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P - Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 May;5(3):433-51.
- 11 - Trasobares E, Corbatón A, González-Estecha M, Lopez-Colón JL, Prats P, Olivan P, Sánchez JA, Arroyo M - Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21 Suppl 1:53-5.
- 12 - Littarru GP, Langsjoen P - Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007 Jun;7 Suppl:S168-74.
- 13 - Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM - Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.*

Institut Français pour la Nutrition
71 Avenue Victor Hugo
75116 PARIS
Tél : 01 45 00 92 50
Fax : 01 40 67 17 76
Institut.nutrition@ifn.asso.fr
Président : Jean-Paul Laplace
Secrétaire Générale : Florence Strigler
Chargée de la Communication : Morgane Guirriec
Réalisation PAO : Elisabeth Hamladji

