

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2053

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GIRARD JULIE

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LE MÉTABOLISME DES
MICRONUTRIMENTS**

Le 28 Juin 2024

Directeur de thèse : CASPAR-BAUGUIL Sylvie

JURY

Président : Monferran Sylvie
1^{er} assesseur : Caspar-Bauguil Sylvie
2^{ème} assesseur : Galinier Anne



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Clinique	Mme COSTE A.	Parasitologie Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Physiologie
M. FAVRE G.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA P.	Biochimie	Mme DERA EVE C.	Pharmacognosie
M. PARINI A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacie Galénique
M. PASQUIER C.	Physiologie	Mme GIROD-FULLANAS.	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A.	Bactériologie -	M. GUIARD B.	Chimie pharmaceutique
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Virologie	M. LETISSE F.	Toxicologie - Sémiologie
M. VALENTIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAU MONT C.	Chimie analytique Biologie
	Pharmacie	Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Cellulaire Biochimie
	Clinique	M. SEGUI B.	Chimie analytique Droit
	Parasitologie	Mme SIXOU S.	Pharmaceutique
		M. SOUCHAR D J-P.	Mathématiques
		Mme TABOULET F.	
		Mme WHITE-KONING M.	

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique Biochimie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Pharmacologie
Mme THOMAS F. (*)	

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC 1.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANIJ-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDORJ. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires

M. AL SAATI A Mme	Biochimie
BAKLOUTI S. Mme	Pharmacologie
CLARAZ P. Mme	Pharmacie Clinique
CHAGNEAU C. Mme	Microbiologie
DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie Biologie
Mme RIGOLOT L.	Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes et institutions qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse.

En premier lieu, je souhaite remercier chaleureusement ma directrice de thèse, Mme Sylvie Caspar-Bauguil, pour l'investissement et la pédagogie dont elle a fait preuve envers mon travail, depuis mon stage hospitalier, avec Mme Anne Galinier, pour m'avoir permis la co-écriture d'un article, qui s'est poursuivi par l'écriture et la soutenance de cette thèse, grâce à son soutien et sa disponibilité.

Mes remerciements vont aux membres du jury, à Mme Sylvie Monferran qui a accepté de présider cette soutenance, à Mme Sylvie Caspar Bauguil et Mme Anne Galinier qui m'accompagnent dans l'aboutissement de ce projet. Merci pour vos conseils, vos enseignements, votre présence, et votre intérêt pour ma thèse.

Je remercie le doyen du département pharmaceutique Mr Daniel Cussac, les professeurs de la Faculté de Pharmacie de Toulouse, ainsi que tous les membres de la scolarité et de l'administration pour leurs enseignements de qualité et leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma mère, dont le soutien inconditionnel, l'amour et les encouragements m'ont porté tout au long de mes études. Depuis la première année, ta confiance en mes capacités, et ton optimisme n'ont jamais failli. Merci pour ton écoute, ta patience, ta générosité, et ta disponibilité. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenu tout au long de cette aventure académique. Cette thèse est aussi la tienne.

Un grand merci à mon frère, pour sa présence, son humour et ses conseils.

À mes amis,

à Jade Froger, une complice fidèle depuis le tout premier jour,

à Titouan Correge, un allié précieux,

à Lucile Kubiak (lilielulu), Jeanne Petit qui est à l'origine de l'écriture de ce travail,

Adam Amrani, Pauline Vaupre, Alphonse De Foras, Madeleine Casper, que j'apprécie chacun énormément, à ma binôme de TP Inès Chaoui,

à mes copines de PACES Sophia Aboussaid et Lisa Gomez, à tous les autres qui ont partagé cette aventure avec moi, Je vous remercie pour votre amitié indéfectible, votre patience, votre humour et votre amour, votre goût de la vie, et surtout pour votre soutien.

Enfin, je souhaite remercier les différentes pharmacies qui m'ont accueillies tout au long de mon parcours scolaire et lors de mes débuts en tant que pharmacienne, 4

notamment la pharmacie des Lacs à Vielle-Saint-Giron. Votre accueil et votre professionnalisme ont grandement contribué à ma formation.

À tous, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Table des matières

Liste des figures	8
Liste des annexes	9
Méthodologie	10
Introduction	11
I - Les micronutriments	12
A) Présentation générale	12
B) Les vitamines	12
a - Origine	12
b - Présentation des différentes vitamines	13
1 - La vitamine A	13
2 - La vitamine D	14
3 - La vitamine E	16
4 - La vitamine K	16
5 - Les vitamines B	17
5. 1 - Vitamine B1	17
6. 2 - Vitamine B2	18
7. 3 - Vitamine B3	18
8. 4 - Vitamine B5	19
9. 5 - Vitamine B6	19
10. 6 - Vitamine B8	19
11. 7 - Vitamine B9	20
12. 8 - Vitamine B12	21
6 - La vitamine C	21
C) Les minéraux et oligo-éléments	22
a - Le magnésium	22
b - Le calcium	23
c - Le cuivre	23
d - Le zinc	24
e - Le sélénium	24
f - Le fer	25
II - Interactions par classes thérapeutiques	26
A) Infectiologie - Parasitologie	27
A) 1. Antibiotiques	27
A) 2. Rifampicine et isoniazide	28
A) 3. Pyriméthamine et triméthoprime	29
B) Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	30
8) 1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	30
8) 2. Aspirine	31
8) 3. Coxibs	31

8) 4. Sulfasalazine	31
B) 5. Corticoïdes	31
C) 6. D-pénicillamine	32
D) Diurétiques - IEC - anihypertenseurs	32
C) 1. Diurétiques	32
D) 2. IEC/ARA II	33
E) 3. Méthylodopa	33
F) 4. Hydralazine	33
C) 5. Digoxine	34
D) Métabolisme, Diabète	34
D) 1. Bisphosphonates	34
D) 2. Colchicine	34
D) 3. Allopurinol	35
D) 4. Metformine	35
D) 5. Statines	35
D) 6. Cholestyramine	35
D) 7. Anti-acides	36
D) 8. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)	36
G) 9. Orlistat	39
H) Endocrinologie	39
E) 1. Lévothyroxine	39
F) 2. Contraception	39
G) Cancérologie	41
H) Neurologie	42
G) 1. Protoxyde d'azote	42
H) 2. Anti-épileptiques	42
I) 3. Traitements de la maladie de Parkinson	43
J) 4. Amitriptyline, la phénothiazine, et l'imipramine	43
G) 5. Lithium	43
H) Divers : dermatologie, contraception, pneumologie	44
H) 1. Théophylline	44
H) 2. Anti-vitamine K	44
K) 3. Rétinoïdes	44
Figure 2	-
Projet Nutricament : corticoid's micronutrients deficiency	44
Conclusion	47
Bibliographie	48
Annexes	59

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme des folates	p.20
Figure 2 : Différents niveaux d'interaction des médicaments sur le métabolisme des micronutriments	p. 26
Figure 3 : Mécanisme de chélation des bisphosphonates avec le calcium	p. 33
Figure 4 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP	p. 37
Figure 5 : Différents rôles du magnésium dans la synthèse de la vitamine D	p. 38

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau des interactions médicamenteuses sur le métabolisme des micronutriments p.58

Annexe 2 : Article publié en 2022 avec Sylvie Caspar-Bauguil et Anne Galinier : Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments p. 61

Méthodologie

Les articles retenus pour cette thèse ont été sélectionnés par les moteurs de recherche bibliographiques Pubmed, Archipel (catalogue des bibliothèques universitaires), Sciencedirect (éditeur Elsevier), Google Scholar (moteur de recherche dédié à la recherche d'articles et de publications scientifiques) et les sites web de Google, l'ANSM et Vidal. Les cahiers de formations Bioforma ont également été consultés ainsi que des ouvrages universitaires spécialisés dans les micronutriments. Les articles retenus rapportent des informations croisées et/ou explicatives des mécanismes biochimiques et/ou pharmacologiques impliqués observés chez l'Homme. Les articles exclus font état d'une source non vérifiable ou unique, et les études animales majoritairement, ainsi que les articles décrivant l'effet des micronutriments sur les médicaments.

Une des sources principales de cette thèse est l'article écrit en 2022 "Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments", présent en annexe.

Introduction

La micronutrition, discipline émergente dans le domaine de la santé, revêt une importance croissante dans le maintien d'un état de santé optimal et dans la prévention des maladies. Au cours des siècles, les scientifiques se sont intéressés au rôle des vitamines et des oligo-éléments. L'histoire de la micronutrition remonte au 19^{ème} siècle, lorsque des découvertes majeures ont établi un lien entre certaines maladies et des carences nutritionnelles. En effet, un des pionniers de la nutrition, James Lind a découvert l'importance vitale de la vitamine C en menant des expériences sur des marins atteints du scorbut, découvrant ainsi le rôle de ce micronutriment dans la prévention de cette maladie.

Aujourd'hui, alors que la recherche scientifique continue de révéler les implications spécifiques de chaque micronutriment dans le fonctionnement de l'organisme, il est impératif d'explorer les interactions, parfois complexes, des médicaments sur ces micronutriments. Ces interactions peuvent avoir des conséquences importantes sur l'efficacité et l'observance des traitements médicamenteux ainsi que sur l'équilibre micronutritionnel et la santé des patients. Effectivement, ces micronutriments sont essentiels au bon fonctionnement du métabolisme humain. Par conséquent, il est crucial de contrôler leur apport via l'alimentation et dans notre contexte, de surveiller les éventuelles interactions des médicaments délivrés en pharmacie sur ces micronutriments.

Dans cette optique, nous allons examiner de manière approfondie ces interactions, en mettant en évidence les principaux mécanismes impliqués. En explorant les interactions entre médicaments et micronutriments, nous visons à contribuer à une meilleure compréhension des enjeux de santé publique et à promouvoir une approche intégrée de la nutrition et de la médecine.

Cette thèse est l'aboutissement d'un travail de coopération avec Sylvie Caspar-Bauguil et Anne Galinier, initié par la co-écriture d'un article intitulé "Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments", publié en 2022 (cf Annexe 2).

Le but de cette thèse est ainsi de réaliser une synthèse facilement accessible de ces interactions, afin d'assister le pharmacien d'officine dans leurs détections et leurs gestions au comptoir.

Enfin, nous proposerons un exemple de la micronutrition adaptée aux patients, sous traitement prolongé par les corticoïdes, une proposition développée dans le cadre d'un projet industriel, visant à atténuer les effets secondaires et à prévenir les carences induites par cette thérapie.

I - Les micronutriments

A) Présentation générale

Les nutriments sont des substances apportées par l'alimentation, organiques ou minérales, qui sont indispensables au métabolisme de l'homme. Le terme nutriment regroupe les macronutriments et les micronutriments (Marciniak, 2007). Les macronutriments sont nécessaires en quantité quotidienne importante (centaines de grammes), et sont une source d'énergie pour l'organisme. Il y en a 3 types : les glucides, les lipides et les protéines (Shergill-Bonner, 2017).

Les micronutriments sont caractérisés par le fait qu'ils n'ont aucune valeur énergétique. Ils sont indispensables à l'organisme en petite quantité (dizaines de microgrammes ou milligrammes), et celui-ci ne peut les synthétiser lui-même (Shergill-Bonner, 2017).

Ces micronutriments regroupent les vitamines et les oligo-éléments, qui participent à de très nombreuses réactions biochimiques du métabolisme cellulaire. En effet, ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Il est donc primordial de surveiller leurs apports à travers l'alimentation, et dans notre cas, de surveiller les possibles interactions des médicaments délivrés à l'officine sur ces micronutriments (Welch et al, 2004).

B) Les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques indispensables à l'organisme en petite quantité. Ce sont des micronutriments nécessaires au fonctionnement physiologique normal, à la croissance, et au développement de l'organisme (Larousse. Vitamines). Elles ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme lui-même, ou alors en trop petite quantité pour couvrir les besoins physiologiques (Larousse. Vitamines). Elles ne sont pas utilisées par l'organisme à des fins de fonctions structurelles ou afin de produire de l'énergie contrairement aux autres nutriments, mais elles sont utilisées dans diverses rôles. En effet, même si ces molécules sont regroupées dans un même groupe, elles ont des fonctions bien différentes les unes des autres : rôle de cofacteur, d'antioxydant, ou encore d'hormone (Larousse. Vitamines).

La plupart des vitamines apportées par les aliments le sont sous une forme qui nécessite une activation métabolique pour devenir fonctionnellement active.

Une carence en vitamine entraîne un syndrome de déficit, spécifique, de la vitamine (Bioforma, 2007).

a - Origine

Le milieu du 19ème siècle est marqué par les découvertes de Pasteur, Liebig, et Koch en microbiologie, et pour la première fois un lien est fait entre certaines

maladies et une cause micronutritionnelle. Les vitamines ont été découvertes à la fin du 19ème siècle. En effet, leur découverte fait suite à l'observation par des scientifiques

de relations entre l'alimentation et certaines maladies chez l'homme : la nyctalopie, le scorbut, le béribéri, le rachitisme et la pellagre. Cependant, à cette époque-là, ce sont uniquement des associations empiriques (Schlienger et al, 2011). C'est seulement à la fin du 19ème siècle qu'est mis en lumière le rôle des vitamines avec le physicien allemand Christiaan Eijkman qui découvre un facteur hydrosoluble présent dans le riz, capable de prévenir une maladie de type béribéri chez les poulets, lors de la modification de leur nourriture. Celui-ci pense alors avoir trouvé un remède contre le microbe béribéri. Ce facteur hydrosoluble est actuellement connu comme étant la vitamine B1 ou thiamine.

C'est en 1911 que la vitamine B1 est isolée par Casimir Funk, biochimiste polonais, qui propose alors le terme "vitamine", contraction de "vital" et "amine" pour désigner ces substances vitales, en initiant la nomenclature à B1 (Spedding, 2013 ; Schlienger et al, 2011).

Par la suite, des recherches intensives ont permis d'identifier et de caractériser d'autres vitamines essentielles. Au 20ème siècle, le chercheur Albert Szent-Györgyi isole la vitamine C qu'il baptisera acide ascorbique, démontrant son rôle crucial dans la prévention du scorbut et pour laquelle il est récompensé du Prix Nobel de médecine (Schlienger et al, 2011).

b - Présentation des différentes vitamines

Il existe 13 vitamines, réparties en deux groupes : les vitamines hydrosolubles comprenant le groupe des vitamines B et la vitamine C ; et les vitamines liposolubles composées de la vitamine A, la vitamine D, la vitamine E, la vitamine K (Bioforma, 2007).

Les vitamines B et C, hydrosolubles, ne sont pas beaucoup stockées dans l'organisme, contrairement aux vitamines liposolubles.

1 - La vitamine A

La vitamine A désigne par définition le composé rétinol all-trans, la forme biologiquement active de la vitamine A. C'est un alcool à longue chaîne, liposoluble. Cependant ce terme est utilisé pour parler du rétinol ainsi que de ses autres métabolites : le rétinal, l'acide rétinoïque, ou encore le rétinol sous forme d'esters (Debeloet al, 2017).

La principale source de vitamine A est alimentaire. En effet, on la retrouve dans les produits d'origine animale sous forme d'esters de rétinol (Debelo et al, 2017), notamment dans les abats, le foie de poisson, le lait, le beurre, le fromage et les œufs (Thevenin, 1996). On en retrouve également dans les aliments d'origine végétale, sous forme de provitamine A caroténoïde (majoritairement le bêta-carotène), dans les épinards, les carottes, le chou, les abricots, les oranges et

la courge (Le Moel et al, 2007). Dans le règne végétal, les caroténoïdes sont notamment responsables des couleurs rouge, jaune et orange (Debelo et al, 2017).

Le rétinol (liposoluble) est absorbé au niveau intestinal sous forme de micelles lipidiques, puis transporté via les lipoprotéines.

La vitamine A est majoritairement stockée dans les cellules hépatiques, elle circule dans le sang liée à une protéine de transport spécifique : la rétinol binding protein (Thevenin, 1996).

Elle est majoritairement métabolisée par glucuroconjugaison au niveau du foie et éliminée dans la bile (une faible quantité est éliminée par le rein) (Bioforma, 2007). La vitamine A est une molécule ubiquitaire, présente dans tous les tissus, majoritairement dans le rein et l'épithélium de la rétine.

Le rétinol sert de chromophore dans les cellules photoréceptrices de la rétine : la photo-isomérisation de ce composé cis en conformation trans-rétinien permet la perception de la lumière chez l'homme via une cascade de signalisation (Debelo et al, 2017), impliquant la rhodopsine (Le Moel et al, 2007).

L'acide rétinoïque (Debelo et al, 2017), ligand de facteur de transcription, et le rétinol (Thevenin, 1996) régulent la transcription de gènes qui jouent un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire des cellules, normales et cancéreuses, des épithéliums de la peau (Thevenin, 1996).

L'acide rétinoïque joue également un rôle dans la spermatogenèse ainsi que dans la gestation et le développement foetal (Le Moel et al, 2007).

Un déficit en vitamine A peut ainsi affecter la vision, causant une xérophtalmie, liée à la sécheresse de l'œil. Elle peut entraîner différentes formes oculaires : cécité nocturne, xérose cornéenne ou conjonctivale, ulcération de la cornée, une kératomalacie pouvant évoluer vers la cécité (Debelo et al, 2017), et une héméralopie, qui est une difficulté d'accommodation à l'obscurité (Le Moel et al, 2007).

Il existe aussi des symptômes non oculaires, avec une compétence immunitaire diminuée conduisant à une augmentation de la susceptibilité aux infections (Debelo et al, 2017), ainsi qu'une altération cutanée (non spécifique, retrouvée avec les carences en vitamine B) (Bioforma, 2007).

Une hypervitaminose A est dangereuse chez la femme enceinte via une action tératogène irréversible sur le foetus (Bioforma, 2007).

2 - La vitamine D

Le terme vitamine D désigne la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol, les deux présentant la même activité biologique (Mallet, 2014).

La vitamine D provient de deux sources, elle est majoritairement d'origine endogène : synthétisée par l'organisme grâce à l'exposition aux UV, et également exogène via l'alimentation (Mallet, 2014).

Durant l'exposition solaire, les UVB émis sont absorbés par le 7-déhydrocholestérol contenu au niveau des cellules de la peau de l'organisme pour devenir la prévitamine D3, convertie en vitamine D3 par un processus température-dépendant (Holick, 2006).

Concernant l'apport exogène, on retrouve la vitamine D2, issue du règne végétal, et la vitamine D3, issue du règne animal. Elle est notamment présente dans les poissons gras et l'huile de foie de morue, ainsi que dans le jaune d'oeuf, la viande et les produits laitiers (Bioforma, 2007).

Celles-ci sont absorbées par l'intestin, puis transportées via les lipoprotéines. La vitamine D est ensuite métabolisée au niveau hépatique en 25-hydroxy-vitamine D2 ou en 25-hydroxy-vitamine D3 (calcidiol). Cette forme est la forme prépondérante de vitamine D3 circulante (Mallet, 2014 ; Holick, 2006).

La 25(OH)D peut ainsi rejoindre différents organes, elle subit une deuxième hydroxylation dans le parenchyme rénal pour donner la 1,25-hydroxy-vitamine D3 ou calcitriol, la forme active de vitamine D. La vitamine D est majoritairement stockée dans le tissu adipeux (Mallet, 2014).

La vitamine D3 joue un rôle très important dans l'homéostasie phosphocalcique, la minéralisation osseuse, mais aussi dans les fonctions musculaires, immunitaires, le système nerveux et la différenciation cellulaire (Bioforma, 2007).

Elle est intrinsèquement liée au métabolisme du calcium et du phosphate : elle régule notamment l'expression des protéines permettant l'absorption et le transport du calcium (Mallet, 2014 ; Holick, 2006). La 1,25(OH)D3 possède également un récepteur au niveau des ostéoblastes. Sa fixation entraîne la maturation des ostéoclastes, permettant la libération du calcium et du phosphate de l'os vers la circulation sanguine (Mallet, 2014).

La vitamine D est également importante dans des fonctions extra-squelettiques. Elle agit sur le rein en diminuant la sécrétion de rénine, et au niveau du pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans (Mallet, 2014).

Elle stimule l'immunité : au niveau des macrophages elle induit la destruction de l'agent infectieux via la majoration de l'expression de cathélicidine (un peptide), elle active les lymphocytes B et T en régulant la synthèse de cytokines et d'immunoglobulines (Mallet, 2014).

Dans certains organes : sein, colon, prostate, la transformation locale en 1,25(OH)D3 joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire, l'angiogénèse, et l'apoptose (Mallet, 2014).

Un déficit en vitamine D est responsable de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte.

Un surdosage en vitamine D entraîne des signes digestifs, ostéo-articulaires, hydroélectriques et rénaux (Bioforma, 2007).

3 - La vitamine E

Le terme vitamine E est utilisé pour décrire 8 composés liposolubles : 4 tocophérols et 4 tocotriénols, désignées α -, β -, γ -, et δ - (Niki, 2015). La vitamine E

proprement dite est l'atocophérol, forme plasmatique prépondérante dont l'activité biologique est la plus importante (Biomnis : Vitamine E, 2013).

La vitamine E est essentiellement d'origine exogène, apportée par les céréales, les huiles (tournesol, maïs, olive, colza, arachide), ainsi que la margarine, les œufs et le lait. Sa biosynthèse se fait principalement dans le règne végétal et chez les champignons, mais pas chez les animaux (Biomnis : Vitamine E, 2013).

La vitamine E étant liposoluble, elle est absorbée au niveau de l'intestin grâce à des micelles, par diffusion passive ou transport actif. Elle passe ensuite dans la circulation sanguine et lymphatique, via les chylomicrons. La vitamine E est alors transportée vers le foie où elle est stockée, dégradée, ou distribuée aux différents tissus cibles (Sontag et al, 2002).

Elle est excrétée majoritairement par la voie fécale (Johnson, 2012).

La vitamine E est un antioxydant majeur des structures lipidiques : toutes les formes de vitamines E sont capables d'éliminer les radicaux peroxydes lipidiques, des radicaux libres qui endommagent les cellules et contribuent au développement de maladies et de cancers. Elle protège ainsi les membranes cellulaires des attaques radicalaires en piégeant les radicaux (Niki, 2015).

La vitamine E joue également un rôle dans l'immunité. Des études montrent qu'en cas de carence en vitamine E, de nombreux paramètres de la réponse immunitaire sont diminués tels que la production d'interleukine-2, l'activité des lymphocytes NK, la production d'anticorps, entraînant une augmentation du risque de maladies infectieuses ou tumorales (Moriguchi et al, 2000).

Enfin, la vitamine E pourrait jouer un rôle sur la cholestérolémie et notamment le cholestérol LDL, cependant les avis scientifiques divergent à ce sujet (Moriguchi et al, 2000).

Un déficit en vitamine E peut entraîner une ataxie, avec une faiblesse musculaire, des troubles neurologiques, des engourdissements et picotements, ainsi qu'une détérioration de la vision (Niki, 2015).

4 - La vitamine K

Le terme vitamine K désigne plusieurs composés similaires avec la même fonction physiologique et une structure commune. Dans l'alimentation on retrouve la

vitamine K1, principalement dans les légumes verts (choux, épinards), les légumineuses et certaines huiles végétales, et la vitamine K2, d'origine animale (Mladěnka et al, 2022) ou bactérienne par le microbiote intestinal. Vitamine liposoluble, elle est incorporée dans des micelles en présence de sels biliaires, et absorbée au niveau de l'iléon terminal (Walther et al, 2017). Elle rejoint la circulation sanguine via le système lymphatique, incorporée dans des lipoprotéines (chylomicrons) (Shearer et al, 2012).

La vitamine K est majoritairement présente dans le foie et les os.

Pour son élimination, elle subit une glucuroconjugaison au niveau du foie, et est ensuite éliminée dans les urines et les fèces (Shearer et al, 2012).

La vitamine K est connue pour jouer un rôle essentiel dans la coagulation. En effet, elle sert de cofacteur enzymatique à la gamma-carboxylase. Cette enzyme permet l'activation de plusieurs facteurs de la coagulation : II, VII, IX et X, des protéines C et S, et de protéines vitamines-K dépendantes extra-hépatiques : l'ostéocalcine notamment qui participe au renouvellement osseux par exemple (Lippi et al, 2011 ; Bottari, 2011).

Un déficit en vitamine K entraîne un risque hémorragique : tendance à l'ecchymose et hémorragie des muqueuses (Bottari, 2011).

5 - Les vitamines B

1. 1 - Vitamine B1

La vitamine B1 ou thiamine est une vitamine hydrosoluble, d'origine alimentaire chez l'homme. Elle est présente dans les végétaux : oléagineux, fruits crus, céréales complètes et chez les animaux (Quilliot et al, 2017). Il y a également une production endogène via les bactéries composant le microbiote intestinal.

Elle est présente dans de nombreux tissus, notamment dans le foie, le cerveau, le rein et le cœur, cependant elle est faiblement stockée, ce qui nécessite un apport alimentaire journalier (Leboulager, 1984).

L'absorption de la thiamine est intestinale (intestin grêle et duodénum) par un transport actif saturable. Dans les cellules cibles elle est transformée en pyrophosphate de thiamine (TPP), forme active et majoritaire de la vitamine B1 chez l'homme. Elle est majoritairement éliminée par voie rénale (Leboulager, 1984 ; Quilliot et al, 2017).

Le TPP, cofacteur enzymatique, intervient dans le métabolisme énergétique, glucidique, et dans le métabolisme de l'alcool. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du système nerveux, et est ainsi présenté comme "antinévritique" en régulant les flux de sodium et potassium dans la cellule nerveuse, et donc la dépolarisation membranaire (Quilliot et al, 2017 ; Metsu, 2023).

Un déficit en thiamine peut entraîner deux tableaux cliniques différents : la forme sèche avec une prédominance de signes neurologiques (syndrome de wernicke-korsakoff), et la forme humide, représentée par une atteinte cardiaque (Quilliot et al, 2017).

5. 2 - Vitamine B2

La vitamine B2 ou riboflavine est une vitamine hydrosoluble, principalement apportée par l'alimentation, dans les produits laitiers, les céréales, les viandes et les poissons gras, les œufs, ainsi que dans certains légumes (Powers, 2003 ; Metsu et al, 2023). Il y a également une faible production de riboflavine par les bactéries de notre microbiote intestinal (Powers, 2003).

La riboflavine est absorbée au niveau intestinal par un transport actif saturable, où elle est phosphorylée pour donner ses métabolites actifs (flavine mononucléotide - FMN, et flavine adénine dinucléotide - FAD). Ces coenzymes participent au métabolisme glucidique, protéique et dans les défenses anti-oxydantes en tant que coenzymes d'oxydoréduction et de transport d'électrons (Lakshmi, 1998 ; Bioforma, 2007).

L'excrétion de la riboflavine et de ses métabolites est urinaire (Bioforma, 2007).

Une carence en vitamine B2 est généralement associée à d'autres carences en vitamines et peut se traduire par une atteinte cutanéomuqueuse, un angor, une atteinte oculaire (conjonctivite), des lésions non spécifiques (Mosegaard et al, 2020).

6. 3 - Vitamine B3

La principale source de cette vitamine hydrosoluble est alimentaire : viande, poulet, poisson, légumes et céréales complètes (Metsu et al, 2023 ; Moreschi et al, 2009). Il existe également une synthèse endogène d'acide nicotinique dans le foie, à partir du tryptophane (Bioforma, 2007).

Les termes vitamine PP, niacine, et vitamine B3 regroupent en fait deux vitamines : l'acide nicotinique et la nicotinamide. Ces deux composants sont convertis en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), qui participent à la production d'énergie et à la synthèse et réparation de l'ADN (Metsu et al, 2023 ; Moreschi et al, 2009).

Un déficit en vitamine PP entraîne la pellagre, une maladie rare caractérisée par une atteinte cutanée, digestive et neurologique (HAS - Méthotrexate, 2016 ; Lykstad et al, 2023).

7. 4 - Vitamine B5

La vitamine B5 ou acide pantothénique est apportée par l'alimentation : abats, lait, avocats, champignons, brocolis, lentilles. Elle se répartit de façon ubiquitaire dans le corps humain (Metsu et al, 2023).

La vitamine B5 est le précurseur métabolique du coenzyme A, essentiel à la synthèse et au métabolisme des lipides, glucides et protéines, ainsi qu'à la synthèse de neurotransmetteurs et hormones. Elle participe également au développement des tissus conjonctifs, muqueuses et ongles (Metsu et al, 2023).

Un déficit en vitamine B5 (rare) se traduit par : fatigue, fourmillements, dermatite, alopecie, et insuffisance surrénalienne (Xu et al, 2020 ; Lykstad et al, 2023). Des études montrent qu'un déficit en vitamine B5 pourrait être en cause dans certaines pathologies neurodégénératives (Alzheimer, Huntington) (Xu et al, 2020).

8. 5 - Vitamine B6

La vitamine B6 ou pyridoxine est d'origine alimentaire : viande, poisson,

légumes, et céréales, où elle existe principalement sous forme de pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine (Vrolijk et al, 2017 ; Metsu et al, 2023).

Elle est absorbée de manière passive au niveau intestinal, pour être convertie au niveau du foie en phosphate de pyridoxal. Son excrétion est majoritairement urinaire (Vrolijk et al, 2017).

Ce sont les formes phosphorylées : le phosphate de pyridoxal et le phosphate de pyridoxamine qui sont les formes coenzymatiques essentielles aux métabolismes des acides aminés (transformation du tryptophane en vitamine B3, synthèse de neurotransmetteurs (Vrolijk et al, 2017)), des glucides et lipides.).

Un déficit en vitamine B6 augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de neuropathies : faiblesse, engourdissement, douleurs neuropathiques périphériques (Lykstad et al, 2023 ; Vrolijk et al, 2017).

9. 6 - Vitamine B8

Dans l'alimentation, elle est principalement retrouvée dans les viandes, le fromage, les œufs et l'avocat (Metsu et al, 2023).

La vitamine B8 ou biotine est indispensable au métabolisme protéique, glucidique et lipidique : elle est le coenzyme nécessaire à l'activité d'enzyme impliquée dans la synthèse d'acide gras, de la néoglucogenèse, de la synthèse d'acides aminés, dans le métabolisme du cholestérol et dans la production d'énergie, sous forme de carboxybiotine (Ranjan et al, 2022 ; Metsu et al, 2023).

Une carence peut provoquer des douleurs musculaires, des problèmes cardiaques, une anémie ainsi qu'une dépression (Lykstad et al, 2023).

5. 7 - Vifemine B9

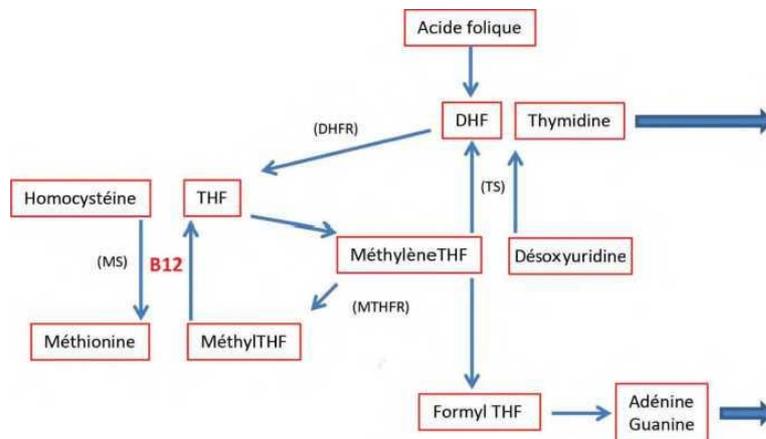
Le groupe de la vitamine B9 est le groupe des folates : acide folique, dihydrofolate et acide tétrahydrofolique, ces deux dernières étant les seules formes actives (Le Moel et al, 2007).

Dans l'alimentation, on trouve la vitamine B9 dans les légumineuses, les légumes à feuille, le foie, la levure de bière ainsi que les germes de blé (Metsu et al, 2023).

Liés aux protéines alimentaires sous forme de polyglutamates, les folates sont absorbés par les entérocytes au niveau du jéjunum, via un récepteur spécifique et un système de transport saturable. Ils rejoignent ensuite le sang et les cellules cibles pour être internalisés et réduits sous forme active.

Ils sont majoritairement stockés au niveau du foie, d'où ils peuvent être excrétés dans la bile puis réabsorbés (circulation entéro-hépatique). Ils sont également contenus dans la moelle osseuse, les épithéliums buccal, digestif, et vaginal (Le Moel et al, 2007 ; Guéant et al, 1993).

Ils sont éliminés par le rein, qui participe à la régulation du taux de folates (possibilité de réabsorption des folates au niveau du tubule proximal) (Le Moel et al, 2007).



Dans l'organisme, les folates sont des cofacteurs impliqués dans les réactions de transfert d'unités monocarbonées qui permettent la synthèse de nucléotides (ADN, ARN), d'acides aminés (méthionine) et le transfert de groupement méthyls. Leur métabolisme est intrinsèquement lié à celui de la vitamine B12 (Le Guyader et al, 2019).

Une carence en vitamine B9 peut entraîner :

ADN

- des conséquences hématopoïétiques, type anémies (reflet de la diminution de la synthèse d'ADN dans les tissus à renouvellement rapide),
- au cours de la grossesse cela engendre des anomalies de développement : petit poids, prématurité, croissance et défaut de fermeture du tube neural (spina bifida),

ADN
ARN

- une augmentation du risque cardiovasculaire (par hyperhomocystéinémie).

Figure 1 : Métabolisme des folates (Le Guyader et al, 2019).

THF = Tétrahydrofolate ; DHF = dihydrofolate ; ADN = Acide désoxyribonucléique ; ARN = Acide ribonucléique ; DHFR = dihydrofolate réductase ; MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

- Certains cancers (colorectaux, hémopathies malignes) sont associés à des faibles taux de folates dans l'organisme (Le Guyader et al, 2019).

La vitamine B12 est représentée par la famille des cobalamines : cyanocobalamines, hydroxocobalamine, méthylcobalamine. La vitamine B12 est retrouvée dans l'alimentation dans les protéines animales : abats et foie, poissons, œufs et produits laitiers (Metsu et al, 2023).

Pour être absorbée, elle est libérée des protéines du bol alimentaire par l'acidité et la pepsine gastrique, et se lie à l'haptocorrine dans l'estomac. Elle forme ensuite un complexe avec le facteur intrinsèque (sécrété par les cellules pariétales gastriques) qui est alors absorbé par les entérocytes au niveau de l'iléon (Metsu et al, 2023 ; Le Guyader et al, 2019). Elle circule dans le sang liés à la transcobalamine (TC II) et l'haptocorrine. Le complexe cobalamine/TC II est internalisé dans les cellules via un récepteur membranaire spécifique. La vitamine B12 est principalement stockée dans le foie, et présente comme la vitamine B9 un cycle entéro-hépatique. Elle est éliminée dans la bile, les urines et les fèces (Le Guyader et al, 2019).

La vitamine B12 est métabolisée en deux types de coenzymes : méthylcobalamine qui intervient dans la synthèse d'acides nucléiques (ADN, ARN), synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine, et en adénosyl-cobalamine qui permet la transformation du méthylmalonyl CoA en succinyl CoA. Elle est ainsi indispensable au développement du fœtus, ainsi qu'aux fonctions hématologiques, neurologiques, et osseuses (Selhub et al, 1992).

Une carence en vitamine B12 présente des conséquences hématopoïétiques avec une diminution de l'hématopoïèse et une anémie mégalo-blastique (anémie de Biermer) ainsi que des conséquences neurologiques et cutanées (glossite de Hunter) (Le Guyader et al, 2019).

6 - La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est apportée par l'alimentation, principalement par les fruits (agrumes, fraises, acérola) et les légumes (choux), ainsi que dans certains aliments d'origine animale comme la viande blanche (Metsu et al, 2023 ; Wilson, 2005 ; Anses - Vitamine C, 2024).

Après ingestion, elle est absorbée via un transporteur saturable au niveau de l'intestin grêle, puis est sous forme libre dans la circulation sanguine pour être distribuée de manière ubiquitaire. Elle est notamment retrouvée dans le foie, les corticosurrénales ainsi que l'hypophyse.

Elle est éliminée par le rein sous forme inchangée ou sous forme de métabolites (acide dihydroascorbique, acide oxalique, acide 2,3-dicétogulonique) (Bioforma, 2007).

Dans l'organisme, elle joue un rôle dans les réactions d'oxydoréduction : l'acide ascorbique joue le rôle de réducteur pour éliminer les radicaux libres produits par l'activité des cellules. Elle intervient également en tant qu'antioxydant en favorisant la régénération de la vitamine E pour prévenir la peroxydation lipidique. Par ailleurs, elle participe à la synthèse du collagène et des hormones stéroïdiennes, des

catécholamines. Enfin, elle est nécessaire à l'absorption du fer dans un état réduit au niveau de la muqueuse gastro-intestinale (Metsu et al, 2023).

Une carence en vitamine C partielle peut participer à l'apparition d'infections, d'allergies, de maladies cardiovasculaires ou encore de cancers. Une carence totale est responsable du scorbut (Wilson, 2005) avec asthénie (déficit en catécholamines) et signes cliniques liés à un déficit en collagène mature (matrice extracellulaire fragilisée avec cisaillement des capillaires et signes hémorragiques cutané-muqueux).

C) Les minéraux et oligo-éléments

Les minéraux regroupent les sels minéraux ou macro éléments, retrouvés en grande quantité dans l'organisme, ainsi que les oligoéléments ou éléments traces, retrouvés en très faible quantité (Vidal - Guide de l'alimentation équilibrée, 2008). Parmi les oligoéléments, nous en aborderons ici quatre qui font partie des oligo-éléments essentiels : le cuivre, le zinc, le fer et le sélénium, ainsi que 2 sels minéraux qui sont très régulièrement mentionnés au comptoir à l'officine : le calcium et le magnésium.

a - Le magnésium

Le magnésium est apporté à l'organisme par l'alimentation, il est notamment retrouvé dans les céréales complètes, les légumes, les légumineuses ainsi que dans les eaux minéralisées (Le Moel et al, 2007). C'est le second cation intracellulaire (Rayssiguier et al, 2000).

Il est majoritairement stocké dans les tissus mous, les os, et en très faible quantité dans le sang. Le magnésium est absorbé au niveau intestinal par un transport actif, son élimination est rénale (Rayssiguier et al, 2000).

Le magnésium est impliqué dans de nombreuses réactions enzymatiques et est cofacteur de nombreux processus biologiques : la plupart des voies métaboliques sont magnésodépendantes. Il est impliqué dans l'équilibre ionique des membranes cellulaires, la minéralisation osseuse, la relaxation musculaire et la neurotransmission (Rayssiguier et al, 2000).

Le métabolisme du magnésium est intrinsèquement lié à celui du calcium et du potassium : au niveau de l'absorption, de l'excrétion et de leurs effets métaboliques (Crosby et al, 2013).

Un déficit en magnésium peut entraîner différents symptômes : faiblesse musculaire, tremblements, crampes, paresthésie, apathie, dépression, délire, allongement de l'intervalle QT (augmentation du risque de tachycardie ventriculaire), et torsades de pointes (Crosby et al, 2013).

b - Le calcium

Le calcium est un cation divalent, apporté par l'alimentation dans les produits

laitiers, les légumineuses, ainsi que les eaux minéralisées (Vidal - Guide de l'alimentation équilibrée, 2008). Il est absorbé au niveau de l'intestin de façon passive et de façon active, sous le contrôle du calcitriol. Son élimination est urinaire. Il est majoritairement stocké dans les os et les dents, on en retrouve un faible pourcentage dans les tissus mous ainsi que dans le plasma.

L'homéostasie calcique est contrôlée par 3 processus : son absorption intestinale, le renouvellement osseux et sa réabsorption rénale, contrôlés par l'hormone parathyroïdienne : la PTH, et le calcitriol (1,25-OH-D3). Le métabolisme du calcium est intrinsèquement lié à celui du magnésium et du phosphate (Tinawi, 2021).

Il est indispensable à de nombreuses fonctions biologiques : minéralisation du squelette, conduction neuronale, contraction musculaire et coagulation sanguine (Tinawi, 2021).

Une hypocalcémie peut se manifester chez les patients par une faiblesse musculaire, une fatigue, une confusion, une dépression et une perte de mémoire, elle peut mener à des paresthésies et des allongements de l'intervalle QT (Tinawi, 2021).

c - Le cuivre

Le cuivre est apporté par l'alimentation via les abats, les fruits de mer, les noix et les graines, les légumineuses ainsi que les produits céréaliers complets. Il est absorbé au niveau du duodénum. Il est ensuite transporté au niveau du foie où il sera excrété avec les acides biliaires (excrétion biliaire) (Olivares et al, 1996).

Le cuivre est un élément essentiel pour de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs, dans la formation de tissu conjonctif ou pour le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

Un excès ou une carence en cuivre est rapidement dangereux pour l'organisme (Olivares et al, 1996).

Un déficit en cuivre va se traduire par des symptômes neurologiques, on peut également observer des signes d'anémie, de leucopénie et thrombopénie (le déficit est généralement associé à d'autres carences telles qu'en vitamine B12) (Trocello et al, 2010).

d - Le zinc

Le zinc est retrouvé dans les aliments tels que les fruits de mer, la viande rouge, le fromage, le chocolat. Il est absorbé au niveau intestinal et se répartit de manière ubiquitaire dans l'organisme.

Le zinc est principalement éliminé par voie biliaire, mais la plupart est réabsorbé, c'est un des processus important de la régulation du taux de zinc dans l'organisme (Roohani et al, 2013).

Cet élément joue un rôle dans la régulation de l'expression des cytokines et de l'inflammation, ainsi que dans la régulation des enzymes antioxydantes pour lutter contre le stress oxydatif. Il participe également au métabolisme glucidique et lipidique (Olechnowicz et al, 2018).

Des études ont montré qu'un déficit en zinc peut être lié à l'obésité, l'apparition de diabète de type 2, une augmentation de l'état inflammatoire et du stress oxydatif (Olechnowicz et al, 2018).

e - Le sélénium

Le sélénium est apporté par l'alimentation dans les viandes, les poissons, les fruits de mer, les œufs et les oléagineux, ainsi que les plantes. Le sélénium peut être retrouvé sous forme inorganique : sélénite et sélénate, ou sous forme organique : couplé à des acides aminés (Metsu et al, 2023).

L'absorption du sélénium se fait au niveau du duodénum et de l'intestin grêle, et est indépendante du statut en sélénium du consommateur. Dans la circulation sanguine, il se lie au glutathion, et est métabolisé par le foie en différentes sélénoprotéines. Le sélénium est éliminé de l'organisme par deux mécanismes différents : dans l'air expiré, en composé volatil formé par méthylation, ainsi que dans les urines (Minich, 2022).

Dans l'organisme le sélénium joue un rôle important puisqu'il est le composant de la sélénocystéine, qui entre dans la composition des sélénoprotéines dont les fonctions sont variées : fonction anti-oxydante et maintient de l'homéostasie cellulaire, synthèse des hormones thyroïdiennes. Elles sont ainsi impliquées dans de nombreux processus biologiques tels que la transduction de signaux, la prolifération cellulaire, et le système immunitaire (Metsu et al, 2023 ; Minich, 2022).

Une carence en sélénium peut entraîner une diminution de l'appétit, un retard de croissance, une diminution de la masse musculaire, et affecter également la fonction thyroïdienne, le système immunitaire et le système cardiovasculaire (Minich, 2022).

f - Le fer

Le fer est principalement d'origine alimentaire, contenu dans les viandes, les produits de la mer, les noix, les céréales et les légumineuses (Vaulont, 2017).

Il existe sous forme libre = forme non héminique et sous forme liée à l'hème = forme héminique (Vaulont, 2017).

Sous forme non-héminique, le fer est converti en fer ferrique Fe^{3+} grâce à l'acidité gastrique, puis il est réduit en fer ferreux Fe^{2+} par la ferroséductase dcytb (duodéal cytochrom b réductase) présente sur la bordure en brosse des entérocytes de la lumière intestinale. Sous forme héminique, il est directement pris en charge par un transporteur spécifique présent sur la paroi des entérocytes (Le Gall et al, 2005). Dans les entérocytes, le fer est soit stocké dans la ferritine, soit excrété via un transporteur spécifique : la ferroportine, pour rejoindre la circulation sanguine où il se lie à la transferrine [81]. Il existe également un système de recyclage du fer via les

macrophages : ceux-ci phagocytent les globules rouges sénescents et relarguent le fer contenu via la ferroportine, qui est pris en charge par la transferrine plasmatique (Vaulont, 2017 ; Le Gall et al, 2005).

Dans la circulation sanguine, le fer est transporté par la transferrine. Il rejoint les cellules cibles par fixation de la transferrine sur son récepteur membranaire, exprimé notamment sur les cellules de la lignée érythrocytaire (globules rouges), lymphocytes, et cellules malignes. Le fer capté par les cellules est soit stocké dans la ferritine cytosolique, soit utilisé, notamment par les mitochondries (Le Gall et al, 2005).

Il est l'un des plus importants oligo-éléments de par ses nombreuses fonctions dans l'organisme : métabolisme cellulaire, production d'énergie, synthèse d'ADN, ainsi que transport de l'oxygène (Vaulont, 2017).

Une carence en fer entraîne une anémie : pâleur, faiblesse et asthénie et douleurs thoraciques, pouvant aller jusqu'à une insuffisance cardiaque. Elle peut aussi être responsable de la maladie des jambes sans repos (Le Gall et al, 2005).

II - Interactions par classes thérapeutiques

La complexité des interactions entre les médicaments et les micronutriments représente un enjeu majeur en pharmacie clinique. Comprendre ces interactions est crucial pour optimiser les traitements, prévenir les carences ou excès en vitamines et minéraux, et garantir la sécurité et l'efficacité des thérapies. Ce chapitre nous permet d'explorer les différents mécanismes d'interactions.

Les médicaments abordés dans cette partie appartiennent à des classes thérapeutiques variées, reflétant la diversité des prescriptions en pratique à l'officine. Des antibiotiques aux traitements neurologiques en passant par les médicaments métaboliques, chaque classe présente des interactions spécifiques avec les micronutriments. Ces médicaments sont choisis pour leur fréquence de prescription et leur impact potentiel sur la nutrition des patients.

Ce travail s'inscrit dans le prolongement de l'article scientifique rédigé avec Anne Galinier et Sylvie Caspar-Bauguil intitulé "Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments" (cf Annexe 2, (Girard et al, 2022)). Inspiré par cet article, ce chapitre approfondit les mécanismes d'interactions, offrant une analyse détaillée et spécifique de l'impact des médicaments sur les micronutriments, que nous abordons en traitant les médicaments par classes thérapeutiques.

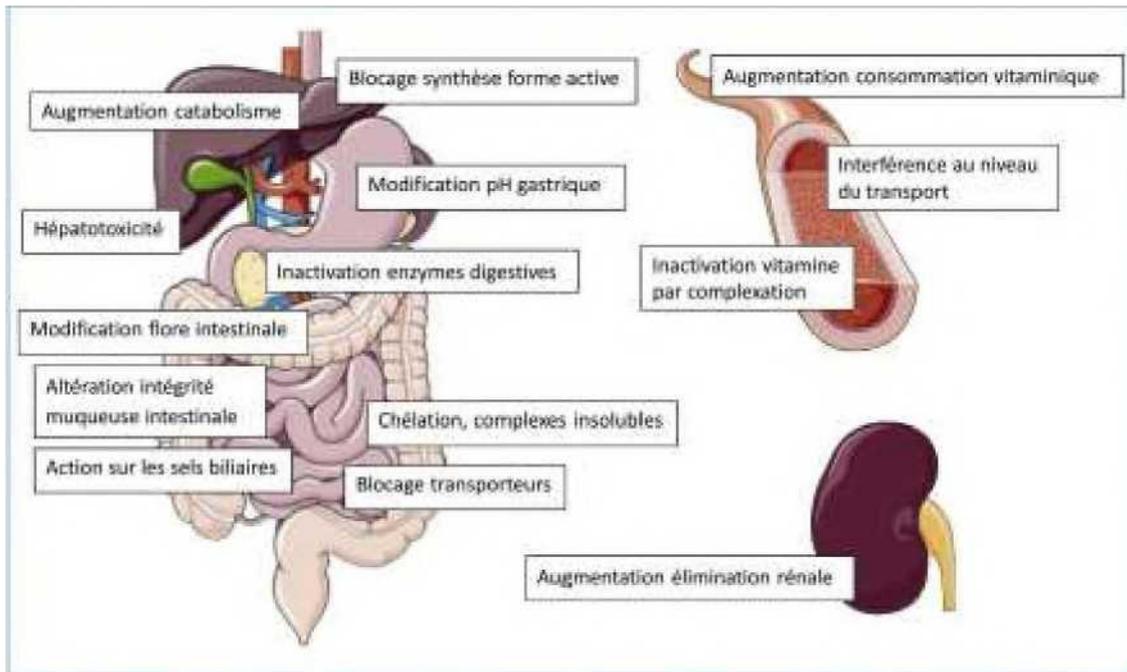


Figure 2 : Différents niveaux d'interaction des médicaments sur le métabolisme des micronutriments (Girard et al, 2022) (cf Annexe 2).

A) Infectiologie - Parasitologie

AJiLAoiibiQiiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui ont pour effet d'inhiber ou de tuer des bactéries de façon ciblée (Vidal - Qu'est ce qu'un antibiotique ?, 2009). Certains antibiotiques à spectre large peuvent également perturber et/ou dégrader la flore intestinale. On trouve parmi eux : l'amoxicilline, les tétracyclines, le triméthoprime, la rifampicine, les quinolones, l'éthambutol, les céphalosporines de 3ème génération ainsi que le chloramphénicol (Kim et al, 2017 ; Gleckman et al, 1981).

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la synthèse endogène de nombreuses vitamines comme la vitamine K produite sous forme de vitamine K2 (Walther et al, 2017).

Les antibiotiques à large spectre vont ainsi diminuer la production endogène de vitamine K, diminuer les taux circulants de vitamine K et contribuer à un risque hémorragique (augmentation de l'effet anticoagulant) (Walther et al, 2017).

La flore intestinale participe également à la biodisponibilité d'autres vitamines : B2, B3, B6, B8, B9 et B12, celles-ci sont majoritairement apportées par l'alimentation, mais il existe une synthèse minoritaire endogène via le microbiote intestinal (Bioforma, 2007 ; Cuvelier, 2007).

Ainsi, en altérant le microbiote, les antibiotiques peuvent entraîner une diminution des taux de ces vitamines dans l'organisme.

Les sulfamides inhibent une enzyme, la dihydroptéroate synthétase, qui permet la synthèse bactérienne de la vitamine B9 à partir d'un précurseur (le 7,8-

dihydroptéroate) . Cette inhibition est majorée lors de l'association d'un sulfamide au triméthoprime (dégradation du microbiote intestinal), lors de la prise du Bactrim® (Gleckman et al, 1981 ; Camara, 2011 ; Peterschmitt et al, 1993).

Certains antibiotiques, de part leurs structures, forment des complexes insolubles, organométalliques, non ioniques, dans le tractus gastro-intestinal avec les oligoéléments. Ces complexes ne peuvent alors pas être absorbés au niveau de la muqueuse intestinale.

En effet, on observe une chélation de ces oligoéléments par des molécules contenant des atomes nucléophiles (O,N et S) de cations divalents (Walden et al, 2021).

Ainsi les antibiotiques de la famille des tétracyclines et des quinolones sont des agents chélateurs du fer, du calcium, du magnésium et du zinc. Il est recommandé de prendre les molécules à distance de plus de deux heures l'une de l'autre (ANSM. Thésaurus référentiel national des interactions médicamenteuses, 2020).

L'éthambutol interagit avec le zinc via deux mécanismes : il peut former des complexes insolubles dans la lumière gastro-intestinale, empêchant leurs absorptions respectives, ainsi qu'augmenter l'excrétion rénale du zinc. Ainsi la prise d'éthambutol peut entraîner une déficience en zinc, et la supplémentation en zinc peut être recommandée (Prescott et al, 2018).

A) .2 ifa m p Ld n e et iso n i azide

La rifampicine et l'isoniazide sont des antituberculeux hépatotoxiques, présentant une hépatotoxicité respectivement tardive et précoce (Ben Amar et al, 2015).

La toxicité de ces médicaments est liée à leurs biotransformations en métabolites réactifs toxiques par le foie (via les cytochromes P450 notamment).

L'atteinte hépatique des antituberculeux peut être aiguë ou chronique (Tostmann et al, 2008).

La métabolisation de l'isoniazide par le foie entraîne la création de deux métabolites : l'acide nicotinique et l'acétyl-hydrazine. L'atteinte hépatique causée par cette molécule est majoritairement cytolytique [25].

La rifampicine est un puissant inducteur de cytochromes. En utilisation seule, elle est peu cytotoxique, mais son association à l'isoniazide entraîne la formation de métabolites réactifs et instables d'isoniazide (hydrazines). Il potentialise ainsi la toxicité hépatique de cette molécule (Bouchentouf et al, 2011 ; Tostmann et al, 2008).

L'hépatotoxicité causée par ces antituberculeux entraîne une diminution des fonctions hépatiques, y compris une diminution des activités de synthèse (Bouchentouf et al, 2011).

L'acide nicotinique, un des métabolites de l'isoniazide, présente une analogie structurale avec la vitamine B3 (niacine), ce qui peut engendrer une compétition pour le transport ou l'action de la vitamine B3 sur ses cibles [47]. Une autre hypothèse

concernant l'interaction de l'isoniazide sur la vitamine B3 part du fait que la synthèse de la vitamine B3 hépatique à partir du tryptophane alimentaire emprunte la voie de la "kynurénine", qui permet sa conversion en niacine. L'hépatotoxicité de l'isoniazide pourrait ainsi entraîner une diminution des concentrations de vitamine B3 [47,76]. Les patients acétyleurs lents de l'isoniazide ont plus de risque de développer une hépatotoxicité et de présenter une carence en vitamine B3 [47].

La vitamine D doit être hydrolysée par le foie en 25-OH, via les cytochromes CYP27A1 et B1 pour devenir active [87], La toxicité hépatique de l'isoniazide seul, ou en association à la rifampicine peut ainsi entraîner une diminution de l'hydroxylation de la vitamine D, diminuant alors les taux de vitamine D active (Bouchentouf et al, 2011 ,87).

Le catabolisme de la vitamine D est réalisé par un autre cytochrome hépatique (CYP24A1). La rifampicine étant un puissant inducteur des cytochromes, il favorise également le catabolisme de la vitamine D [106].

De par son hépatotoxicité, la prise d'isoniazide au long cours entraîne également une diminution de la synthèse hépatique des lipoprotéines tel que les VLDL, et ainsi une diminution des taux circulants de vitamine E [45].

L'isoniazide peut entraîner également l'inactivation de la vitamine B6. La vitamine B6 est présente sous 3 formes : la pyridoxine, le pyridoxal, et la pyridoxamine, dont deux formes actives phosphorylées : le phosphate de pyridoxal et le phosphate de pyridoxamine [150]. L'isoniazide est une hydrazine de l'acide isonicotinique qui peut se combiner au pyridoxal phosphate pour donner une hydrazone : la pyridoxal-isonicotinic hydrazone (PIH), inactive. La supplémentation en vitamine B6 s'avère donc nécessaire [27],

A) 3. Pyriméthamine et triméthoprime

La pyriméthamine est un antiprotozoaire utilisé dans le traitement de la toxoplasmose grave [5].

La pyriméthamine bloque la dihydrofolate réductase qui transforme le dihydrofolate en tétrahydrofolate, actif. On observe ainsi une diminution des taux circulants de la forme active de la vitamine B9. Il faut dans ce cas surveiller les troubles hématologiques (diminution de la synthèse ADN, majoritairement dans les tissus à renouvellement rapide) [83].

Le triméthoprime seul est un antibiotique utilisé notamment dans le traitement des cystites aiguës non compliquées chez la femme et l'adolescente [4].

Le triméthoprime inhibe la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate, et permet ainsi de bloquer la synthèse des bases ADN, ARN et de protéine chez la bactérie. Étant assez spécifique de la DHFR bactérienne, il n'entraîne pas une grosse carence en acide tétrahydrofolique quand il est utilisé seul [54].

Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS), enzyme qui permet la formation d'un précurseur des folates chez les bactéries, le 7,8-dihydroptéroate, et prédisposent alors à des carences en vitamine B9 [107].

La combinaison d'un sulfamide (le sulfaméthoxazole) et du triméthoprime (Bactrim®) majore ainsi la diminution des taux circulants de vitamine B9 active [118].

L'association de triméthoprime et de pyriméthamine entraîne un déficit en acide folique, causé par l'association de deux molécules inhibitrices de la DHFR.

La supplémentation en acide folique ou folinique est recommandée durant un traitement sous l'un de ces médicaments (les cellules bactériennes y sont imperméables, elles génèrent elles-mêmes la synthèse de folates) [118].

B) Anti-inflammatoires et immunomodulateurs

8) 1 ■ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires [42].

Ils agissent par inhibition des cyclo-oxygénases (Cox) 1 et 2, entraînant une diminution de la synthèse des prostaglandines [149].

Or, les prostaglandines produites par les enzymes Cox 1 sont indispensables pour la protection du tube digestif contre l'acidité gastrique. En inhibant les Cox 1, les anti-inflammatoires augmentent ainsi la sensibilité de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle à l'acidité, entraînant une inflammation des muqueuses, ainsi que des possibles lésions hémorragiques et ulcérations [15].

Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) n'étant quasiment pas stockées dans l'organisme, doivent être apportées quotidiennement par l'alimentation. Ainsi, une altération de l'intégrité des muqueuses intestinales causées par la prise au long cours d'anti-inflammatoires, diminue la capacité d'absorption des micronutriments et s'accompagne d'une diminution des taux circulants des vitamines B (B9 et B12 majoritairement) et de la vitamine C [73].

Les vitamines liposolubles sont moins impactées car elles sont stockées dans l'organisme, donc une diminution de l'absorption n'aura pas de conséquences significatives directes sur leurs taux circulants [15].

L'inflammation de la muqueuse gastrique provoque une diminution de la production de la synthèse du facteur intrinsèque par les cellules gastriques [73]. Or la vitamine B12 doit se lier au facteur intrinsèque pour être absorbée sous forme de complexe. Ainsi, en absence de facteur intrinsèque l'absorption de la vitamine B12 est diminuée, et celle-ci, non liée au facteur intrinsèque est catabolisée par les bactéries de la flore intestinale [73].

Donc deux mécanismes diminuent l'absorption de la B12 par les AINS au long cours : altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale et diminution de la synthèse du facteur intrinsèque.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent également causer des hépatopathies aiguës ou chroniques. Même si le mécanisme de leur hépatotoxicité n'est pas très bien connu, ils peuvent être responsables d'une altération de la synthèse des protéines hépatiques [23].

Le fer est apporté d'une part par l'alimentation, via son absorption intestinale, et d'autre part via le recyclage du fer hémique par les macrophages. Ces deux mécanismes sont sous le contrôle d'un petit peptide, l'hepcidine, synthétisée et sécrétée par le foie, hyposidérémiant.

Le transport du fer vers la moelle osseuse (où il est incorporé dans les globules rouges) se fait grâce à la transferrine, une protéine également synthétisée par le foie [16].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en altérant les fonctions de synthèse du foie, entraînent une diminution de la synthèse de transferrine et d'hepcidine [23].

Sans hepcidine, l'absorption du fer et son recyclage sont augmentés, et avec une baisse de synthèse de transferrine, il y a apparition de fer non liée à la transferrine.

8) 2. Aspirine

L'aspirine a des propriétés pharmacocinétiques différentes des autres AINS. En effet, après absorption au niveau de la muqueuse de l'estomac et du duodénum, l'aspirine ne présente pas de cycle entéro-hépatique, à la différence des autres anti-inflammatoires. Elle a ainsi peu de contact direct avec la muqueuse intestinale, causant moins d'acidité intestinale que les autres anti-inflammatoires [15].

Des études dans lesquelles la vitamine C a été co-administrée avec l'acide acétylsalicylique ont montré une diminution des concentrations plasmatiques, urinaires et leucocytaires de la vitamine C. Deux mécanismes ont été mis en cause : un défaut d'absorption de la vitamine C, avec une augmentation de sa concentration fécale, ainsi qu'un mécanisme d'antagonisme des récepteurs leucocytaires de la vitamine C par l'acide acétylsalicylique [120].

8) 3. Coxibs

La famille des Coxibs (celecoxib) présente des AINS spécifiques de la cyclo-oxygénase 2 et sont connus pour avoir une bonne tolérance digestive [15]. Ils auraient ainsi moins d'impact que les autres anti-inflammatoires sur l'absorption des vitamines hydrosolubles.

8) 4. Sulfasalazine

La sulfasalazine est un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [6].

La sulfasalazine diminue les taux circulants de vitamine B9 active [83] en agissant à deux niveaux. Elle diminue l'absorption gastro-intestinale de l'acide folique et agit également comme un inhibiteur de la dihydrofolate réductase. Elle diminue donc la formation d'acide tétrahydrofolique, la forme active de la vitamine B9.

Les corticoïdes interagissent avec le métabolisme du calcium à différents niveaux : de part la stimulation des récepteurs aux minéralocorticoïdes, ils augmentent notamment l'excrétion du calcium (calciurie), induisant une hypocalcémie. Ils sont également responsables d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium [9,48].

Leurs effets s'opposent à ceux de la vitamine D qui favorise une augmentation des taux circulants de calcium : absorption intestinale, transport, et libération du calcium contenu dans les os [87,70].

Ils peuvent également majorer l'excrétion rénale de la vitamine C [109].

B) 6. D-pénicillamine

La D-pénicillamine est indiquée en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde en raison de ses effets immunomodulateurs, après échec du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

C'est aussi un thioréducteur pouvant être utilisé comme chélateur de plusieurs métaux tels que le cuivre et le zinc lors d'intoxication [154] ce qui peut entraîner une augmentation de l'excrétion de ces oligoéléments. N'étant pas spécifique, elle peut également induire une diminution des taux circulants d'autres oligoéléments [32].

Elle peut induire une carence en vitamine B6 en réagissant avec le phosphate de pyridoxal ou en inhibant sa synthèse. Le groupement amino-acide de la D-penicillamine pourrait se complexer avec le pyridoxal-5-phosphate et former un groupement thiazolidine, rendant indisponible la vitamine B6 active [131].

La carence induite n'est pas accompagnée de signes cliniques, et ne justifierait donc pas la nécessité d'une supplémentation en vitamine B6 [119].

C) Diurétiques - IEC - anihypertenseurs

C) 1. Diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments qui augmentent la natriurèse en inhibant la réabsorption tubulaire rénale du sodium. Ils sont principalement prescrits en cas de maladies oedémateuses ou d'hypertension artérielle [110].

Les vitamines hydrosolubles, en particulier du groupe B, ont leur excrétion urinaire augmentée lors de la prise de diurétiques au long cours, entraînant une diminution de leur taux circulants et de possibles carences [159].

Les diurétiques interfèrent avec le magnésium au niveau de son élimination. En effet, les diurétiques de l'anse agissent sur le co-transporteur NaK_2Cl , qui est responsable de la réabsorption de sodium, potassium et chlorure. Ils diminuent ainsi les efflux d'ions et modifient le gradient transépithélial. C'est la réabsorption de sodium et d'eau qui permet la création du gradient transépithélial, qui favorise la réabsorption du magnésium en paracellulaire. Ainsi, les diurétiques vont augmenter l'excrétion de magnésium, et diminuer les taux de magnésium dans l'organisme [116].

Les diurétiques thiazidiques augmentent également l'excrétion de magnésium, en

augmentant la diurèse et l'excrétion d'autres nutriments (sodium, chlorures, potassium) [116].

Le calcium subit deux réabsorptions au niveau du rein, une réabsorption passive au niveau du tubule proximal, corrélée à la réabsorption du sodium, et une réabsorption active stimulée par la PTH [57].

Les diurétiques de l'anse (furosémide), en diminuant la réabsorption de sodium et de chlorures, diminuent la différence de potentiel transépithélial, et diminuent ainsi la réabsorption de calcium. Ils augmentent donc la calciurie, et diminuent les taux de calcium dans l'organisme [57].

Les diurétiques thiazidiques vont eux diminuer la réabsorption de NaCl au niveau du tubule distal du rein, et par un mécanisme qui n'est pas encore bien connu, ils diminuent la calciurie. Ainsi, les diurétiques thiazidiques augmentent les taux de calcium dans l'organisme [57],

Les diurétiques de l'anse augmentent l'excrétion urinaire du zinc [155].

C)2, IEC/ARA II

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARAII) sont utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque congestive [28].

Des études ont montré que les patients sous l'un de ces traitements présentent une diminution significative des taux plasmatiques de zinc, une augmentation de la zincurie par une augmentation de l'excrétion rénale de zinc [109], ainsi qu'une déplétion intraérythrocytaire en zinc. Le blocage de l'angiotensine II, ou l'inhibition de sa formation, augmente la zincurie [120].

De plus, le captopril (IEC) possède un groupement SH qui peut se lier au zinc. Cette chélation entraîne également une augmentation de l'excrétion urinaire du zinc [120].

Ç) 3, Méthylidopa

La méthylidopa est un antihypertenseur central, elle agit via une stimulation des récepteurs alpha-2-adrénergiques centraux [142].

Il y a une diminution de l'absorption digestive du fer et de la méthylidopa, lors de leur prise simultanée, en raison de la formation d'un complexe insoluble entre ces deux éléments. Il est ainsi recommandé de prendre les sels de fer à distance de la prise de méthylidopa dans le traitement de l'hypertension, plus de 2h dans l'idéal [11],

C) 4. Hydralazine

L'hydralazine est un vasodilatateur direct utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Comme dans la structure de l'isoniazide, on retrouve une hydrazine dans la structure de l'hydralazine (1-hydrazinophthalazine). Celle-ci est capable de se

complexer au pyridoxal-5-phosphate (une des formes actives de la vitamine B6) pour former une hydrazone. Le pyridoxal phosphate ainsi lié à l'hydralazine ne peut plus jouer son rôle de coenzyme, son activité est inhibée. La formation de cette hydrazone peut induire des neuropathies périphériques [68].

C) 5. Digoxine

La digoxine augmente la clairance rénale de magnésium et diminue sa réabsorption tubulaire entraînant des concentrations sanguines abaissées [35].

D) Métabolisme, Diabète

D) 1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont prescrits dans la prise en charge de l'ostéoporose et de la maladie de Paget, afin de réduire le risque de fracture. Ce sont des molécules contenant des atomes d'oxygène nucléophiles qui peuvent former des complexes insolubles non absorbables par la muqueuse intestinale avec certains oligo-éléments. On observe ainsi une diminution à la fois de l'absorption des bisphosphonates et des oligo-éléments impliqués [154,96].

Par exemple, l'apport de calcium par supplémentation ou ingestion de produits laitiers en présence de bisphosphonates, entraîne une chélation des deux, empêchant leurs absorptions respectives par la muqueuse intestinale [96].

Bisphosphonate

Bisphosphonate-Ca chélation

Figure 3 : *Mécanisme de chélation des bisphosphonates avec le calcium [96],*

Le même phénomène de chélation est observé avec le fer, le magnésium et le zinc [61,96,21], Il est recommandé de respecter quelques heures entre l'administration de bisphosphonates et la supplémentation de calcium, magnésium, fer ou de zinc [109].

D) 2, Colchicine

La colchicine, indiquée dans le traitement et la prévention des crises de goutte, diminue l'absorption de la vitamine B12, par un mécanisme d'altération de la fonction de la muqueuse iléale (lieu de l'absorption de la vitamine B12). Il est recommandé de supplémenter en vitamine B12 les patients sous traitement chronique [109].

D) 3. Allopurinol

L'allopurinol, indiqué dans le traitement des hyperuricémies, peut entraîner une

diminution des taux plasmatiques de fer en augmentant son stockage dans le foie, pouvant conduire à une hépatotoxicité cellulaire. Il est recommandé d'éviter la supplémentation en fer lors d'un traitement par allopurinol [109].

D) 4. Metformine

La metformine est un biguanide normoglycémiant, qui peut induire une altération des réactions calcium dépendantes au niveau de la membrane des entérocytes iléaux et empêcher la fixation et l'endocytose du complexe « facteur intrinsèque-vitamine B12 » sur son récepteur spécifique [60]. On observe ainsi une diminution des taux circulants de vitamine B12.

Il n'y a actuellement pas de nécessité de supplémenter des patients sous metformine en calcium ou en vitamine B12 pour prévenir une carence, cependant un suivi des taux de vitamine B12 est recommandé. Les régimes végétariens et végétaliens augmentent davantage le risque de carence en cobalamine chez les patients sous metformine [134]. Il a été également observé une diminution significative des taux sériques d'acide folique lors d'administration de courte ou de longue durée de metformine [60].

La vitamine B12 sert de cofacteur à la méthyltransférase, une enzyme participant à la formation d'acide tétrahydrofolique [83]. Comme la metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B12, donc une diminution des taux sériques de vitamine B12, ce médicament peut conduire ainsi à une diminution de la formation d'acide tétrahydrofolique et de ses taux sériques.

D) 5. Statines

Les statines, hypocholestérolémiantes, inhibent l'HMG-CoA réductase impliquée dans la synthèse du cholestérol [58].

Comme vu précédemment, la synthèse endogène de la vitamine D se fait à partir du cholestérol. Ainsi, en inhibant la formation de cholestérol, les statines inhibent la synthèse endogène de vitamine D.

D) 6. Cholestyramine

La cholestyramine, hypocholestérolémiante, fixe les acides biliaires dans le tractus digestif en formant un complexe insoluble, inhibant leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination. Les acides biliaires étant essentiels pour l'assimilation des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles, leur élimination sous cholestyramine entraîne une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles [109].

L'acide folique et la vitamine B12 subissent un cycle entéro-hépatique pour être réabsorbées au niveau de l'intestin [84,93,83].

La cholestyramine, en complexant les acides biliaires dans l'intestin, peut également limiter la réabsorption intestinale de ces deux vitamines et entraîner une diminution de leurs taux sériques.

Il est recommandé, pour les patients nécessitant une supplémentation en acide folique, de décaler la prise d'acide folique 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la prise de

cholestyramine [34].

D) 7. Anl7aGjdes

Les anti-acides désignent les médicaments utilisés pour le traitement des reflux gastro-oesophagiens et des ulcères gastro-intestinaux, induisant une hypochlorhydrie. On retrouve notamment dans ce groupe les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2 (cimétidine, famotidine).

La cimétidine (anti-H2) inhibe l'acidité gastrique, la sécrétion de pepsine et possiblement la sécrétion du facteur intrinsèque. Elle a ainsi des effets dose dépendants sur la vitamine B12 [56].

La forme active de la vitamine C est l'acide ascorbique. Dans l'estomac, à pH acide, l'acide ascorbique est oxydé en acide déhydroascorbique afin d'être absorbé par les entérocytes via un transporteur actif sodium dépendant, saturable. Il est ensuite réduit en acide ascorbique dans la cellule intestinale [19].

L'augmentation du pH gastrique par les anti-acides (IPP et anti-H2) entraîne la transformation de l'acide déhydroascorbique en acide 2,3-dicétogulonique, forme qui ne peut pas être absorbée [91].

La prise d'IPP associée à une infection à *helicobacter pylori* a un effet synergique sur la déplétion en vitamine C par une alcalinisation encore plus importante du milieu gastrique [14].

Le fer alimentaire existe sous forme de fer ferreux, Fe^{2+} , d'origine animale, et de fer ferrique Fe^{3+} , d'origine végétale. L'absorption du fer se fait au niveau des entérocytes. Elle nécessite sa réduction à l'état ferreux, grâce à l'acidité gastrique, et à une ferro-réductase : la dcytb (duodéal cytochrom b réductase) présente au niveau de la bordure en brosse des entérocytes [81].

La prise d'IPP ou d'anti-H2 induit une augmentation du pH gastrique, qui peut ainsi réduire l'absorption du fer [120].

Cependant il n'a pas été démontré de relation de causalité entre un traitement par IPP et une carence martiale, même si des carences martiales chez des patients traités par IPP ont été observées, avec une amélioration de l'efficacité du traitement oral substitutif en fer à l'arrêt du traitement [126].

E) 8. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont des médicaments utilisés pour réduire la sécrétion d'acide gastrique, indiqués dans le traitement du reflux

gastro-oesophagien et de l'ulcère gastro-duodéal. En bloquant la pompe à proton, ils diminuent la sortie de proton et l'acidité gastrique [39].

Les IPP peuvent induire une carence en vitamine B1 (thiamine) via deux mécanismes : blocage de son transporteur et augmentation du pH gastrique.

L'absorption de la thiamine se fait au niveau intestinal grâce à un transport actif lié aux pompes à proton, or celle-ci est bloquée par les IPP. De par leur mécanisme d'action, ils diminuent le fonctionnement du transport actif de la thiamine et donc son absorption [29].

La thiaminase est une enzyme de dégradation de la thiamine contenue dans de nombreux aliments (plantes, poissons crus). La thiamine alimentaire est protégée de cette enzyme de dégradation grâce au pH gastrique acide. La prise d'IPP augmente le pH (diminution de l'acidité) et favorise ainsi le catabolisme de la thiamine alimentaire [29,65].

La vitamine B12 alimentaire doit être dissociée des aliments par l'acidité gastrique et les pepsines, pour se lier à l'haptocorine dans le pH acide de l'estomac. Elle est libérée de l'haptocorine par des enzymes protéolytiques dans le pH alcalin du petit intestin, et elle se lie ensuite au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales gastriques. Le complexe vitamine B12 - FI est ensuite absorbé en se liant à ses récepteurs spécifiques calcium dépendant sur la bordure en brosse des entérocytes de l'iléon [93,83].

L'augmentation du pH gastrique, induite par les IPP limite la libération de la vitamine B12 alimentaire et diminue ainsi son absorption. Des études ont montré une diminution significative et dose dépendante de l'absorption de la vitamine B12 alimentaire par les IPP [26,120].

Une diminution des taux de vitamine B12, peut également induire une diminution des taux de tétrahydrofolates [83].

Lors d'une infection par *Helicobacter pylori* (HP), l'inflammation causée au niveau des cellules pariétales diminue la sécrétion de facteur intrinsèque. L'association d'un traitement par IPP à une infection par HP peut ainsi induire une diminution significative des taux de vitamine B12 sériques [14].

Enfin, il existe un polymorphisme génétique inhibant le CYP450 2C19, cytochrome impliqué dans le métabolisme des IPPs, augmentant davantage le risque de déficit en vitamine B12 [46].

Une des étapes fondamentales pour l'absorption du calcium, est son ionisation à partir des sels de calcium insolubles ingérés. Or, la diminution de l'acidité intestinale (hypochlorhydrie) peut réduire cette ionisation, entraînant une diminution des taux de calcium ionisés plasmatiques. Ces faibles taux de calcium participent ainsi à une diminution de la densité osseuse, et une augmentation du risque de fracture, via l'élévation de la PTH qui augmente la résorption osseuse [158].

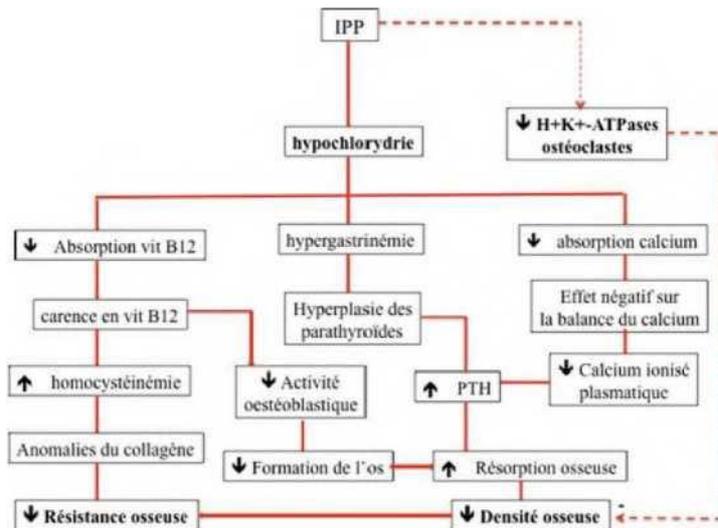


Figure 4 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. PTH : parathormone. [158].

Les IPPs peuvent également entraîner une hypomagnésémie. En diminuant la concentration locale de protons, les IPP provoquent une altération des canaux TRPM6/7, nécessaire à l'absorption entérocytaire active du magnésium, l'absorption passive n'est pas altérée [103].

L'activation de la vitamine D nécessite deux hydroxylations, respectivement dans le foie et dans le rein. Les deux enzymes nécessaires à ces hydroxylations sont magnésium dépendantes. Le transport dans le sang de la vitamine D par la vitamine D Binding Protein (DBP) est également magnésium dépendant [139]. En entraînant une hypomagnésémie, les IPP vont indirectement induire une diminution des taux circulants de vitamine D active [139].

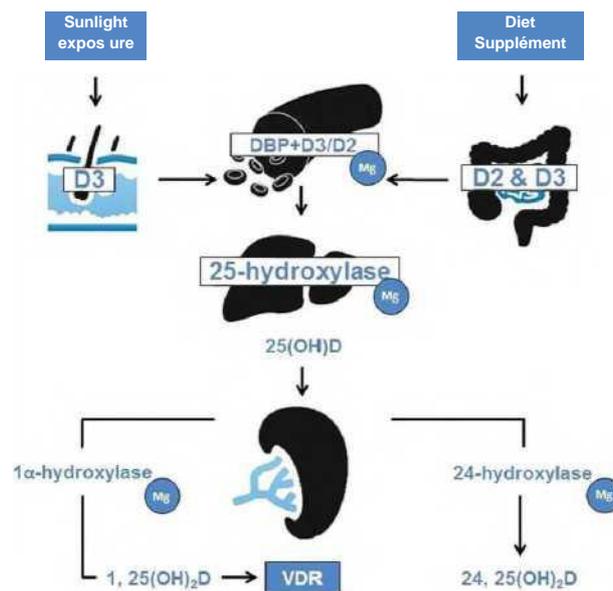


Figure 5 : Différents rôles du magnésium dans la synthèse de la vitamine D [139].

1,25(OH)2D = 1,25-dihydroxyvitamin D (forme active); 24,25(OH)2D = 24,25-Dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, = calciférol (forme inactive); D2 = vitamin D2; D3 = vitamin D3; DBP = vitamin D-binding protein; Mg = magnésium; VDR = vitamin D receptors.

Il a été observé que les patients sous traitement par IPP au long cours avaient des réserves plasmatiques de zinc ainsi qu'une capacité à augmenter les niveaux de zinc à l'aide d'une supplémentation par voie orale qui étaient diminuées. Le mécanisme d'absorption de celui-ci n'est pas complètement élucidé, cependant, la modification de l'environnement induite par les IPP (augmentation du pH intestinal), serait à l'origine d'une diminution de l'absorption de zinc [49].

D) 9. Orlistat

L'orlistat est un inhibiteur spécifique, réversible, des lipases gastriques et pancréatiques, utilisé dans le traitement de l'hypercholestérolémie [10].

Il permet une inhibition de l'absorption des graisses alimentaires par inhibition du site actif de ces lipases, entraînant une inactivation enzymatique, donc une inhibition de l'hydrolyse des triglycérides alimentaires. Les lipides sont directement éliminés dans les selles (stéatorrhée) [10]. L'orlistat impacte ainsi l'absorption des vitamines liposolubles puisque leur absorption intestinale est liée à celle des lipides [114].

E) Endocrinologie

E) 1. Lévothyroxine

La lévothyroxine est principalement utilisée dans la prise en charge des hypothyroïdies. Il y a un phénomène de complexation de la lévothyroxine par les oxydes de fer dans la lumière du tube digestif, lors de la prise concomitante de ces deux molécules. Il est donc préférable de dissocier la prise du fer de celle de la lévothyroxine [50].

F) 2. Contraception

Les taux sériques de vitamine A sont augmentés chez des patientes sous contraceptifs oraux. En effet, il y aurait une augmentation de synthèse de la protéine de liaison du rétinol, par effet hormonal lié à l'œstrogène. Il est possible que l'augmentation des taux de vitamine A soit due à un déplacement de la vitamine des tissus vers le sang. On a une augmentation de la fraction liée aux protéines [104]. Ces concentrations élevées mettent 2 à 3 mois pour retourner à la normale après l'arrêt du traitement contraceptif [104],

Il a été montré que des patientes sous contraceptifs oraux au long cours présentaient une hyperactivité plaquettaire concomitante à une diminution des taux

de vitamine E plasmatique, corrigée après administration de vitamine E. Les mécanismes de cette interaction doivent encore être élucidés [105].

Les contraceptifs oraux induiraient une diminution des taux de riboflavine (vitamine B2) plasmatiques et érythrocytaires, ainsi qu'une diminution de l'activité de la glutathion-réductase des globules rouges [105]. En effet, la riboflavine est un constituant essentiel du FAD (flavine adénine dinucléotide), un coenzyme de la glutathion-réductase, qui catalyse la réduction du glutathion oxydé, essentiel à l'intégrité des érythrocytes [105].

L'utilisation de contraceptifs oraux entraîne une diminution des taux de phosphate de pyridoxal, la forme active de la vitamine B6 [105]. Il y a une hypothèse concernant ce mécanisme : avec la prise d'œstrogène au long cours il y aurait une augmentation du métabolisme du tryptophane par la voie de la niacine avec une augmentation de ses métabolites (cynurénine, acide xanthurénique,...). La plupart des réactions participant au métabolisme du tryptophane nécessite le phosphate de pyridoxal comme coenzyme. L'augmentation du métabolisme du tryptophane entraîne ainsi une augmentation des besoins en phosphate de pyridoxal, et donc une diminution des taux sériques de phosphate de pyridoxal [104].

Plusieurs études ont rapporté que chez les femmes sous contraceptifs oraux on observe une diminution des taux plasmatique, leucocytaire et plaquettaire en vitamine C [105]. La cause de cette diminution est encore inconnue, et on ne connaît pas l'importance de cette interaction sur le plan clinique [105].

Les contraceptifs oraux peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'acide folique (vitamine B9). Les taux moyens de folate diminueraient avec l'augmentation de la durée d'utilisation des contraceptifs. Plusieurs mécanismes pourraient justifier cette diminution : les contraceptifs oraux peuvent entraîner une malabsorption des folates, une augmentation de l'excrétion urinaire ainsi qu'une accélération du métabolisme [105].

Cependant, il n'y a pas de données suffisantes pour imputer cette carence en folate à la seule utilisation de contraceptifs oraux : apport alimentaire, durée d'utilisation du contraceptif, tabagisme, alcool pourraient être responsable des écarts observés sur les taux d'acide folique [105]. De nombreuses recherches restent à faire pour comprendre le mécanisme d'interaction entre ces deux molécules.

L'acide folique dispose d'une AMM dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (spina bifida) chez les femmes ayant un désir de grossesse. La prescription est systématique dès l'arrêt de la contraception, à débiter idéalement 1 mois avant la conception et poursuivie jusqu'à 12 SA [66],

Il a été rapporté par quelques patientes sous contraceptifs oraux une diminution sériques des taux de vitamine B12, mais sans perturbation des taux érythrocytaires [104], Cependant, il semble que le mécanisme qui réduit les taux 40

sériques de vitamine B12 soit différent de celui qui entraîne une diminution des taux sériques de folates. En effet, il n'y a pas de corrélation entre les niveaux des deux vitamines, et un apport en folate ne corrige pas le problème de carence en vitamine B12 [105].

Une étude comparative de patientes témoins versus patientes sous contraceptifs oraux a montré une diminution de la zincémie chez les patientes sous contraceptifs oraux [1]. Cette diminution pourrait être due à une diminution de l'absorption, de l'excrétion ou du renouvellement tissulaire du zinc, associée à une augmentation des concentrations érythrocytaires [105].

Plusieurs études scientifiques indiquent une interférence entre la prise de contraceptifs oraux et le métabolisme du sélénium. Il a été observé une diminution significative des taux plasmatiques de sélénium chez des patientes sous contraceptifs oraux depuis au moins 3 mois par rapport aux patientes contrôles [67]. D'autres études montrent une légère diminution (non significative) des taux sériques de sélénium chez des patientes traitées versus patientes contrôles [105]. Le mécanisme de l'interaction n'est pas élucidé.

La prise de contraceptifs oraux au long cours peut entraîner une diminution significative des taux sériques de magnésium chez ces patientes, de même qu'un traitement post-ménopausique oestrogénique. Une supplémentation en magnésium lors de la prise d'une contraception orale au long cours peut ainsi être conseillée [105].

G) Cancérologie

Le méthotrexate est un antimétabolite, antagoniste des folates utilisé pour traiter certains cancers, et certaines maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde [51]-

Il est un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase, qui permet la transformation du dihydrofolate en tétrahydrofolate (forme active de l'acide folique). Il entraîne donc une inhibition des folates, avec une diminution des taux de tétrahydrofolates. L'apport d'acide folique en simultané en grande quantité va diminuer l'effet du méthotrexate en levant l'inhibition [109].

L'administration d'acide folique doit être décalée de la prise du méthotrexate, afin que celui-ci puisse avoir son action anti-tumorale, tout en limitant l'apparition d'effets indésirables liés à ce médicaments (lié au turn-over rapide de certains tissus : lignées hématopoïétiques, muqueuses,..) [63].

G) Neurologie

H) 1. Protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote est un gaz utilisé comme anesthésiant et analgésique [82],

~

Il inactive la cobalamine de façon irréversible par une oxydation de l'atome de cobalt. La vitamine B12 présente ainsi des concentrations circulantes effondrées, qui s'accompagnent d'une potentielle neurotoxicité sévère (trouble type syndrome cordonnai postérieurs) [33,94].

La cobalamine est essentielle au fonctionnement de la méthyl-transférase qui permet la transformation de l'acide folique en acide tétrahydrofolique (forme active de la vitamine B9) [83]. Ainsi, une inactivation de la vitamine B12 provoque une diminution des taux de tétrahydrofolates circulants, majorant le risque de neurotoxicité.

l) 2. Anti-épileptiques

La phénytoïne est un anti-épileptique inducteur enzymatique [143].

Via son rôle d'inducteur sur le cytochrome P450, elle augmente le catabolisme de la vitamine D ce qui peut perturber l'homéostasie phosphocalcique.

Le calcitriol (forme active de la vitamine D) intervient au niveau de l'absorption, de l'élimination ainsi que dans la mobilisation du calcium stocké. Une diminution des taux de vitamine D active entraîne une baisse des taux de calcium dans l'organisme [133]. De manière indirecte, la phénytoïne participe à la diminution des taux plasmatiques de calcium.

Il peut notamment être recommandé d'ajouter un traitement anti-rachitique chez l'enfant en parallèle d'un traitement par la phénytoïne [135].

Par son effet inducteur enzymatique du cytochrome P450, elle augmente également le catabolisme de la vitamine E [22].

Lors d'études comparatives, il a été observé une diminution significative des taux plasmatiques d'acide folique chez des patients traités par phénytoïne [123], ainsi que chez des patients traités par acide valproïque. Les taux de vitamine B12 ne présentent aucune modification significative [71].

La phénytoïne et le phénobarbital interfèrent avec le métabolisme de la vitamine K, probablement par une diminution de son absorption. On observe chez les patients traités une augmentation des taux sériques d'ostéocalcine, marqueur de la déficience en vitamine K [74],

La phénytoïne et la carbamazépine ont montré lors d'études comparatives une diminution des taux plasmatiques de vitamine B6 chez des patients traités depuis 6 mois versus patients témoins [71].

Aucun effet cliniquement significatif n'est relevé sur le métabolisme de la vitamine B12 [71,123].

La phénytoïne, la carbamazépine et l'acide valproïque présentent un phénomène de compétition au niveau de l'absorption intestinale avec la vitamine B8. Ils peuvent ainsi diminuer l'absorption de cette vitamine et ses taux plasmatiques [37],

La primidone, antiépileptique dépresseur du SNC, en traitement prolongé augmenterait le catabolisme de la vitamine D, par un mécanisme qui n'a pas encore été identifié. Une supplémentation en vitamine D peut être recommandée en cas de traitement prolongé pour éviter le développement de pathologies osseuses [12].

J) 3. Traitements de la maladie de Parkinson

L'entacapone, traitement associé de la dopathérapie, et la lévodopa peuvent se complexer avec le fer et le zinc sous forme de cation divalent, formant un complexe insoluble dans la lumière gastro-intestinale. Ce complexe est non absorbable par la muqueuse intestinale, et peut donc entraîner une diminution des taux sériques de fer et de zinc [11, 89]. Il est ainsi recommandé d'espacer les prises de plus de 2h si possible [7].

Le carbidopa présente une hydrazine dans sa composition qui peut se complexer avec le phosphate de pyridoxal (vitamine B6) pour former une hydrazone entre son hydrazine et le phosphate de pyridoxal. Ainsi, l'activité de la forme active de la vitamine B6 est inhibée [68,43].

K) 4. Amitriptyline, la phénothiazine, et l'imipramine

Dans le foie, la riboflavine est transformée en métabolites actifs (FMN et FAD) par une flavokinase qui peut être inhibée par certains médicaments comme les neuroleptiques phénothiaziniques : la chlorpromazine, mais également les antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline) et l'imipramine [52], Ils empêchent ainsi l'activité de la vitamine B2.

L) 5. Lithium

Le lithium est utilisé en psychiatrie par voie orale pour son rôle normothymique (régulateur de l'humeur) [141], Durant les 6 premiers mois de traitements sous lithium il est possible d'observer une augmentation des concentrations érythrocytaires en folate [92]. Les carences en folates sous lithium sont rares [80].

H) Divers : dermatologie, contraception, pneumologie

H)J. IbéQptiylling

La théophylline est un bronchodilatateur utilisé dans les affections respiratoires telles que l'asthme, l'emphysème, la bronchite chronique [145]. Celle-ci peut se chélater à la riboflavine, et ainsi entraver sa résorption, diminuer la liaison à son transporteur (l'albumine), et diminuer ses taux plasmatiques et son efficacité [62,19],

La théophylline peut diminuer les concentrations plasmatiques du phosphate de pyridoxal chez les patients asthmatiques, sans interaction directe entre ces deux composés, les taux de pyridoxal resteraient dans la norme [41], Le déficit en phosphate de pyridoxal diminue la synthèse de GABA, et favorise l'apparition de convulsions [138],

Une supplémentation en vitamine B6 pourrait diminuer la survenue de ces crises convulsives sous traitement à la théophylline [55],

M) 2. Anti-vitamine K

La warfarine et la coumadine sont des anticoagulants [146], qui inhibe la vitamine K epoxide réductase (VKOR), enzyme qui active les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant. Ainsi par leurs mécanismes d'action les AVK entraînent un déficit fonctionnel en vitamine K [8].

N) 3- Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A pouvant être utilisés dans le traitement de l'acnée sévère (Isotrétinoïne), et dans les formes sévères de psoriasis (Acitrétine) [18].

La prise concomitante de rétinoïdes (vitamine A synthétique) au long cours et de vitamine A peut entraîner une hypervitaminose A. Celle-ci va s'accumuler dans les tissus et provoquer une toxicité systémique [132,84].

III - Projet Nutricament : corticoid's micronutrients deficiency

Cette partie s'inscrit dans le cadre d'un projet avec un laboratoire : le développement d'une gamme de compléments alimentaires pour accompagner les patients sous traitements chroniques susceptibles d'induire des déficiences en micronutriments, en visant à limiter leurs effets indésirables.

Mon rôle dans ce projet est de proposer une stratégie de supplémentation pour les patients traités par corticoïdes.

Les corticoïdes, largement prescrits pour leur efficacité dans le traitement des affections inflammatoires et auto-immunes, ont révolutionné la prise en charge médicale de nombreuses maladies (l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin) [144].

Cependant, ils sont associés à une gamme étendue d'effets secondaires indésirables : ostéoporose, prise de poids, hyperglycémie, hypertension artérielle, fragilisation de la peau, perturbations du système digestif et hormonal [144].

Face à ces complications potentielles, la micronutrition émerge comme une approche prometteuse pour compléter le traitement pharmacologique des patients sous corticothérapie chronique. En effet, les micronutriments jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques tels que la régulation de l'inflammation, le métabolisme osseux, glucidique et lipidique, ainsi que la protection contre le stress

oxydatif. Par conséquent, une supplémentation micronutritionnelle ciblée pourrait contribuer à réduire les effets indésirables des corticoïdes tout en favorisant le maintien d'une santé optimale chez ces patients.

Les corticoïdes augmentent l'excrétion rénale du calcium (calciurie), induisant une hypocalcémie, et diminuent son absorption intestinale ([7].

Les effets des corticoïdes s'opposent à ceux de la vitamine D qui favorise une augmentation des taux circulants de calcium : absorption intestinale, transport, et libération du calcium contenu dans les os [87,70].

De plus, ils peuvent inactiver la vitamine D via une régulation positive de l'enzyme responsable du catabolisme de la vitamine D active, le 24-hydroxylase [44]. Des études montrent une diminution de moitié des taux de vitamine D endogène avec la prise de glucocorticoïdes (dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisone) [128,38].

Des essais thérapeutiques montrent un bénéfice osseux avec une supplémentation de vitamine D et calcium lors d'une corticothérapie chronique [9]. Il est recommandé selon l'American College of Rheumatology d'effectuer une supplémentation en calcium (1 g/j) et en vitamine D (800 UI de vitamine D naturelle, 1 pg/j d'alfacalcidol ou 0,5 pg/j de calcitriol) [30].

Dans le cadre d'une ostéoporose cortico-induite, il est recommandé de doser la concentration sérique de 25 hydroxy-vitamine D, et d'instaurer une supplémentation en cas de cas d'insuffisance (définie par une concentration inférieure à 30 ng/ml). Concernant le calcium, il faut évaluer les apports qui doivent être entre 800 et 1200 mg/j, la supplémentation médicamenteuse n'étant pas systématique. En effet, elle peut augmenter le risque de calculs rénaux, et de troubles gastro-intestinaux. Une augmentation du risque cardio-vasculaire reste débattue [69].

Les corticoïdes peuvent majorer l'excrétion rénale de la vitamine C [109], Il y a une augmentation des besoins en vitamine C par l'organisme en cas d'épisode infectieux aigu, elle participe au soutien du système immunitaire [69].

En ce qui concerne le potassium des mesures de prévention sont conseillées : une surveillance biologique avec un ionogramme sanguin, et plus ou moins une supplémentation en potassium [69].

La corticothérapie au long cours entraîne une rétention d'eau et sodium avec une excrétion potassique, causant des hypokaliémies. Cependant, dans le New England Journal of Medicine il a été publié que même lors d'une prise au long terme de corticoïdes, ceux-ci ne diminuent les taux sériques de potassium que très légèrement (de 0,2 à 0,4 mmol/L), sans validation scientifique de ces chiffres. Il n'a ainsi jamais été démontré que la prise de glucocorticoïdes était responsable d'une diminution des taux sanguins de potassium [127].

Enfin, le chrome trivalent peut être une option intéressante dans le cadre d'une supplémentation en micronutriments pour les patients sous corticoïdes. En effet, les

corticoïdes peuvent favoriser l'insulino-résistance (dans le foie, dans les adipocytes et dans le muscle strié squelettique) et l'hypercholestérolémie, tandis que le chrome trivalent a démontré des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique et lipidique, ainsi que sur la sensibilité à l'insuline [13,48,117].

En conclusion, on pourrait proposer une supplémentation vitaminique contenant de la vitamine D et du calcium pour pallier la carence induite, de la vitamine C pour booster le système immunitaire et pallier son excrétion augmentée, ainsi que du chrome.

Conclusion

Les interactions entre les traitements médicamenteux et les micronutriments représentent un aspect crucial de la prise en charge médicale, notamment à long terme. Comme souligné dans ce travail, les médicaments peuvent impacter la biodisponibilité des micronutriments à divers niveaux, de l'absorption à l'élimination. Ces interférences peuvent compromettre les fonctions biologiques essentielles assurées par ces micronutriments, avec des conséquences potentiellement néfastes sur la santé des patients.

Il est donc impératif pour les professionnels de la santé de comprendre et de surveiller attentivement ces interactions afin d'adapter au besoin les apports nutritionnels des patients sous traitement médicamenteux. Cette approche proactive, holistique et personnalisée peut aider à prévenir les carences nutritionnelles et à optimiser l'efficacité des traitements, contribuant ainsi à une meilleure gestion des maladies et à une amélioration de la qualité de vie des patients.

Bibliographie

1. Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO, et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med J.* 2011 ;60(3):308-15.
2. Anses. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ?. Alimentation et nutrition humaine. [Internet], disponible sur : <https://www.ases.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant> , consulté le 22/10/2023
3. Anses. Vitamine C [Internet], disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c> , consulté le 28 mai 2024.
4. ANSM. DELPRIM® 300 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. 2016. [Internet], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0325932.htm> , consulté le 22/10/2023
5. ANSM. MALOCIDE® 50 mg, comprimé. Résumé des caractéristiques du produit. 2016. [Internet], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/DhD/ecodex/rcp/RQ274153.htm> , consulté le 22/10/2023
6. ANSM. SALAZOPYRINE® 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant. Résumé des caractéristiques du produit. 2015. [Internet], disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260812.htm> , consulté le 22/10/2023
7. ANSM. Thésaurus référentiel national des interactions médicamenteuses. 2020 [Internet], disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/12/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-2020.pdf> , consulté le 02/05/2023.
8. Asgassou S, Hardel A, Dipanda M, et al. Quality and determinants of anticoagulation therapy by AVK in elderly subjects: study of a continuous series of 155 patients hospitalized in geriatric medicine. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019; 17(2): 163-170.
9. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique?. *Arch Pédiat.* 2008;15:1685-92.
10. Bansal AB, Al Khalili Y. Orlistat. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>
11. Base de données publiques des médicaments. TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé®. Résumé des caractéristiques produits. 2024. [Internet], disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?decid=68269288&typedoc=R> , consulté le 19/09/2023
12. Base de données publique des médicaments. MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable®. Résumé des caractéristiques du produit. 2024. [Internet], disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?decid=61336550&typedoc=R> , consulté le 26/10/2023
13. Bastin M, Andreelli F. Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne.* 2020;41(9):607-616.
14. Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hepato-*

Gastro et Oncologie Digestive. 2018;25:342-52.

15. Beaugerie L, Thiéfin G. Toxicité des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin grêle, le côlon et le rectum. *Revue du Rhumatisme*. 2005;72(7):601-611.

16. Beaumont C, Girot R, Vaulont S, et al. Métabolisme du fer: physiologie et pathologie. *Cahier de Formation Biologie Médicale Bioforma*.2011;48.

17. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, et al. Traitement de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015;71(2-3):122-129.

18. Berbis P. Rétinoïdes par voie générale (acitrétine-isotrétinoïne). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007;134(12):935-941.

19. Bioforma. Les vitamines. *Cahier de formation en biologie médicale Bioforma*; 2007. p. 38 [<https://sibm.fr/images/cahiers/2007-Bioforma-38-Les%20Vitamines.pdf>],

20. Biomnis : Vitamine E. *Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*. 2013.

21. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone métastases. *Cancer Research*. 2000;60(11):2949-54.

22. Borel P, Amiot-Carlin MJ. Absorption, métabolisme et effets santé de la vitamine E. *Lipid Nutri+*.2016;32:1-6.

23. Bort R, Ponsoda X, Jover R, et al. Diclofenac toxicity to hépatocytes: A rôle for drug metabolism in cell toxicity. *The Journal of Pharmacology and <experimental therapeutics*.1999;288:65-72.

24. Bottari S. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux [Internet], 2011 [cité 5 mars 2024]; Grenoble. Disponible sur: [http://www-sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/pcem2/pcem2/docs/20111012141935/Cours_Marqueurs_Osseux_2011 .pdf](http://www-sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/pcem2/pcem2/docs/20111012141935/Cours_Marqueurs_Osseux_2011.pdf)

25. Bouchentouf R, Jastimi S, Benjelloun A, et al. Hépatotoxicité des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*. 2011;5:168-173.

26. Braillard O, Perron NJ, Casini A, et al. Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ? . *Revue Medicale Suisse* 2012;2:1805-10.

27. Brewer CT, Yang L, Edwards A, et al. The Isoniazid Métabolites Hydrazine and Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone Modulate Heme Biosynthesis. *Toxicological Science*. 2019;168(1):209-224.

28. Bricca G, Bennis Y, Andréjak M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. [Internet], 2016 Disponible sur: <https://www-em-premiumGQm.ezproxy.uca.fr/article/1081165/resultatrecherche/3>

29. Brown RD. The proton channel blocking agent omeprazole is an inhibitor of the thiamin shuttle. *Journal of Theoretical Biology*.1990;143(4):565-573.

30. Buckley L. Recommendations for the prévention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis :2001 Update.American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001 ;44(7): 1496-1503.

31. Camara D. Etude de la voie de biosynthèse du folate : caractérisation biochimique et recherche d'inhibiteurs de la formation de l'acide para-aminobenzoïque. Thèse de docteur en biologie. 2011

[<https://theses.hal.science/tel-00656126>]

32. Chiu CC, Grady LT. Penicillamine, Analytical Profiles of Drug Substances. Academie Press. 1981;10:601-637.
33. Cohen Aubart F, Sedel F, Vicart S, et al. Troubles neurologiques par carence en vitamine B12 déclenchés par le protoxyde d'azote. *Revue Neurologie*. 2007;163:362-4.
34. Coutière-Collignon I. Folates, vitamine B12. *Cahier de formation Biochimie, bioforma*. 1996;III: 147-154
35. Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Magnésium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic rôle. *Annali Italiani di Medicina Interna*. 1999;14:40-5.
36. Crosby V, Elin R.J, Twycross R, et al. Magnésium. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013;45(1):137-144
37. Cuvelier I. Vitamine B8. *Cahier de formation en biologie médicale Bioforma*. 2007;38:141-50.
38. Davidson ZE, Walker KZ, Truby H. Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97:738-744.
39. De Korwin JD. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *Revue Medicale Interne*. 2021;42(S1):S109.
40. Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Adv Nutr*. 2017 Nov 15;8(6):992-994.
41. Delport R, Ubbink JB, Serfontein WJ, et al. Vitamin B6 nutritional status in asthma: the effect of theophylline therapy on plasma pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal levels. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 1988;58:67-72.
42. Devillier P. Pharmacologie des anti-inflammatoires nonstéroïdiens et pathologies ORL. 2008;950(39):2-1960
43. Echevarria GR, Basagoitia A, Santos JG, et al. Détermination of the rates of formation and hydrolysis of the Schiff bases formed by pyridoxal 5-phosphate and hydrazinic compounds. [Journal of.MQLeculacGatalysis_A;_Cbemical](#). 2000;160:209-215.
44. Efirid JT, Anderson EJ, Jindal C, et al. The Interaction of Vitamin D and Corticosteroids: A Mortality Analysis of 26,508 Vétérans Who Tested Positive for SARS-CoV-2. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;19(1):447.
45. El Bouazzi O. Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide. *European Scientific Journal*. 2020;16:401-10.
46. El Roubi N, Lima JJ, Johnson A,. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to précision medicine. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2018;14(4):447-460.
47. Faïon L. Médicaments et molécules innovantes en développement pour la prise en charge de la tuberculose. Thèse de docteur en pharmacie. [<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459238>]
48. Fardet L, Kassab A, Cabane J, et al. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prévention. *Drug Safety*. 2007;30:861-81.
49. Farrell CP, Morgan M, Rudolph DS, et al. Proton Pump Inhibitors Interfère With Zinc Absorption and

Zinc Body Stores. *Gastroenterology Research*. 2011;4:243-51.

50. Fiaux E, Kadri K, Levasseur C, et alii. Hypothyroïdie secondaire à une interaction médicamenteuse entre lévothyroxine et sels de fer. *La revue de médecine interne*. 2010;31(10):e4-e5.

51. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2020;87(2):92-98.

52. Galat A. Interaction of riboflavin binding protein with riboflavin, quinacrine, chlorpromazine and daunomycin. *The International Journal of Biochemistry*. 1988;20(9):1021-9.

53. Girard J, Galinier A, Caspar-Bauguil S. Drug interactions with micronutrient metabolism. *Clin NutrDiet*. 2022;10(3)

54. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy*. 1981;1:14-20.

55. Glenn GM, Krober MS, Kelly P, et al. Pyridoxine as therapy in theophylline-induced seizures. *Veterinary and human toxicology*. 1995;37:342-5.

56. Greene W. Drug interactions involving cimetidine- mechanisms, documentation, implications. *Quarterly reviews on drug metabolism and drug interactions* 1984;5:25-52.

57. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101:1166-73

58. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A sélection for clinical practice. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020;60:257-75.

59. Guéant J.L, Adjalla C, Lambert D, et al. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1993;8:89-96.

60. Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. Vitamin B12 and related genetic disorders. *Bulletin de l'académie nationale de médecine*. 2014;198:1141-56.

61. Gumienna-Kontecka E, Silvagni R, Lipinski R, et al. Bisphosphonate chelating agents: complexation of Fe(III) and Al(III) by 1-phenyl-1-hydroxymethylene bisphosphonate and its analogues. *Inorganica Chimica Acta*. 2002;339:111-118.

62. Guttman D, Athalye M. Solubilization of riboflavin by complex formation with caffeine, theophylline, and dimethyluracil. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2006;49:687-91.

63. HAS - Avis METHOTREXATE BELLON 2,5 mg, comprimé. [Internet] Commission de la Transparence. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14519_METHOTREXATE_BELLON_PIS_RI_Avis/CT14519j>df, consulté le 12/01/2024

64. HAS - Avis Vitamine PP Aguettant 100 mg/2 ml, solution injectable. [Internet] Commission de la transparence. 2008. Disponible sur https://www.aquettantfr/fileadmin/Aquettant-France/nos_jjrcduits/AvisT_Vitamine_PP1QQ_m_q2_ml_B10_2008.11.26.pdf. Consulté le 12/01/2024

65. HAS - Utilité clinique du dosage de la vitamine B1 [Internet], Rapport d'évaluation. Validé par le Collège le 18 mars 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/applicatiQn/Pdf/2021-03/rapDprt_dpsage^vitamine_b1_vipdf. Consulté le 13/01/2024

- 66.** HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. 2009.
- 67.** Heese HD, Lawrence MA, Dempster WS, et al. Reference concentrations of sérum sélénium and manganèse in healthy nulliparas. SouthAfrican medical journal. 1988;73:163-165.
- 68.** Heller CA, Friedman PA. Pyridoxine deficiency and peripheral neuropathy associated with long-term phenelzine therapy. The american journal of medicine. 1983;75:887-8.
- 69.** Hoefsloot S, Urbanski G, Lacout C, et al. Quelles mesures adjuvantes associer à une corticothérapie orale prolongée dans le cadre des maladies inflammatoires ? Synthèse des recommandations françaises disponibles. La Revue de Médecine Interne. 2021 ;42(9):616-624.
- 70.** Holick MF. Résurrection of vitamin D deficiency and rickets. The journal of clinical investigation. 2006; 116(8): 2062-2072
- 71.** Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, et al. Effects of valproate and carbamazepine on sérum levels of homocystéine, vitamin B12, and folie acid. Brain and development. 2003;25:113-5.
- 72.** Johnson CH. Novel métabolites and rôles for q-tocopherol in humans and mice discovered by mass spectrometry-based metabolomics. The American journal of clinical nutrition. 2012;96(4):818-830.
- 73.** Junod Perron N, Braillard O, Casini A. Déficit en vitamine B12. Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, service de médecine de premier recours, HUG Service d'hématologie. 2013.
- 74.** Keith DA, Gundberg CM, Japour A, et al. Vitamin K-dependent proteins and anticonvulsant médication. Clinical pharmacology and therapeutics. 1983;34:529-32.
- 75.** Kim S, Covington A, Pâmer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization résistance, and enteric pathogens. Immunological reviews. 2017;279(1):90-105.
- 76.** Kipsang JK, Choge JK, Marinda PA, et al. Pellagra in isoniazid préventive and antirétroviral therapy. IDCases. 2019; 17.
- 77.** Lakshmi AV. Riboflavin metabolism--relevance to human nutrition. The Indian journal of medical research. 1998 Nov; 108:182-90.
- 78.** Larousse.fr. Vitamine. [En ligne] Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/vitamine/101953#:~:txt=Lgç%20vitgmings%20sont%20ques%20substances,est%20incaDable%20de%20les%20svnth%C3%A9tiser>. Consulté le 15/07/2023.
- 79.** Leboulager J. Vitamine B1. Les vitamines, Biochimie. F. Hoffmann-La Roche et Cie Ed, .1984:141-150
- 80.** Lee S, Chow CC, Shek CC, et al. Folate concentration in Chinese psychiatrie outpatients on long-term lithium treatment. Journal of affective disorder. 1992;24(4):265-270.
- 81.** Le Gall JY, Jouanolle À-M, Mosser J, et al. Le métabolisme du fer chez l'homme. Bulletin de l'académie nationale de médecine. 2005; 189(8): 1635-1647.
- 82.** Le Guen M, Baugnon T. Protoxyde d'azote. Elsevier, Anesthésie Réanimation. 2010; 36-279-A-10.
- 83.** Le Guyader M, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. Revue francophone des laboratoires. 2019;514:55-64.

- 84.** Le Moel G, Dauvergne A, Guillard JC. Vitamine A. Cahier de formation en biologie médicale Bioforma. 2007;38:4-28
- 85.** Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. Blood Transfusion. 2011;9(1):4-9.
- 86.** Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, Water Soluble Vitamins. StatPearls [Internet], 2023. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/book.s/NBK53851Q/>. Consulté le 23/10/2023
- 87.** Mallet E. Vitamine D. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2014;27(1):29-38.
- 88.** Marciniak B. Intérêt de la nutrition chez l'enfant. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2007;26(6):581-584.
- 89.** Matsuyama H, Matsuura K, Ishikawa H, et al. Proposition of zinc supplementation during levodopa-carbidopa intestinal gel treatment. Brain Behav. 2018;8(12):e01143.
- 90.** Mladěnka P, Macâková K, Kujovské Krcmová L, et al.. Vitamin K - sources, physiological rôle, kinetics, deficiency, détection, therapeutic use, and toxicity. Nutrition reviews. 2022;80(4):677-698.
- 91.** McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. The American journal of gastroenterology. 2009;104:5-9.
- 92.** McKeon P, Shelley R, O'Regan S, et al. Sérum and red cell folate and affective morbidity in lithium prophylaxis. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1991;83:199-201.
- 93.** Metsu D, Caspar-Bauguil S, Galinier A. Carences et excès en micronutriments. Nutrition clinique et métabolisme. 2023;37(3).
- 94.** Miloudi A, Lanouar L, Rostomashvili S, et al. « Gaz Hilarant » et Carence en vitamine B12. Revue neurologique. 2020;176:S96-S97
- 95.** Minich WB. Sélénium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. Biochemistry (Mosc). 2022;87
- 96.** Mollaamin F, Ozcan S, Ozcan E, et al. Biomédical applications of bisphosphonate chelating agents by métal cations as drug design for prévention and treatment of osteoporosis using QM/MM method. Biointerface research in applied chemistry. 2023; 13(4).
- 97.** Moreschi ECP, Matos JR, Almeida-Muradian LB. Thermal analysis of vitamin PP Niacin and niacinamide. Journal of therm analysis. 2009;98(1):161-164.
- 98.** Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and immunity. Vitamins and hormones. 2000;59:305-336.
- 99.** Mosegaard S, Dipace G, Bross P, et al. Riboflavin deficiency-implications for general human health and inborn errors of metabolism. International journal of molecular sciences. 2020;21(11)
- 100.** Niki E. Evidence for bénéficiai effects of vitamin E. The Korean journal of internai medicine. 2015;30(5):571
- 101.** Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. The journal of physiological sciences. 2018;68(1):19-31.
- 102.** Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient. The American journal of clinical nutrition. 1996;63(5):791S-6S.
- 103.** Omar A, Touam M, Manceron V, et al. Hypomagnésémie sévère secondaire à un traitement par

inhibiteurs de la pompe à protons. 2014;35(2):A136-A137.

104. OMS. Progrès dans les méthodes de régulation de la fécondité. Rapport d'un Groupe scientifique OMS. Organisation Mondiale de la Santé, Série de rapports techniques. 1975;n°575

105. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, et al. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17(13):1804-13.

106. Parotte MC, Valdes-Socin H, Cavalier E. Hypercalcémie aggravée par l'administration de vitamine D chez un patient adulte révélant une mutation hétérozygote composite CYP24A1 : réponse et traitement à long terme par rifampicine. Annales d'endocrinologie. 2021 ;82(5):311-311.

107. Peterschmitt A, Stahl JP. Sulfamides et associations. Elsevier. 1993.

108. Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(6):1352-60

109. Prescott JD, Stevens JF. Médications and micronutrients: identifying clinically relevant interactions and addressing nutritional needs. Journal of pharmacy technology. 2018;34:216-30

110. Presne C, Monge M, Mansour J, et al. Thérapeutique diurétique. EMC - Néphrologie. 2004;1(3):73-111

111. Quilliot D, Michot N, Brunaud L, et al. Déficit en vitamine B1 : comment prévenir et traiter. Nutrition clinique et métabolisme.2017;31(3):176-180

112. Ranjan R, Kumar M, Swain D.K., et al. Vitamin B7 protects DNA damage and stabilizes mitochondrial transmembrane potential from cryoinjury. Small Ruminant Research. 2022;212.

113. Rayssiguier Y, Durlach J, Boirie Y. Métabolisme du magnésium et son rôle en pathologie. EMC : Endocrinologie-nutrition. 2000.

114. Reboul E. Absorption lipidique et vitamines liposolubles : interactions lors de la digestion et du transport membranaire dans l'entérocyte. Cahier de nutrition et de diététique. 2014;49:218-24.

115. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, et al. Zinc and its importance for human health: An intégrative review. Journal of research in medical sciences. 2013 Feb; 18(2): 144-57.

116. Roth J. Le magnésium, minéral incontournable : enquête auprès des patients de l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017.

117. Roussel AM. Chrome et syndrome métabolique: Chromium and the metabolic syndrome. Médecine des maladies métaboliques. 2009;3(5):483-485.

118. Rubin RH, Swartz MN. Trimethoprim-sulfamethoxazole. The New England journal of medicine. 1980;303:426-32.

119. Rumsby PC, Shepherd DM. The effect of penicillamine on vitamin B6 function in man. Biochemical Pharmacology. 1981 ;30(22):3051-3053.

120. Samaras D, Genton-Graf L, Pichard C, et al. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. Revue médicale Suisse. 2012;2:1229-36.

121. Schlienger JL, Monnier L. L'épopée de la découverte des vitamines: The history of the discovery of vitamins. Médecine des maladies métaboliques. 2011;5(6):593-597.

- 122.** Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate régulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocystéine. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;131-138.
- 123.** Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, et al. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on sérum levels of homocystéine, vitamin B12, folie acid and vitamin B6. *Seizure*. 2006;15:79-85.
- 124.** Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Advences in nutrition*. 2012;3(2): 182-95.
- 125.** Shergill-Bonner R. Micronutrients. *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(8):357-362.
- 126.** Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anémia. *Southern medical journal*. 2004;97:887-9.
- 127.** Six M, Morin C, Fardet L. Prescription des mesures adjuvantes aux corticothérapies systémiques prolongées en fonction de la spécialité du prescripteur. *La Revue de Médecine Interne*. 2019;40(7):427-432.
- 128.** Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, et al. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:3838-3845.
- 129.** Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of régulation of vitamin E status. *The journal of biological chemistry*. 2002;277:25290-6.
- 130.** Spedding S. Vitamins are more funky than Casimir thought. *Australasian medical journal*. 2013;6(2):104-6.
- 131.** Swaiman K, Milstein J. Pyridoxine dependency and penicillamine. *Neurology*. 1970;20(1):78-81.
- 132.** Thevenin M. Vitamine A et bêta-carotène. *Cahier de formation Biochimie, Bioforma*. 1996;111:197-206.
- 133.** Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021;13(1).
- 134.** Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Archives of internal medicine*. 2006;166:1975-9.
- 135.** Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, et al. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine science*. 2006;22:1095-100.
- 136.** Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(2): 192-202
- 137.** Trocello JM, Chappuis P, El Balkhi S et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2010;31(11):750-756.
- 138.** Ubbink JB, Vermaak WJ, Delpont R, et al. The relationship between vitamin B6 metabolism, asthma, and theophylline therapy. *Annals of the New York acadely science*. 1990;585:285-94.
- 139.** Uwitonze AM, Razzaque MS. Rôle of magnésium in Vitamin D activation and function. *Journal of the American Ostéopathie Association*. 2018;118:181-189.

140. Vaulont S. Métabolisme du fer. Archives de Pédiatrie. 2017;24(5):5S32-5S39.
141. Vidal : À propos de lithium. 2014. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html>, consulté le 13/09/2023
142. Vidal : À propos de la méthylidopa. 2013. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/s.substanGes/methyldQDa-2352.html>, consulté le 13/09/2023
143. Vidal : À propos de phénytoïne. 2013. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/phenytoine-2751.html>, consulté le 03/20/2024
144. Vidal : À propos de prednisolone. 2013. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/prednisolone-2908.html>. Consulté le 21/07/2023
145. Vidal : À propos de théophylline. 2013. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/theophylline-2751.html>, consulté le 29/10/2023
146. Vidal : À propos de warfarine. Mise à jour : 2013. [Internet], disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/warfarine-5865.html>, consulté le 29/10/2023
147. Vidal : Guide de l'alimentation équilibrée. 2008. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/sels-mineraux-oligoelements.html> consulté le 24/08/2023.
148. Vidal - Qu'est ce qu'un antibiotique?. 2009. [Internet], disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html> , consulté le 29/10/2023
149. Vidal : Recommandations AINS. 2019. [Internet], disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html#prise_harg_e , consulté le 29/10/2023
150. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen E, et al. The vitamin B6 paradox: Supplémentation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. Toxicology in Vitro. 2017;44:206-212.
151. Walden DM, Khotimchenko M, Hou H, Chakravarty K, Varshney J. Effects of Magnésium, Calcium, and Aluminum Chélation on Fluoroquinolone Absorption Rate and Bioavailability: A Computational Study. Pharmaceutics. 2021 Apr 21;13(5):594
152. Walther B, Chollet M. Menaquinones, bacteria, and foods: vitamin K2 in the diet. IGordeladze JO, Vital for Health and Wellbeing. 2017:63-84
153. Welch RM, Graham RD. Breeding for micronutrients in staple food crops from a human nutrition perspective. Journal of experimental botany. 2004;55(396):353-64.
154. Weismann K. Chelating drugs and zinc. Danish medical bulletin. 1986;33:208-11.
155. Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. Acta Medica Scandinava. 1980;208:209-12.
156. Wilson JX. Régulation of vitamin C transport. Annual review of nutrition. 2005;25:105-25.
157. Xu J, Patassini S, Begley P, et al. Cérébral deficiency of vitamin B5 (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease. Biochemical and biophysical research communications. 2020;527(3):676-81.

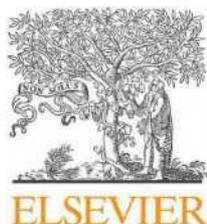
158. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139:1115-27.

159. Yui Y, Itokawa Y, Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency. *Cardiovascular research*. 1980;14:537-40.

		Oligoéléments					
		Cu	Zinc	Fer	Se	Ca	Ms
Antibiotiques, antiprotozoaires, antiviraux, antifongiques							
Amoxicilline/ acide clavulanique (Augmentin®)	Antibiotique						
Tétracyclines Doxycycline (Doxycycline Mino cycline (Mynocine®))	Antibiotique		1	la		SJ 1	SJ 1
Triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim®)	Antibiotique						
Céphalosporines de 3ème G + Cefixime (Ciprolet® J. Cefpodoxime (Orelox®))	Antibiotique						
Rifampicine (Rifadin®)	Antibiotique						
Chlórampicol (Cététil®)	Antibiotique						
Quinolones Ofloxacine (Ofloctet®), Norfloxacine (Noroxine®)	Antibiotique		SJ1	la		la	SJ 1
Isoniazide (Rimifon®, Rifater®, Rifinah®)	Antituberculeux						
Ethambutol (Dexambutol®)	Antituberculeux		i				
anti-inflammatoires, immunomodulateurs							
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ibuprofène (Advil®), Naproxène (Apranax®)	Anti-inflammatoire			M 1			
Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	Anti-inflammatoire						
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Anti-inflammatoire intestinal						
Corticoïdes : prednisone (Cortacort®), bétaméthasone (Délacort®)	Anti-inflammatoire					SI £.3h	
D-penicillamine (Trovalol®)	Chélateur de Cu, immunomodulateur	M 2	M 2				
Diurétiques, antihypertenseurs, cardioprotecteurs							
Furosémide (Lasix®)	Diurétique de l'anse		M 3b			3 b	N 3b
Thiazidiques : hydrochlorothiazide (Prestole®), Indapamide (Fludex®)	Diurétiques		M 3b			Z	M 3b
Inhibiteurs de l'angiotensine IP Irbesartan (Apravel®), Valsartan (Tareg®)	Antihypertenseur		M 3b				
Inhibiteurs enzyme de conversion Captopril (Lopril®), Lisinopril (Zestril®)	Antihypertenseur		M 3b				
Méthoprolol (Aidomet®)	Antihypertenseur (central)			SI la			
Hydrochlorure (Apremilast®)	Antihypertenseur						
Digoxine (Lanoxin®)	Cardiotonique						M 3b

		Oligoéléments					
		Cu	Zinc	Fer	Se	Ca	ME
Métabolisme							
Biphosphonates Risédronate (Actonel®), Alendronate (Fosamax®)	Anti-ostéoporotique		la	la		la	N la
Colchicine (Colchimax®)	Antigoutteux						
Allopurinol (Zyloric®)	Antigoutteux			la			
Metformine (Glucophage®)	Anti-diabétique						
Statines Atorvastatine (Tahor®), Simvastatine (Zorac®)	Hypocholestérolémiant						
Colestyramine (Qnsstran®)	Hypocholestérolémiant						
Inhibiteur de la pompe à protons Pantoprazole (Eupantor®), Oméprazole (Mopral®)	Anti-acides		M	lb		j 1b	1b
Antagonistes récepteurs H2 : cimétidine (Tagamet®), famotidine (Pepidine®), nizatidine (Nizaxid®)	Anti-acides			SI b			
Orlistat (Xenical®)	Agent anti-obésité						
Endocrinologie							
Thyroxine	H ^h thyroïdienne			la			
Contraceptifs oraux contenant oestrogènes : éthinyloestradiol/Levonorgestrel (Adepai®, Lealoo®, I...)	CnrrH-pttifi		N	(ü)	M		M
anti-cancéreux							
Méthotrexate (Lédertrexate®, Novatrex®)	Anticancéreux						
Neurologie							
Protoxyde d'azote	Anesthésique						
Phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), Carbamazépine (Tégrétol®, Phénobarbital (Gardéna®))	Anti-épileptique					s	
Valproate de sodium (Dépakote®)	Anti-épileptique						
Primidone (Mysoline®)	Anti-épileptique						
Entacapone (Bonitan®), Lévodopa (Sinemet®)	Anti-parkinsonien			SI a			
Carbidopa (Sinemet®)	Antiparkinsonien						
Amitriptyline (Laroxyl®) ; Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®), Imipramine (Tofranil®)	Antidépresseur						
Lithium (Terallith®)	Régulateur de l'humeur						

		Oligoéléments					
		Cu	Zinc	Fer	Se	Ca	Ms
Divers							
Théophylline (Otitran®, EphyHre®, Tédralan®)	Bronchodilatateur						
Warfarine (Coumadin®)	Anticoagulant						
Rétinoïdes acitrétins (Sonatane®), allétréinoïde (Tartina®)	Anti-acnéiques						



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



NUTRITION CLINIQUE

Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments

Check for updates

Drug interactions with micronutrient metabolism

Julie Girard^{a,b}, Anne Galinier^{a,c}, Sylvie Caspar-Bauguil^{a,c,*}

^a Laboratoire de biochimie nutritionnelle, IFB, CHU de Purpan, Toulouse, France ^b Faculté des sciences pharmaceutiques, Toulouse, France

^c Faculté de médecine, Toulouse, France

Received 11 January 2022; accepted 15 March 2022

Available online 14 mai 2022

MOTS CLÉS

Médicaments;
Micronutriments;
Vitamines;
Oligo-éléments

Résumé Des médicaments appartenant à différentes classes thérapeutiques, pour certains largement prescrits et parfois sur une période prolongée, peuvent interagir avec le métabolisme des micronutriments. Ces interactions peuvent altérer l'absorption intestinale en augmentant le pH gastrique, en complexant les sels biliaires ou en modifiant la flore intestinale. Des médicaments peuvent agir sur les étapes du métabolisme d'un micronutriment, réduire son activité par diminution de la synthèse de sa forme active ou par compétition, par augmentation de son catabolisme ou de son élimination. Connaître les conséquences des traitements médicamenteux sur le métabolisme des micronutriments permet d'être vigilant sur l'apparition d'éventuelles carences, de les contrôler biologiquement et d'adapter les apports en vitamines, minéraux et/ou oligo-éléments de façon ciblée et individuelle.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Auteur correspondant.

E-mail address: casparbauguil.s@chu-toulouse.fr (S. Caspar-Bauguil).

<https://doi.org/10.1016/j-cnd.2022.03.002>

0007-9960/© 2022 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de nutrition. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Summary Therapeutic drugs, for some of them widely prescribed, sometimes for a long time, can interact with the metabolism of micronutrients. These interactions can alter intestinal absorption by increasing gastric pH, complexing bile salts or modifying the intestinal microbiota. Medicines can act on the micronutrient metabolism's steps, impact its activity

KEYWORDS

Drugs;
Micronutrients;
Vitamins;
Trace éléments

by decreasing the synthesis of its active form or by competition, by increasing its catabolism or its elimination. Knowing the consequences of drug treatments on the metabolism of micronutrients allows the identification and monitoring of possible deficiencies and to adapt the intakes of vitamins, minerals and/or trace elements in a targeted and individual way.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société française de nutrition.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Les micronutriments regroupent les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments. Ce sont des nutriments apportés par l'alimentation ou synthétisés par l'organisme et indispensables à de nombreuses fonctions biologiques : synthèse d'ADN, coagulation sanguine, immunité, fonctions nerveuses et musculaires, vision, métabolisme des macronutriments.

Durant de nombreuses années, le potentiel d'interaction entre un traitement médicamenteux et le statut nutritionnel était à peine évoqué dans la littérature scientifique. Le concept selon lequel certains effets indésirables des médicaments sont directement liés à leur influence sur le statut nutritionnel n'est cependant pas nouveau [1]. Les xénobiotiques peuvent modifier les concentrations des micronutriments dans l'organisme en interférant à différents niveaux de leur biodisponibilité : absorption, distribution, mode d'action, élimination (Fig. 1). Ces interactions vont différer selon la nature du xénobiotique, son mécanisme d'action, mais également selon la nature des micronutriments. De nombreuses interactions sont cliniquement insignifiantes ou d'apparitions rares, tandis que d'autres sont prévisibles et peuvent avoir un impact considérable sur l'évolution clinique du patient [2].

Méthodologie

Les articles retenus pour cette synthèse de la littérature ont été sélectionnés par les moteurs de recherche bibliographiques Pubmed, Archipel (catalogue des bibliothèques universitaires), Science direct (éditeur Elsevier), Google Scholar (service de Google permettant la recherche d'articles et de publications scientifiques) et les sites web de Google, l'ANSM et Vidal. Les cahiers de formations Bioforma ont également été consultés ainsi que des ouvrages universitaires spécialisés dans les micronutriments. Les mots clés, en français ou en anglais, selon les sites sollicités sont : « les différentes vitamines nominatives » or « les différents oligoéléments nominatifs » and « interactions/interférences » and « métabolisme, métabolisation, excrétion, transport, solubilité/pH, absorption/mécanisme d'absorption/muqueuse intestinale » or « synthèse endogène/activation/catabolisme,

structure/structure médicaments » or « chélation » and « noms des

médicaments ». Certains articles sont issus de la bibliographie associée à une revue. Sans suivre strictement la méthodologie applicable aux articles de revue, un certain nombre d'articles ont été choisis par les auteurs en fonction de leur pertinence. Les articles retenus rapportent des informations croisées et/ou explicatives des mécanismes biochimiques et/ou pharmacologiques impliqués observés chez l'homme. Les articles exclus font état d'une source non vérifiable ou unique, les études animales à une exception près ainsi que les articles décrivant l'effet des micronutriments sur les médicaments.

Interaction au niveau de l'absorption intestinale

Modification du pH gastrique

L'hypochlorhydrie gastrique est la conséquence de la prise d'inhibiteurs de pompes à protons (IPP) ou d'antagonistes du récepteur H2 prescrits dans le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO), de l'œsophagite par RGO et le traitement des ulcères gastroduodénaux. Ces modificateurs de pH sont également indiqués dans la prévention des lésions gastroduodénales secondaires à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cette élévation du pH gastrique impacte l'absorption de plusieurs micronutriments [3].

Effets sur les vitamines hydrosolubles

La vitamine B12 est dissociée des aliments par l'acide gastrique et les pepsines pour se lier à l'haptocorine au niveau gastrique. Au niveau duodénal, elle est libérée par les enzymes protéolytiques qui fonctionnent à pH alcalin et s'associe au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales gastriques. Le complexe vitamine B12-FI est absorbé sur la bordure en brosse des entérocytes de l'iléon, en se liant à des récepteurs spécifiques Cubam (composé de cubiline, protéine de liaison multi-ligands et d'arnionless, protéine transmembranaire), cette liaison requiert un pH compris entre 5,4 et 8,0 et la présence de calcium [4]. Des études ont montré une moins bonne libération de la vitamine B12 alimentaire lors d'une augmentation du pH gastrique [5]. Une relation significative entre

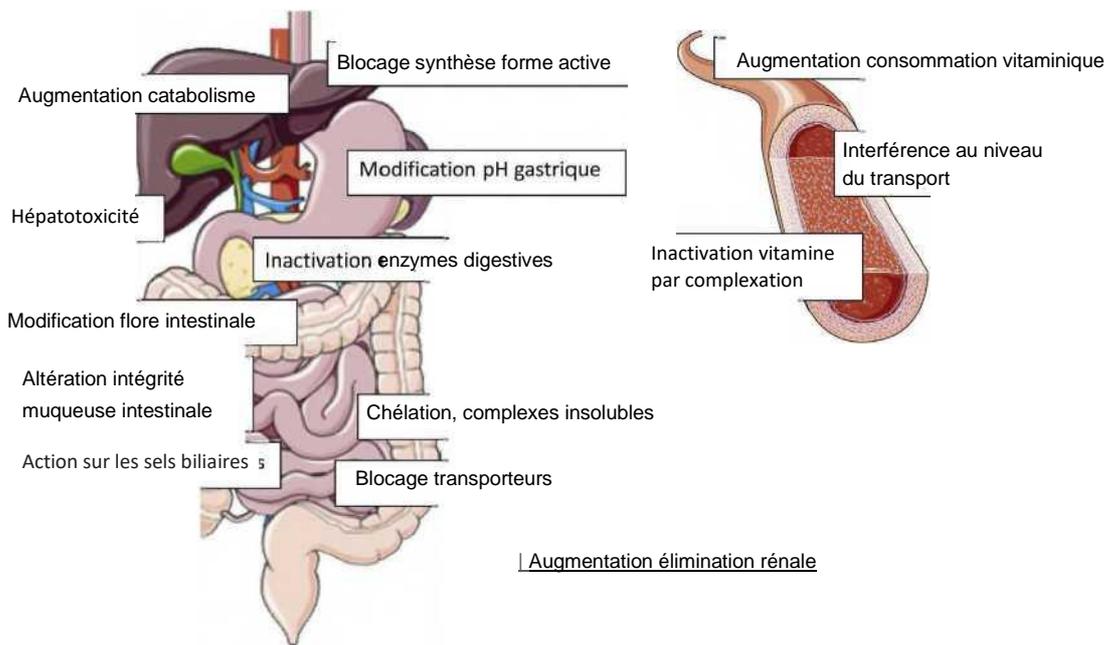


Figure 1. Différents niveaux d'interaction des médicaments sur le métabolisme des micronutriments. Les images sont issues de : <https://smart.servier.com>.

la prise d'IPP et un déficit en vitamine B12 dépendant de la durée du traitement a été observée chez les personnes âgées [6]. L'inflammation, provoquée par une infection par *Helicobacter pylori*, entraîne une altération des cellules pariétales gastriques, diminuant ainsi la sécrétion du facteur intrinsèque. L'association d'un traitement par IPP à cette infection peut ainsi induire une diminution significative des concentrations de vitamine B12 sériques [7]. Par ailleurs, un polymorphisme génétique, inhibant le CYP2C19 nécessaire au métabolisme des IPP, majore le risque de déficit en vitamine B12 [8].

La cimétidine, antagoniste du récepteur H2, inhibe l'acidité gastrique, la sécrétion de pepsine et potentiellement la sécrétion du facteur intrinsèque. Il est décrit un effet dose-dépendant de la cimétidine sur la vitamine B12 [9].

La forme active de la vitamine C, ou acide ascorbique, est protégée de l'oxydation par le pH acide de l'estomac pour être absorbée par les entérocytes via un transporteur actif sodium dépendant saturable. L'augmentation du pH gastrique par les antiacides entraîne sa transformation en acide 2,3-dicétogulonique, non absorbable [10]. La combinaison de prise d'IPP et d'infection à *Helicobacter pylori* a un effet synergique sur la déplétion en vitamine C [7].

Effets sur les minéraux et oligo-éléments

Le fer alimentaire est réparti en deux types : le fer ferreux Fe^{2+} hémérique contenu dans les muscles des animaux et le fer ferrique Fe^{3+} non hémérique principalement d'origine végétale. L'absorption du fer se fait à l'état ferreux au niveau duodénal. Cette absorption à l'état ferreux est facilitée par la présence d'un réducteur comme l'acide ascorbique. Toute hypochlorhydrie peut ainsi réduire

l'absorption du fer [11]. Cependant, il n'a pas été démontré de relation de causalité entre un traitement par IPP et une carence martiale, même s'il a été observé des carences martiales chez des

patients traités par IPP, et chez qui, l'arrêt de la prise d'IPP s'est accompagné d'une efficacité du traitement par fer en prise orale [12].

L'ionisation du calcium à partir des sels de calcium insolubles ingérés est une des étapes fondamentales de son absorption. L'augmentation du pH pourrait réduire cette ionisation, entraînant une diminution des concentrations en calcium ionisé plasmatique. Ces faibles calcémies participent ainsi à une diminution de la densité osseuse et une augmentation du risque de fracture [13].

Les IPP entraînent une hypomagnésémie en agissant sur l'absorption intestinale active du magnésium, l'absorption passive n'étant pas altérée [14]. Une hypomagnésémie peut conduire à une diminution des concentrations en 1,25 dihydroxy-vitamine D, les deux enzymes nécessaires aux hydroxylations d'activation de la vitamine D ainsi que le transport sanguin de la vitamine D par la *vitamine D binding protein* étant magnésium dépendantes [15].

Il a été observé que les patients sous traitement par IPP au long cours avaient des réserves plasmatiques de zinc diminuées et une moindre efficacité d'une supplémentation orale en zinc. La modification de l'environnement induite par les IPP serait à l'origine d'une diminution de l'absorption de zinc [16].

Inhibition des lipases

L'orlistat, utilisé dans le traitement contre l'obésité, est un inhibiteur spécifique et réversible des lipases gastriques et pancréatiques, entraînant une inhibition de l'absorption des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles estéri-

fiées, en particulier la vitamine A. Les lipides non hydrolysés ne peuvent pas être absorbés au niveau intestinal et sont directement éliminés dans les selles. L'orlistat va induire une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) liées aux lipides [17].

Complexation des sels biliaires

La cholestyramine, hypocholestérolémiant, fixe les acides biliaires dans le tractus digestif en formant un complexe insoluble, inhibe ainsi leur cycle entérohépatique et augmente leur élimination. La bile permet l'assimilation des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles. L'élimination des acides biliaires par la cholestyramine diminue l'assimilation des vitamines liposolubles par l'organisme [18].

Pour les mêmes raisons, on observe également une diminution des concentrations d'acide folique et de vitamine B12 (dépendantes d'un cycle entérohépatique) lors d'une prise au long cours de cholestyramine [19]. Il est recommandé, pour les patients nécessitant une supplémentation en acide folique, de décaler la prise d'acide folique 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la prise de cholestyramine.

Chélation, formation de complexes insolubles

Les médicaments présentant des atomes nucléophiles (oxygène, azote et soufre) entraînent une chélation des minéraux et oligo-éléments sous forme de cations divalents (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Les complexes ainsi formés dans la lumière intestinale ne peuvent pas être absorbés et sont alors éliminés dans les fèces. Les médicaments concernés, de par leur structure, sont certains antibiotiques (groupe des tétracyclines, l'éthambutol, les quinolones), la méthildopa, la lévodopa, les biphosphonates, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'entacapone, l'allopurinol, la lévothyroxine [18,20]. La prise rapprochée des molécules impliquées dans la formation des complexes diminue ainsi leurs absorptions respectives.

Altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale

Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) ne sont quasiment pas stockées dans l'organisme, elles doivent être apportées quotidiennement par l'alimentation. Les AINS agissent par inhibition des cyclo-oxygénases, entraînant une diminution de la synthèse des prostaglandines qui sont indispensables à la protection du tube digestif contre l'acidité gastrique. En inhibant les cyclooxygénases, les anti-inflammatoires augmentent la sensibilité de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle à l'acidité pouvant entraîner une inflammation voire des lésions hémorragiques et ulcéraires des muqueuses intestinales [21]. Cette altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale diminue la capacité d'absorption des micronutriments et peut s'accompagner d'une diminution des concentrations circulantes des vitamines du groupe B en particulier B9, B12 et de la vitamine C. Cette inflammation va également entraîner une diminution de la production de facteur intrinsèque par les cellules gastriques, et majorer

le défaut d'absorption de la vitamine B12 [22]. L'acétosalicylique, anti-inflammatoire actif contre la goutte, diminuerait également l'absorption de la vitamine B12 [18].

L'acide acétylsalicylique a un impact sur la concentration plasmatique en vitamine C [11,18]. La co-administration de vitamine C et d'acide acétylsalicylique a montré une diminution des concentrations plasmatiques, urinaires et leucocytaires de la vitamine C. Deux mécanismes ont été mis en cause : un défaut d'absorption de l'acide ascorbique avec une augmentation de sa concentration fécale et/ou un mécanisme d'antagonisme des récepteurs leucocytaires de la vitamine C par l'acide

acétylsalicylique.

Modification de la synthèse par le microbiote intestinal

Selon leur mode et leur spectre d'action, les antibiotiques (amoxicilline, tétracyclines, triméthoprim, rifampicine, quinolones, éthambutol, céphalosporines, chloramphénicol) peuvent déséquilibrer, voire dégrader, la flore intestinale. Ce microbiote participant à la disponibilité des vitamines du groupe B et K en complément de l'apport alimentaire, le traitement antibiotique peut conduire à en diminuer leurs concentrations circulantes [18,23,24]. Les sulfamides qui inhibent la dihydroptéroate synthétase permettant la formation du précurseur des folates chez les bactéries, le 7,8-dihydroptéroate, prédisposent à de fortes carences en vitamine B9 [18]. Cet effet secondaire est majoré lors de la prise d'une combinaison d'un sulfamide (sulfaméthoxazole) et de triméthoprim [25].

Compétition ou blocage des systèmes des transports actifs trans-membranaires

La metformine, biguanide normoglycémiant, entraîne une diminution de l'endocytose du complexe B12-FI au niveau du récepteur iléal cubam par son effet sur le calcium membranaire, pouvant entraîner une carence en vitamine B12 [11,18,26].

Les régimes végétarien et végétalien augmentent davantage le risque de carence en cobalamine chez les patients sous metformine [11,27].

Les antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, valpromide) peuvent entrer en compétition avec la vitamine B8 lors de l'absorption intestinale et s'accompagner d'une diminution de l'efficacité soit de l'antiépileptique, soit de la vitamine B8 [23]. Les IPP pourraient diminuer l'absorption de la vitamine B1, en diminuant le fonctionnement du transporteur actif de la thiamine [28].

Interactions au niveau du métabolisme

Hépatotoxicité

L'isoniazide (INH), antituberculeux, est potentiellement hépatotoxique. La métabolisation hépatique de l'INH permet d'obtenir deux métabolites, l'acide nicotinique et l'acétylhydrazine, dont une petite partie est transformée en hydrazine, métabolite hépatotoxique. L'atteinte hépatique causée par cette molécule est majoritairement cytolitique. Les patients acétyleurs lents de l'isoniazide

ont plus de risque de développer une hépatotoxicité et de présenter une carence en vitamine B3 ou PP (niacine) dont la synthèse à partir du tryptophane alimentaire est hépatique [29].

Interférences au niveau circulant

La D-pénicillamine est un thioréducteur prescrit pour chélater les métaux (cuivre, zinc) lors d'intoxication. Le mode d'action n'ayant aucune spécificité, ce médicament peut induire une carence en oligo-éléments dont la concentration était normale [30]. La D-pénicillamine peut également inactiver le phosphate de pyridoxal, coenzyme de la vitamine B6, en formant des complexes [18,31,32].

Inhibition enzymatique

La dihydrofolate réductase (DHFR) permet la transformation du dihydrofolate en tétrahydrofolate (forme active de la vitamine B9) impliqué notamment dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. De nombreux médicaments inhibiteurs de cette enzyme (méthotrexate, pyriméthamine, triméthoprime, sulfasalazine) entraînent potentiellement une diminution des concentrations de tétrahydrofolates et une altération des tissus à renouvellement des cellules rapide [18]. Il est donc recommandé de surveiller l'hématopoïèse au cours de ces traitements [33],

De façon pratique, l'apport différé en acide folique, par rapport à celui du méthotrexate, va permettre de limiter les effets indésirables liés au traitement anticancéreux [34],

La riboflavine (vitamine B2) subit l'action d'une flavo-kinase conduisant à la synthèse des coenzymes flavine mononucléotide (FMN) et flavine-Adénine dinucléotide (FAD). IL a été montré, in vitro et in vivo, chez le rat, que la synthèse de FAD pouvait être inhibée par les neuroleptiques phénothiaziniques, tels que la chlorpromazine, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et l'imipramine, de par leur structure comparable, et que l'excrétion urinaire de la riboflavine était majorée au moins par la chlorpromazine [35,36]. Aucune étude n'a, cependant, confirmé ces résultats chez l'homme.

Les statines, hypocholestérolémiants, inhibent l'HMG- CoA réductase impliquée dans la synthèse du cholestérol. Le cholestérol est le précurseur de la vitamine D dans la voie de synthèse endogène. En inhibant la synthèse du cholestérol, les statines entraînent une inhibition de la synthèse de la vitamine D [3].

Des médicaments, comme les antibiotiques macrolides, des antiprotéases du VIH ou des antifongiques azotés, sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 CYP 3A4. Cette inhibition peut interférer avec le métabolisme de la vitamine D au niveau hépatique et également au niveau intestinal [37].

Blocage de l'action d'une vitamine par inactivation

L'isoniazide peut se combiner au pyridoxal phosphate, coenzyme de la vitamine B6, et former un complexe inactif [38,39], le même mécanisme est décrit pour l'hydralazine [18]. Ces traitements peuvent conduire à l'apparition de

neuropathies périphériques par déficit d'action du coenzyme de la vitamine B6.

Le protoxyde d'azote, utilisé comme anesthésiant, interfère avec la vitamine B12, en provoquant une oxydation irréversible de l'atome de cobalt de la cobalamine, et entraînant ainsi son inactivation [40,41]. Alors que les concentrations circulantes en vitamine B12 sont normales, la vitamine B12 est inactive, ce qui peut entraîner une neurotoxicité sévère et s'accompagner d'une hyperhomo- cystéinémie.

Augmentation du catabolisme vitaminique

Des antiépileptiques, comme la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine, peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D par induction de l'activité du cytochrome P450 et perturber la minéralisation osseuse et le métabolisme phosphocalcique [18,37,42,43]. La phénytoïne augmente également le catabolisme hépatique de la vitamine E par induction du cytochrome P450 [44]. La rifampicine, antituberculeux, puissant inducteur de

cytochromes, peut augmenter la dégradation de la vitamine D, entraînant une faible disponibilité en vitamine D active [18].

Augmentation de la clairance et/ou diminution de la réabsorption rénale

Les diurétiques de l'anse, comme le furosémide, diminuent la réabsorption d'ions NaCl et modifient le gradient transépithélial qui favorise normalement la réabsorption du magnésium. Ainsi, les diurétiques de l'anse vont augmenter l'excrétion de magnésium et du calcium et diminuer la magnésémie et la calcémie [18]. Les diurétiques thi- azidiques augmentent également l'excrétion de magnésium, en augmentant la diurèse et l'excrétion d'autres nutriments (sodium, chlorures, potassium), mais diminuent la calciurie [45,46]. Ainsi, les diurétiques thiazidiques augmentent les taux de calcium circulants.

Les diurétiques de l'anse et thiazidiques augmentent également l'excrétion urinaire du zinc [47]. Des études ont montré que les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), en bloquant l'angiotensine II, augmentent également la zincurie avec, pour conséquence, une diminution significative de la zincémie plasmatique et une déplétion intra-érythrocytaire en zinc [11,20].

La digoxine augmente la clairance rénale du magnésium en diminuant la réabsorption tubulaire du magnésium [48].

La prise de diurétiques au long cours peut également entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire des vitamines hydrosolubles et faire émerger des carences vitaminiques [49].

Les corticoïdes interagissent avec le calcium à différents niveaux [50,51]. Ils diminuent l'absorption de calcium et augmentent son excrétion urinaire. Les mécanismes d'action intestinale des corticoïdes restent encore mal connus. Les corticoïdes vont stimuler le récepteur aux minéralocorticoïdes, entraînant ainsi une augmentation de la calciurie et une hypocalcémie. Leurs effets vont ainsi

		Minéraux et oligo-éléments					Références
		Cu	Zn	Fe	Se	Ca Mg	
Antibiotiques, antiprotozoaires							
Tétracyclines : Doxycycline (Doxyl®), Minocycline (mynocine®)	Antibiotique		Si la	Si la	Si la	Si la	[18]
Triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim®)	Antibiotique						
Pénicilline : Pivmecillinam (Selexid®), Ticarcilline (Ticarpem®)	Antibiotique		Si l				[1a]
Rifampicine (Rifadine®)	Antibiotique						
Chlramphénicol (Cébénica®)	Antibiotique						
Quinolanes : Ofloxacine (Ofloctet®), Norfloxacine (Noroxine®)	Antibiotique		Si la	Si la	Si la	Si la	[18]
Isoniazide (Rimifon®, Rifater®, Rifinah®)	Antituberculeux						
Ethambutol (Dexambutol®)	Antituberculeux		* la	\ la	Si la	Si la	[18]
Cyclosérine (Cyclosérine®)	Antituberculeux						
Acide para-aminosalicylique (Granupass®)	Antituberculeux						
Pyriméthamine (Malocid®)	Antiprotozoaire						
Anti-inflammatoires, immunosuppresseurs							
Anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène (Advil®), Naproxène (Apranax®)	Anti-inflammatoires			Si 2			[166]
Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	Anti-inflammatoire			Si 2			[11,18,66]
Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Anti-inflammatoire intestinal						
Corticoïdes : prednisone (Cortancyl®), bétaméthasone (Celestene®)	Anti-inflammatoires				Si 1,3b		[18]
D-penicillamine (Trovolo®)	Chélateur de Cu, immunosuppresseur		Si la				[130]
Azathioprine (Imurel®)	Immunosuppresseur						
Diurétiques, antihypertenseurs, cardiovasculaires							
Triamterène (Prestole®)	Diurétique				*		[118]
Furosémide (Lasix®)	Diurétique de l'anse		Si 3b		y 3b	Si 3b	[18,64,66]
Thiazidiques : hydrochlorothiazide (Prestole®), Indapamide (Fludex®)	Diurétiques		\ 3b		ZI	Si 3h	[13,18,64,66]
Inhibiteurs de l'angiotensine II : Irbesartan (Aprovel®), Valsartan (Tareg®)	Antihypertenseur		Si 3b				[11,18]
Inhibiteurs enzyme de conversion : Captopril (Lopril®), Lisinopril (Zestril®)	Antihypertenseur		Si 3b	Si la			[11,18,66]
Hydralazine (Apreoline®)	Antihypertenseur						
Digoxine (Lanoxin®)	Cardiotonique				Si 3b	Si 3b	[64,66]
Métabolisme							
Biphosphonates : Risedronate (Actonel®), Alendronate (Fosamax®)	Anti-ostéoporotique		la	Si la	y la	Si la, 3	[18,64]
Colchicine (Colchi max®)	Anti goutteux						
Allôpurinol (Zyloric®), Prohénéride (Bénémede®)	Antigoutteux			Si la, h			[18]
Metformine (Glucophage®)	Antidiabétique						
Biatines : Atonvastatine (Tahor®), Simvastatine (Zocor®)	Hypocholestérolémiant						
Cholestyramine (Questran®)	Hypocholestérolémiant						
Inhibiteur de la pompe à protons : Pantoprazole (Eupantol®), Oméprazole (Mopral®)	Anti-acides		Si	(*1b)	Si 1b	Si 1b	[13,11,16,62,64]
Antagonistes récepteurs H2 : cimetidine (Tagamet®), famotidine (Pepidine®), nizatidine (Nizaxid®)	Anti-acides		\ 1b	Si 1b	Si 1b		[18,66]
Orlistat (Xenical®)	agent anti-obésité						
Anticancéreux							
Méthotrexate (Lédénrexaie®, Novatrex®)	anticancéreux						
5-fluorouracile (Fluorouracile Accord®)	anticancéreux						
Neurologie							
Proxyméthylène	Anesthésique						
Phénytoïne (Dilantin®), Carbamazépine (Tégréto®), phénobarbital (Gardéna®)	Antiépileptique						[18,66]
Valproate (Dépamide®), Di-valproate de Na (Depakote®)	Antiépileptique						
Entacapone (Comtan®), Lévodopa-Carbidopa (Sinemet®)	Antiparkinsoniens		Si la	Si la			[120,62]
Amitriptyline (Laroxyl®); Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®), Imipramine (Tofranil®)	antidépresseur						
Lithium (Teralith®)	Régulateur de l'humeur						
Divers							
Contraceptifs oraux contenant oestrogènes : éthinylœstradiol/Levonorgestrel (Adepal®, Leeloo®)	Contraceptifs	Si	Si	Si	Si	Si	[18,66]
Théophylline (Dilatrane®, Euphylline®, Tédralan®)	bronchodilatateur					Si 3	[64]
Warfarine (Coumadine®)	anticoagulant						
Rétinoïdes : acitretine (Soriatane®), allétreinoïne (Toctino®), Isotrétinoïne (Roaccutane®)	Anti-acnéiques						

Figure 3. Différents niveaux d'interactions des médicaments avec les minéraux et oligo-éléments.

1 : Interférences au niveau intestinal (1 a : chélation, complexation ; 1 b : augmentation du pH gastrique, altération de la muqueuse intestinale ou du microbiote ; 1 c : modification de la sécrétion biliaire). 2 : Interférence au niveau du transport, de la synthèse, de l'activation et du stockage. 3 : Augmentation de l'élimination (3a : catabolisme, 3b excrétion, clairance). [3,11,16,18,20,30,62,64,66]

contrecarrer ceux de la vitamine D [18]. Ils peuvent également majorer l'excrétion rénale de la vitamine C [18].

Effets toxiques

La prise concomitante de rétinoïdes de synthèse au long cours et de vitamine A peut entraîner une hypervitaminose A [52] avec une toxicité hépatique et/ou neurologique dont la cinétique d'apparition est liée à la dose ingérée et aux capacités de stockage hépatique.

Interactions sans mécanismes identifiés

Des études comparant des groupes de patients contrôles et des groupes de patients sous antiépileptiques inducteurs (phénytoïne, carbamazépine) ont montré que les concentrations plasmatiques de vitamine B6 étaient diminuées après 6 mois de traitement [53]. L'augmentation concomitante des taux d'homocystéine serait due à une diminution des coenzymes des vitamines B9 et B12 [54],

La théophylline pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du phosphate de pyridoxal chez les patients asthmatiques sans modifier celles du pyridoxal [55]. Cette diminution du phosphate de pyridoxal ne serait pas due à une interaction directe entre les deux composés. Le déficit en phosphate de pyridoxal peut diminuer la synthèse de GABA, et ainsi favoriser l'apparition de convulsions. Les intoxications ou surdosages à la théophylline causent des crises convulsives [56]. Une supplémentation en vitamine B6 pourrait diminuer la survenue des crises convulsives chez les patients traités au long cours avec de la théophylline [57].

La prise de contraceptifs oraux peut s'accompagner d'une baisse des concentrations plasmatiques de calcium, cuivre, fer, magnésium, zinc, vitamines B6, B9, A et C. Les mécanismes impliqués sont variés et encore mal identifiés [18,58 60],

Les Fig. 2 et 3 rassemblent les principales interactions entre médicaments et métabolisme des vitamines, minéraux et oligo-éléments identifiées et référencées à ce jour.

Conclusion

Les nombreuses variétés de classes thérapeutiques permettent d'envisager un nombre important d'interactions potentielles avec le métabolisme des micronutriments maintenant décrites. Ces interactions, qui dépendent de la durée du traitement, du statut nutritionnel, des habitudes alimentaires et, éventuellement, de l'apport en compléments nutritionnels, peuvent avoir un impact sur la santé du patient. La compréhension des mécanismes d'interactions permet au clinicien de rester proactif en anticipant les interactions potentielles entre les médicaments et les micronutriments. La prise en charge du patient devrait être guidée par l'importance de l'interaction ou selon le risque potentiel d'interaction. Dans certains cas, la surveillance de l'apparition d'une carence et sa correction sont les seules voies possibles. Dans d'autres situations, le traitement doit être adapté en différenciant la prise du médicament par rapport aux repas, en modifiant la dose ou, quand cela est possible, la classe du médicament incriminé. Par ailleurs, le médecin doit rester vigilant lors de la prescription ou du

suivi thérapeutique de classes médicamenteuses innovantes qui sont mises sur le marché sans une étude approfondie de leurs interactions potentielles avec le métabolisme des micronutriments.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2022.03.002>.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:506-17.
- [2] Brown RO, Dickerson RN. Drug-nutrient interactions. *Am J Manag Care* 1999;5:345-55.
- [3] Grdber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: a sélection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:257-75.
- [4] Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bull Acad Natl Med* 2014;198:1141-56.
- [5] Braillard O, Perron NJ, Casini A, Samii K, Rufenacht P. Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ? *Rev Med Suisse* 2012;2:1805-10.
- [6] Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:162-7.
- [7] Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hepatogastroenterol Oncol Dig* 2018;25:342-52.
- [8] El Roubi N, Lima JJ, Johnson A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:447-60.
- [9] Greene W. Drug interactions involving cimétidine - mechanisms, documentation, implications. *Drug Metab Drug Interactions* 1984;5:25-52.
- [10] McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009;104:55-9.
- [11] Samaras D, Genton-Graf L, Pichard C, Samaras N, Lang P. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. *Rev Med Suisse* 2012;2:1229-36.
- [12] Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97:887-9.
- [13] Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterol* 2010; 139:1115-27.
- [14] Omar A, Touam M, Manceron V, Mahe I. Hypomagnésémie sévère secondaire à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Interne* 2014;35(S2):A136-7.
- [15] Uwitonze AM, Razzaque MS. Rôle of magnésium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018;118:181-9.
- [16] Farrell CP, Morgan M, Rudolph DS, Hwang A, Albert NE, Valenzano MC, et al. Proton pump inhibitors interfere with zinc absorption and zinc body stores. *Gastroenterol Res* 2011;4:243-51.

- [17] Rebolu E. Absorption lipidique et vitamines liposolubles : interactions lors de la digestion et du transport membranaire dans l'entérocyte. *Cah Nutr Diet* 2014;49:218-24.
- [18] Prescott JD, Stevens JF. Médications and micronutrients: identifying clinically relevant interactions and addressing nutritional needs. *J Pharm Technol* 2018;34:216–30.
- [19] Coutière-Collignon I. Folate, vitamine B12. *Cahier de formation Biochimie-Bioforma*; 1996. p. 147-54.
- [20] You K. L'amaigrissement d'origine iatrogène et conseils à l'officine. Thèse docteur en sciences pharmaceutiques; 2014 [<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733260/document>].
- [21] Beaugerie L, Thiéfin G. Complications intestinales liées aux AINS. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:62-72.
- [22] Junod Perron N, Braillard O, Casini A. Déficit en vitamine B12; 2013 [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/deficit_vitamine_b12_arce_2013.pdf].
- [23] Les vitamines. *Cahier de formation en biologie médicale Bioforma*; 2007. p. 38 [<https://sjbm.fr/images/cahiers/2007-Bioforma-38-Les%20Vitamines.pdf>].
- [24] Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 1981; 1:14-20.
- [25] Rubin RH, Swartz MN. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1980;303:426-32.
- [26] de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabète and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- [27] Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-9.
- [28] Brown RD. The proton channel blocking agent omeprazole is an inhibitor of the thiamin shuttle. *J Theor Biol* 1990;143: 565-73.
- [29] Faïon L. Médicaments et molécules innovantes en développement pour la prise en charge de la tuberculose. Thèse docteur en sciences pharmaceutiques; 2019 [<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459238/document>].
- [30] Weismann K. Chelating drugs and zinc. *Dan Med Bull* 1986;33:208-11.
- [31] Gibbs K, Walshe JM. Penicillamine and pyridoxine requirements in man. *Lancet* 1966;1:175-9.
- [32] Swaiman K, Milstein J. Pyridoxine dependency and penicillamine. *Neurology* 1970;20:78-81.
- [33] Le Guyader M, Garçon L. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Rev Fr Lab* 2019;514:55-64. [https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Documents/Rhumatologie/A4_Notice_methotrexate.pdf].
- [34] Pinto J, Huang YP, Rivlin R. Inhibition of riboflavin metabolism in rat tissues by chlorpromazine, imipramine, and amitriptyline. *J Clin Invest* 1981;67:1500-6.
- [35] Pelliccione N, Pinto J, Huang YP, Rivlin R. Accelerated development of riboflavin deficiency by treatment with Chlorpromazine. *Biochem Pharmacol* 1983;32:2949-53.
- [36] Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE. Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:54-8.
- [37] Brewer CT, Yang L, Edwards A, Lu Y, Low J, Wu J, et al. The isoniazid metabolites hydrazine and pyridoxal isonicotinoyl hydrazide modulate heme biosynthesis. *Toxicol Sci* 2019;168:209-24.
- [38] Vilter R. The vitamin B6-hydrazide relationship. *Vitam Horm* 1964;22:797-805.
- [39] Cohen Aubart F, Sedel F, Vicart S, Lyon-Caen O, Fontaine B. Troubles neurologiques par carence en vitamine B12 déclenchés par le protoxyde d'azote. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:362-4.
- [40] Miloudi A, Lanouar L, Rostomashvili S, Nahum ML, Corabianu O. « Gaz Hilarant » et carence en vitamine B12. *Rev Neurol* 2020;176:596-7.
- [41] Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)* 2006;22:1095-100.
- [42] Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:1-10.
- [43] Borel P, Amiot-Carlin MJ. Absorption, métabolisme et effets santé de la vitamine E. *Lipid Nutr* 2016;32:1 — 6.
- [44] Roth J. Le magnésium, minéral incontournable : enquête auprès des patients de l'officine. Thèse docteur sciences pharmaceutiques; 2017 [<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931864/document>].
- [45] Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1166-73.
- [46] Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. *Acta Med Scand* 1980;208:209-12.
- [47] Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, Carrara GC. Magnésium et cardiovasculaire drugs: interactions and therapeutic rôle. *Ann Ital Med Int* 1999;14:40-5.
- [48] Yui Y, Itokawa Y, Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency. *Cardiovasc Res* 1980;14:537-40.
- [49] Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? *Arch Pediat* 2008;15:1685-92.
- [50] Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Saf* 2007;30:861-81.
- [51] Le Moel G, Dauvergne A, Guillard JC. Vitamine A. *Cah Formation Biol Med Bioforma* 2007;38:14-28.
- [52] Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocystéine, vitamin B12, folie acid and vitamin B6. *Seizure* 2006;15:79-85.
- [53] Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocystéine, vitamin B12, and folie acid. *Brain Dev* 2003;25:113-5.
- [54] Delport R, Ubbink JB, Serfontein WJ, Becker PJ, Walters L. Vitamin B6 nutritional status in asthma: the effect of theophylline therapy on plasma pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal levels. *Int J Vitam Nutr Res* 1988;58:67-72.
- [55] Ubbink JB, Vermaak WJ, Delport R, Serfontein WJ, Bartel P. The relationship between vitamin B6 metabolism, asthma, and theophylline therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1990;585:285-94.
- [56] Glenn GM, Krober MS, Kelly P, McCarty J, Weir M. Pyridoxine as therapy in theophylline-induced seizures. *Vet Hum Toxicol* 1995;37:342-5.
- [57] Akinloye O, Adebayo TO, Oluwafemi O, Oparind P. Effects of contraceptives on serum trace éléments, calcium and phosphorus levels. *West Indian Med J* 2011;60:308-15.
- [58] Fallah S, Sani FV, Firoozrai M. Effect of contraceptive pill on the sélénium and zinc status of healthy subjects. *Contraception* 2009;80:40-3.
- [59] Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1804-13.
- [60] Guillard JC, Lequeu B. *Encyclopédie des vitamines*, 3. Éditions Lavoisier; 2009.

- [62] Thésaurus des interactions médicamenteuses-l'ANSM.
[https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0).
- [63] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/SearchResults?query=medicaments+qui+entraiment+carences>.
- [64] Grôber U. Magnésium and drugs. *Int J Mol Sci* 2019;20:2094.
- [65] Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008;29:520-34 [Discussion 535-7],
- [66] Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug- micronutrient interactions: food for thought and thought for action. *EPMA J* 2016;7:10-5.
- [67] Huang HL, Zhou H, Wang N, Yu CY. Effects of antiepileptic drugs on the serum folate and vitamin B12 in various epileptic patients. *Biomed Rep* 2016;5:413-6.

Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

AUTEUR : Julie Girard

TITRE : Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments

DIRECTEUR DE THESE : Sylvie Caspar-Bauguil

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Le 28 Juin 2024 à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse

Résumé

Les médicaments de diverses classes thérapeutiques, souvent prescrits, peuvent interagir avec le métabolisme des micronutriments. Ces interactions peuvent diminuer l'absorption intestinale en augmentant le pH gastrique, en complexant les sels biliaires ou en modifiant la flore intestinale. Certains médicaments agissent sur les étapes du métabolisme des micronutriments, réduisant leur activité en diminuant la synthèse de leur forme active, en augmentant leur catabolisme, ou en favorisant leur élimination. Comprendre les effets des traitements médicamenteux sur le métabolisme des micronutriments permet de surveiller l'apparition de carences, de les contrôler biologiquement, et d'adapter de manière ciblée et individuelle les apports en vitamines, minéraux et oligo-éléments.

Summary

DRUGS INTERACTIONS WITH MICRONUTRIENT METABOLISM

Medications from various therapeutic classes, often prescribed, can interact with micronutrient metabolism. These interactions can decrease intestinal absorption by increasing gastric pH, complexing bile salts, or altering intestinal flora. Some medications affect the steps of micronutrient metabolism, reducing their activity by decreasing the synthesis of their active form, increasing their catabolism, or promoting their elimination. Understanding the effects of medications on micronutrient metabolism allows for monitoring the onset of deficiencies, biologically controlling them, and adjusting vitamin, mineral, and trace element intake in a targeted and individualized manner.

Mots-clés : les différentes vitamines, les différents oligo-éléments, interactions, métabolisme, métabolisation, excrétion, transport, synthèse, structure, chélation, médicaments.

Discipline administrative : PHARMACIE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse