

Interactions entre nutriments et médicaments

José A. Morais, MD, FRCPC, Professeur-adjoint de médecine, Université McGill
Division de gériatrie, Centre de santé de l'Université McGill

Introduction

Les médicaments sont des agents chimiques puissants mis au point pour traiter les maladies et améliorer la qualité de vie des gens. Dans les premiers temps, les ingrédients actifs des médicaments étaient extraits des plantes et des aliments qui les contenaient à l'état naturel¹; certains de ces ingrédients sont toujours vendus d'ailleurs sur le marché des produits naturels, lequel est en pleine expansion. Comme les médicaments empruntent les mêmes voies d'absorption et sont métabolisés de la même façon que les nutriments, il n'est pas surprenant de constater un potentiel d'interaction causant des réactions adverses aux médicaments, connu comme l'interaction entre médicaments et nutriments. Cette interaction peut se manifester de deux façons: soit que le médicament altère l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires, ou soit que des carences nutritionnelles atténuent l'efficacité d'un médicament ou en altèrent le niveau de toxicité (Tableau 1). La simple connaissance de ces interactions peut aider les professionnels de la santé à tirer le maximum d'un médicament tout en évitant d'exposer les patients à des effets secondaires qui ne sont pas nécessaires et qui diminueraient leur observance du traitement.

Les médicaments et l'état nutritionnel en général

Les médicaments peuvent altérer l'état nutritionnel en faisant augmenter ou diminuer l'apport alimentaire. Certains médicaments, comme les neuroleptiques, les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques, ont le pouvoir de stimuler l'appétit directement au système nerveux, entraînant un gain de poids corporel, alors que les amphétamines et certains inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine ont l'effet contraire². On a observé que les personnes traitées par des sulfonylurées (comme le glibenclamide) pour le diabète sucré connaissent un gain de poids corporel. Ce gain de poids survient à la suite de l'augmentation de la sécrétion d'insuline dans le pancréas. Des changements d'appétit peuvent aussi être causés par des mécanismes indirects, comme des changements de perception de goût, on pense au lithium, au méthionidazole et à la metformine. Tout médicament responsable de l'apparition de symptômes gastro-intestinaux contribuera à une perte d'appétit et induira une malnutrition protéique énergétique. Des exemples: la dyspepsie causée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la constipation induite par les narcotiques, et la nausée résultant de l'utilisation de préparations de glucoside digitalique ou de théophylline.

Les médicaments et les carences en vitamines et minéraux

Les médicaments peuvent faire varier le degré d'absorption des vitamines et minéraux, en altérer le métabolisme ou faire augmenter la perte en nutriments, et ainsi produire des carences. Par exemple, les médicaments qui provoquent une augmentation du pH dans l'estomac feront décroître le taux d'absorption du fer, en causant une diminution du taux de conversion du fer ferrique en

sa forme absorbable. L'huile minérale prise après les repas abaissera le taux d'absorption des vitamines liposolubles comme les carotènes et la vitamine D. Le métabolisme de la vitamine D dans le foie se trouve altéré par la phénytoïne, ce qui mène à une diminution de l'absorption du calcium et à l'ostéomalacie³. La warfarine, un anticoagulant oral antagoniste de la vitamine K, contribue à l'ostéoporose en raison du manque de stimulation de la vitamine K sur la formation osseuse nouvelle⁴. La sur-utilisation d'acide acétylsalicylique (AAS) est associée à des carences en acide folique, tout comme l'inhibition de l'enzyme réducteur de dihydrofolate par le méthotrexate. Des exemples de pertes en nutriments accrues comprennent la déplétion en potassium, en magnésium et en zinc causée par les diurétiques, l'accroissement d'excrétion calcique rénale induite par les glucocorticoïdes et les pertes en fer causées par le travail des AINS dans les voies gastro-intestinales.

Effets du régime alimentaire sur la biodisponibilité médicamenteuse

La biodisponibilité d'un médicament dépend du taux d'absorption de son composé actif dans les voies gastro-intestinales. L'absorption peut être retardée par la prise d'un repas, ce qui vient ralentir le processus de vide gastrique, mais la biodisponibilité s'en trouve rarement touchée. Bien que de règle générale, la nourriture ralentisse ou retarde l'absorption médicamenteuse, l'effet contraire est aussi possible. C'est le cas du diazépam, de l'érythromycine, de l'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide et du métaproterol qui en favorisent l'absorption. La nature du repas aura aussi un effet sur le taux d'absorption, comme dans le cas de la préparation de théophylline administrée une fois par jour qui se trouve favorisée par un repas à forte teneur en gras⁵. L'effet contraire du même repas sera ressenti dans le cas de l'administration de zidovudine, un agent antirétrovirus. Un repas fortement protéiné fera baisser le taux d'absorption de lévodopa en raison de la concurrence des aminoacides⁶. La biodisponibilité peut être affectée par le contenu en fibres d'un repas qui se fixe au médicament et en fait baisser le taux d'absorption, comme c'est le cas avec le lithium, les préparations de levothyroxine et la lovastatine. La chélation est un autre mécanisme qui fera diminuer le taux d'absorption d'un médicament, lorsque des minéraux se fixent à celui-ci pour former un produit non absorbable et insoluble. C'est le cas de la ciprofloxacine et des biphosphonates (éthidronate et alendronate), nouveaux inhibiteurs de la résorption osseuse, lesquels ne doivent pas être pris avant un intervalle de temps prolongé suivant l'ingestion d'un supplément de calcium ou de produits laitiers pour être efficaces⁷.

L'influence de l'état nutritionnel sur le métabolisme du médicament

L'état nutritionnel du patient peut altérer la distribution et le métabolisme du médicament. La distribution sera touchée des suites de malnutrition

protéique énergétique, laquelle est associée avec un faible taux de dépôts adipeux et à une perte de masse maigre de l'organisme⁸. Cela implique que le volume de distribution de médicaments hydro-solubles (digitale, cimetidine) se trouve réduit en présence de malnutrition, ce qui provoque une augmentation du risque d'effets secondaires. Les quantités de protéines liantes sériques sont aussi réduites⁹, ce qui contribue à faire augmenter les concentrations plasmatiques libres de médicament pour ceux qui se fixent aisément aux protéines plasmatiques (>90%): lithium, digoxine, valproate, phénytoïne, warfarine, AINS et AAS. Ce changement physiologique permet de diffuser une plus grande proportion de médicament à l'extérieur des compartiments vasculaires et d'atteindre le site récepteur. Une plus grande concentration plasmatique libre fera augmenter la clairance plasmatique et diminuer l'effet thérapeutique de la phénytoïne à la suite de l'administration d'une dose unique. Fait à noter, bon nombre de réactions de biotransformation dans le foie sont atténues par la malnutrition, particulièrement les réactions de phase II des isoenzymes cytochrome P450¹⁰. Les médicaments éliminés par métabolisme hépatique verront leur demi-vies réduites avec de plus forts risques de toxicité, comme c'est le cas avec beaucoup de médicaments dont les neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques et antiarythmiants. L'effet contraire, produit par un repas à forte teneur en protéines sur la stimulation des isoenzymes cytochrome P450, comme l'effet des légumes de la famille des Brassica (chou, chou de Bruxelles), résultera en une réduction de l'effet thérapeutique de beaucoup de médicaments. Récemment, l'inhibition de l'isoenzyme CYP3A4 par le jus de pamplemousse a attiré l'attention en raison de l'accroissement de l'effet thérapeutique noté avec la plupart des antagonistes du calcium (félodipine, nifédipine, nimodipine et vérapamil). La concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par la même isoenzyme est aussi augmentée: hypocholestérolémiant de la famille des statines, cisapride, midazolam, triazolam et cyclosporine¹¹.

Incompatibilité entre médicament et nutriment

Il existe un troisième type d'interaction médicament-nutriment produisant des effets nuisibles nets en raison d'incompatibilité¹². C'est le cas des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) irréversible (phénelzine et tranylcypromine) en contact avec des aliments contenant de la tyramine (fromages vieillis et vin rouge). La tyramine est métabolisée par l'enzyme MAO et s'accumule dans le corps lorsque les inhibiteurs sont prescrits pour traiter les troubles d'humeur dépressifs. Les niveaux toxiques, une fois atteints, sont responsables de maux de tête, de nausée, de vomissements, de palpitations, de crises d'hypertension et, éventuellement, d'accidents cérébrovasculaires. Des réactions similaires sont observées chez les patients traités par l'isoniazide et qui ingèrent de grandes quantités d'histamine, comme les sardinettes ou le thon¹³. La réaction similaire à celle du disulfirame est