

INTERACTION MÉDICAMENTS- MICRONUTRIMENTS: *deux cas-type.*

Samaras Dimitrios¹, Maria-Aikaterini Papadopoulou², Pichard Claude¹

¹Hôpitaux Universitaires de Genève, Département de spécialités de médecine, unité de nutrition

²Hôpitaux Universitaires de Genève, Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie, Site de Beau Séjour

INTRODUCTION

Un des paramètres qui peuvent influencer nos réserves de micronutriments est, en dehors d'une alimentation mal équilibrée, la pharmacothérapie. L'impact de cette dernière sur le métabolisme des micronutriments est mal étudié, pourtant il concerne souvent la partie de la population la plus fragile. Nous présentons ci-dessous deux cas types où la connaissance des interactions entre les médicaments et les micronutriments joue un rôle central sur la prévention des effets indésirables médicamenteux et des carences micronutritionnelles.

CAS N° 1

Un patient de 55 ans vient à votre consultation en raison de douleurs musculaires centromyéliques, surtout aux membres inférieurs. Il est en léger surpoids, connu pour une hypertension, un tabagisme actif, et depuis récemment une hypercholestérolémie pour laquelle un traitement d'atorvastatin 20mg a été démarré. Dans les deux mois qui ont suivi l'introduction de ce dernier, les douleurs ont apparues, suivies également d'une fatigabilité musculaire. Le reste de son traitement comporte du lisinopril 10mg et de l'acide acétylsalicylique 100mg. L'anamnèse familiale révèle un risque cardiovasculaire élevé, son père étant décédé d'un infarctus du myocarde à l'âge de 49 ans, sans qu'il soit tabagique. Le patient est demandeur d'un arrêt du traitement d'atorvastatine, étant certain de l'imputabilité médicamenteuse de ce dernier quant à ses symptômes. Vous effectuez une prise de sang qui montre en effet une légère augmentation des CK à 350 UI/l (>190) sans perturbation des tests hépatiques. Vous dosez par la même occasion la 25-OH vitamine D qui est à 31nmol/l (>75). Son profil lipidique montre un LDL cholestérol à 2.3 mmol/l, un HDL cholestérol à 1.1 mmol/l et un ratio athérogène à 3.8. Lors de votre deuxième consultation, il vous amène en copie les résultats du profil lipidique qui avait motivé l'introduction de l'atorvastatine il y a quatre mois. Vous calculez le risque cardiovasculaire du patient qui s'avère élevé. Vous lui expliquez que l'utilisation des statines dans son cas est fortement recommandée, surtout du fait qu'en raison d'une charge professionnelle accrue, il n'envisage pas l'arrêt du tabac ni le changement de son mode de vie dans les prochains mois.

Analyse du cas et revue ciblée de la littérature

Le cas est évocateur d'une myopathie associée aux statines (MAS), dont la manifestation est légère⁽¹⁾. Cet effet indésirable concerne jusqu'à 10% des patients traités par statines⁽²⁾, même si dans les études interventionnelles ces pourcentages sont plus faibles, en raison probablement d'une sélection des patients. Les facteurs de risque d'une MAS sont soit patient-dépendants (âge, sexe féminin, hypothyroïdie, alcoolisme, activité physique intense, etc.) soit traitement-dépendants (dosage haut, traitement concomitant avec fibrates, amiodarone ou autres inhibiteurs du CYP450 3A4)⁽³⁾. L'incidence de la MAS diffère peu entre les différentes statines selon les études⁽⁴⁾. Il est important de noter quelques exceptions comme l'augmentation de l'incidence de la MAS sous simvastatine au dosage de 80mg⁽⁵⁾ et une sécurité supérieure des molécules dont le métabolisme ne passe pas par les cytochromes (pravastatine et pitavastatine) dans les cas de poly-pharmacie⁽⁶⁾ (7).

Devant ce patient à risque cardiovasculaire élevé, l'arrêt de ce médicament n'est pas sans conséquences et donc les pour et les contre doivent être minutieusement discutés avec le patient. Tout de même, des études récentes sur l'influence des statines sur le métabolisme des micronutriments donnent des nouvelles explications sur la pathophysiologie des MAS et des nouvelles alternatives préventives et thérapeutiques de cet effet indésirable handicapant⁽⁸⁾.

En effet, deux micronutriments peuvent jouer un rôle tant préventif que thérapeutique pour les MAS, le Coenzyme Q10 (CoQ10) et la vitamine D. Le CoQ10 ou ubiquinone est une quinone lipophile qui ressemble à une vitamine. Son rôle consiste à faciliter le transport d'électrons sur la membrane interne des mitochondries. Sa production endogène est compromise par les statines. Les études montrent que les patients qui manifestent une MAS présentent une diminution des taux intramusculaires en CoQ10⁽⁹⁾. La relation de cause à effet entre la MAS et la déplétion intramusculaire du CoQ10 reste à être démontrée⁽¹⁰⁾. Tout de même, les études sur l'effet d'une supplémentation en CoQ10 chez les patients avec une MAS montrent les suivants :

- Absence d'effets indésirables jusqu'aux doses consécutives de 600mg/jour⁽¹¹⁾.
- Un effet thérapeutique sur les patients avec une MAS⁽¹²⁾.
- Une diminution de la sévérité des symptômes de MAS lorsque le CoQ10 est utilisé prophylactiquement chez des patients mis sous statines⁽¹³⁾.

De même, la vitamine D, tant impliquée dans la fonction musculaire pendant la dernière décennie, joue également un rôle sur les MAS. Des études sur le sujet montrent que :

- Les patients avec une MAS ont plus souvent que les patients sans MAS des taux plasmatiques de 25-OH vitamine D inférieurs à 80 nmol/l⁽¹⁴⁾.
- Les symptômes s'améliorent chez 92% des patients avec une MAS lors de l'administration d'une supplémentation en vitamine D⁽¹⁵⁾.
- La supplémentation en vitamine D a permis à 90% des patients avec une MAS antérieure de reprendre le traitement de statines sans récurrence des symptômes musculaires⁽¹⁶⁾.

Au vu de ces données, ce patient pourrait bénéficier d'un traitement substitutif en vitamine D et en CoQ10. La durée et la dose de la substitution en vitamine D est déterminée par le taux plasmatique de départ et devrait être réajustée selon le contrôle à 2-3 mois après le début de la supplémentation. En revanche, quant à la substitution du CoQ10, nous proposons une dose de 100-200mg⁽¹⁷⁾ pendant six mois. Un arrêt provisoire de l'atorvastatine peut s'avérer nécessaire si les symptômes persistent au bout de 2-3 mois de substitution et en fonction de la tolérance du patient. Dans ce cas, la reprise de la statine devrait être tentée lorsque les taux plasmatiques de la 25-OH Vitamine D dépassent les 80nmol/l. Des guidelines par rapport au temps de supplémentation en CoQ10 avant de reprendre la statine ne sont pas à disposition.

Une patiente de 35 ans, végétarienne, s'adresse à votre cabinet pour une fatigue persistante. Elle aurait été sujette à plusieurs épisodes d'anémie dans le contexte d'une spoliation d'origine gynécologique puisqu'elle présente des règles régulières et abondantes. Elle est sous traitement de fer de longue date. Dans le passé, des cures annuelles de fer per os pendant 3-6 mois auraient été conduites avec succès. Tout de même, cette année sa fatigue persiste malgré la prise régulière du fer depuis neuf mois. Une prise de sang effectuée aux urgences la semaine d'avant, où elle s'est rendue pour cette fatigue, montre une anémie hypochrome microcytaire avec une ferritine à 14ug/l. On lui a proposé alors une injection de fer, qu'elle a pourtant refusé craignant le risque de coloration cutanée locale. Elle s'adresse donc à vous afin de discuter sur les alternatives thérapeutiques.

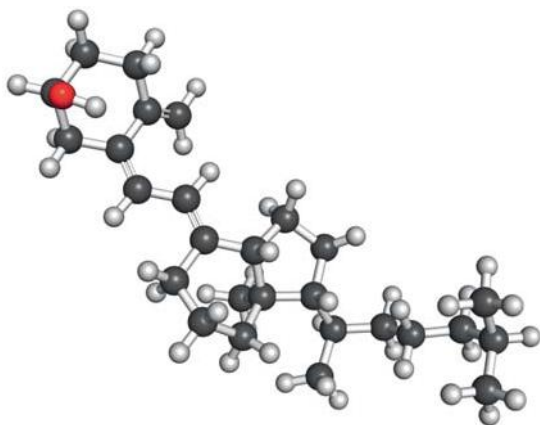
Le reste de l'anamnèse révèle des épigastralgies itératives survenant surtout sous conditions de stress. Une gastroscopie effectuée il y a six mois, a montré une muqueuse normale et les biopsies étaient négatives pour le H.Pylori. Elle rapporte avoir pris très souvent son traitement d'omeprazole 40mg pendant les derniers six mois, normalement utilisé en réserve. Ceci a été en raison d'un niveau de stress élevé dans un contexte d'une rupture sentimentale et de problèmes au travail. La prise du fer en gouttes est le matin dans un verre d'eau 30 minutes avant le repas et avant la prise de l'omeprazole.

Analyse du cas et revue ciblée de la littérature

Selon sa provenance, le fer alimentaire est disponible en deux formes : l'acide ferreux ou fer bivalent d'origine animale et l'acide ferrique ou fer trivalent d'origine végétale. Le fer bivalent est mieux absorbé et doit être pris avant les repas, tandis que le fer trivalent doit être d'abord transformé en fer bivalent avant qu'il soit absorbé. Pour ceci, un pH gastrique acide est nécessaire et donc toute hypo- ou achlorhydrie répercutera davantage sur son absorption⁽¹⁸⁾. Le fer trivalent est mieux absorbé si pris au milieu du repas et ceci le rend mieux toléré que le fer bivalent⁽¹⁹⁾.

Cette patiente prend en effet du fer trivalent (fer hydroxyde polymalté). Etant en plus végétarienne, tout le fer alimentaire ingéré est également trivalent. Comme expliqué ci-dessus l'absorption du fer trivalent est influencé par toute modification du pH gastrique. La prise fréquente d'omeprazole a dû donc jouer un rôle déterminant à l'échec du traitement substitutif oral en fer. A vrai dire, la relation de cause à effet entre le traitement des IPP et une carence martiale reste anecdotique. Pourtant un traitement d'IPP peut en effet diminuer l'efficacité du traitement substitutif oral en fer⁽²⁰⁾. Le fer d'origine végétale est prioritairement concerné puisque les IPP peuvent diminuer son absorption jusqu'à 50%⁽²¹⁾. De ce fait, la stratégie proposée pour ce cas (en dehors d'une substitution intraveineuse) serait de :

- privilégier la substitution avec du fer bivalent, pris le matin à jeun avec un verre d'agrumes pressées (orange, citron). Les agrumes riches en acide ascorbique, feront baisser le pH gastrique. En plus, l'acide ascorbique en soi, formera des complexes avec l'acide ferreux et facilitera ainsi son absorption au niveau du duodénum.
- Discuter avec la patiente de l'arrêt de l'omeprazole, en faveur des médicaments avec effet moins durable sur l'acidité gastrique, comme les sels d'aluminium et de magnésium ou le sucralfate, et qu'elle devrait prendre loin de la prise de l'acide ferreux.



Enfin, devant une patiente végétarienne sous IPP et qui présente une anémie, la suspicion clinique pour une carence en vitamine B12 devrait être également haute. Le milieu acide ainsi que la pepsine (également activée en milieu acide) sont nécessaires pour la libération de la vitamine B12 depuis les protéines alimentaires. Les études examinant l'effet des IPP sur l'absorption de la vitamine B12 sont contradictoires. Pourtant quand il s'agit des patients avec certains facteurs de risque (âge avancé, gastrite à H.Pylori) la relation de cause à effet est indiscutable⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾.

Même si cette patiente ne présente pas ces facteurs de risque, ses habitudes alimentaires la rendent raisonnablement susceptible à une carence secondaire en vitamine B12, cette dernière étant peu disponible dans les produits d'origine végétale.

CONCLUSION

Il existe d'innombrables exemples d'interaction entre les médicaments et les micronutriments. Parmi eux, quelques-uns peuvent être à l'origine d'effets indésirables importants ou en revanche influencer la compliance au traitement. Une revue précédente a cité les plus importantes parmi elles, celles qui méritent d'être connues par le médecin clinicien⁽⁹⁾. Les cas dans cet article visent à donner un exemple de comment ces interactions peuvent être gérées tenant compte des comorbidités, des habitudes alimentaires et des désirs du patient.

- (1) Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Sep; 12 (5): 322-30.
- (2) Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005 Dec; 19(6): 403-14.
- (3) Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16; 150 (12): 858-68.
- (4) Fung EC, Crook MA. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge. *Cardiovasc Ther.* 2012 Oct; 30(5): e212-8.
- (5) Backes JM, Howard PA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Does simvastatin cause more myotoxicity compared with other statins? *Ann Pharmacother.* 2009 Dec; 43(12): 2012-20.
- (6) Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins «Achilles» heel? *Curr Med Res Opin.* 2011 Aug; 27(8): 1551-62.
- (7) Baker SK, Samjoo IA. A neuromuscular approach to statin-related myotoxicity. *Can J Neurol Sci.* 2008 Mar; 35(1): 8-21.
- (8) Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton-Graf L, Pichard C. [The impact of medication on vitamins and trace elements]. *Rev Med Suisse.* 2012 Jun 6; 8 (344): 1229-30, 32-4, 36.
- (9) Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol.* 2005 Nov; 62(11): 1709-12.
- (10) Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paeppe B, Mattila KM, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jul; 78(1): 60-8.
- (11) Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, et al. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2009 Sep; 27(9): 1863-72.
- (12) Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007 May 15;99(10): 1409-12.
- (13) Thibault A, Samid D, Tompkins AC, Figg WD, Cooper MR, Hohl RJ, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res.* 1996 Mar; 2(3): 483-91.
- (14) Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P, Goldenberg N, et al. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res.* 2009 Jan;153 (1): 11-6.
- (15) Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuchai C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr Med Res Opin.* 2011 Sep; 27(9): 1683-90.
- (16) Linde R, Peng L, Desai M, Feldman D. The role of vitamin D and SLC01B1*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinol.* 2010 Apr; 2 (2):77-84.
- (17) Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jun 12; 49 (23): 2231-7.
- (18) Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec; 12 (6):448-57.
- (19) Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung.* 2007; 57 (6A): 431-8.
- (20) Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J.* 2004 Sep; 97 (9): 887-9.
- (21) Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007 Sep; 56 (9): 1291-5.
- (22) Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008 Mar; 9 (3):162-7.
- (23) Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004 Apr; 57(4): 422-8.
- (24) Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Oct; 13 (10): 1343-6.