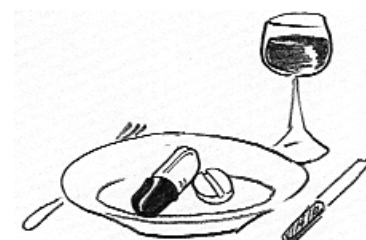


## Interactions des médicaments avec l'alimentation



L'alimentation influence la tolérance aux médicaments et leur efficacité en atténuant, ralentissant ou au contraire renforçant leurs effets. L'interaction concerne souvent l'absorption des médicaments à travers le tube digestif, mais certains nutriments en modifient le métabolisme et l'élimination (ex. : le jus de grapefruit interfère avec la clairance hépatique de nombreux médicaments). Cet article se limitera aux interactions relatives à l'**absorption** et ne développera pas leur côté pharmacodynamique, qui cause la potentialisation ou l'antagonisme de l'effet pharmacologique (ex. : sel diététique et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, régime à haute teneur en vitamine K et anticoagulants, aliments riches en tyramine et inhibiteurs de la monoamine oxydase, ...).

On caractérise l'*absorption*<sup>1</sup> sur la base de sa vitesse et de son degré de complétude. La *vitesse* d'absorption se reflète dans deux paramètres pharmacocinétiques :  $C_{max}$  (hauteur du pic de concentration plasmatique) et  $t_{max}$  (temps nécessaire pour atteindre le pic). Le pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation sous forme inchangée définit de son côté la *biodisponibilité* systémique, reflétée par l'aire sous la courbe (AUC). En l'absence de métabolisme présystémique (intestin, foie), le facteur déterminant pour la biodisponibilité est la quantité résorbée à travers les muqueuses digestives.

Les aliments peuvent influencer tant la rapidité que le degré de biodisponibilité d'un médicament. Les interactions pharmacocinétiques les plus importantes sont celles qui affectent la quantité absorbée. On sait que plus la biodisponibilité moyenne est faible, plus elle tend à varier sous l'influence de divers facteurs, dont la

prise d'aliments. Ces interactions sont cliniquement significatives pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, dont il importe que les concentrations moyennes soient confinées dans une fourchette bien définie (théophylline, phénytoïne, ciclosporine, etc.). Les changements de vitesse d'absorption influencent parfois l'efficacité d'un médicament, lorsqu'un délai d'action rapide est requis (1). Ces changements modulent aussi le profil de tolérance dans les cas où la rapidité du pic conditionne la survenue d'effets indésirables. Le paramètre vitesse d'absorption intervient surtout lors des premières prises du médicament ; à l'état d'équilibre, les aliments la modifient moins significativement.

L'influence de la nourriture sur l'efficacité et la tolérance du médicament est extrêmement difficile à prédire sur la base de considérations théoriques ou d'expériences *in vitro*. La plupart des données disponibles sont issues d'études pharmacocinétiques chez des volontaires sains, dans lesquelles le médicament est généralement administré avec ou sans repas et l'on mesure  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  et AUC. Si une influence statistiquement significative de la nourriture est fréquemment observée, un effet cliniquement significatif est plus rare. L'impact de ces interactions sur la thérapeutique est bien sûr mieux documenté par des études auprès de patients représentatifs de la population cible à traiter.

### Mécanismes d'interaction

La majorité des médicaments administrés par voie orale est absorbée principalement dans l'intestin grêle. Les substances insolubles complexées ou dégradées dans le tube digestif ne

peuvent pas être résorbées à travers la paroi intestinale. Un ralentissement de la vidange gastrique se traduit généralement par un ralentissement de la résorption, qui allonge donc le délai avant l'effet thérapeutique.

### Propriétés physico-chimiques des médicaments

La sensibilité des médicaments aux influences alimentaires dépend largement de leurs propriétés physico-chimiques et leur forme galénique, ainsi que de l'âge, l'état de santé et d'éventuelles pathologies digestives du patient. La dissolution dans le tube digestif et la capacité à traverser les membranes gastro-intestinales sont fonction du degré d'ionisation et de la polarité des molécules de substance active (2-4). Ainsi, on distingue théoriquement quatre types de médicaments :

1. **substances apolaires ionisables** (paracétamol, AINS, vérapamil, valproate, ...) : rapidement dissoutes, elles traversent aisément les membranes intestinales et sont résorbées sans problème. Il s'agit de petites molécules hydrophiles, de certains acides ou bases faibles. Les acides (AINS) ont déjà une certaine résorption gastrique, mais la plus grande partie de la dose est résorbée par l'intestin. Le rythme de la *vidange gastrique* détermine donc la vitesse d'absorption.

<sup>1</sup> Alors que le terme « absorption » est utilisé dans le sens systémique pour désigner l'ensemble des processus de transfert du produit actif du site d'administration vers la circulation, « résorption » définit localement le passage progressif du médicament à travers la paroi d'un organe (paroi intestinale, capillaire sanguin, épiderme...).

2. **substances apolaires non ionisables** (ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine, ...): peu solubles, leur faible fraction solubilisée traverse aisément les membranes intestinales. Le facteur limitant est ici la *solubilité*. Des repas riches en graisses favorisent l'absorption en ralentissant la vidange et stimulant la sécrétion gastrique et biliaire. Des excipients galéniques peuvent aussi l'améliorer.
3. **substances polaires ionisables** (alendronate, captopril, furosémide): très solubles, elles traversent cependant mal les membranes intestinales. La *perméabilité* détermine donc l'absorption, laquelle a surtout lieu au niveau du duodénum. La prise concomitante d'aliments – indépendamment du taux de graisses – tend donc à diminuer leur absorption.
4. **substances polaires non ionisables** (colistine, amphotéricine B): à la fois peu solubles et traversant mal les membranes intestinales, leur biodisponibilité est médiocre mais on utilise parfois la voie orale pour une action locale. La prise de repas a des conséquences imprévisibles (2-3).

### **Interactions physico-chimiques avec les médicaments**

Les interactions physico-chimiques touchent principalement la vitesse de dissolution ou de résorption des médicaments et parfois la biodisponibilité.

le **pH** agit principalement sur la solubilité des médicaments ionisables, souvent un facteur limitant souvent l'absorption. Lorsque le pH augmente suite à l'action neutralisante d'un repas, les bases faibles (indinavir, itraconazole) précipitent, alors que les acides faibles (saquinavir) se solubilisent. La nourriture n'a par contre aucun effet sur la résorption du ritonavir. Le pH influence aussi la stabilité des substances ionisables. Les acides labiles comme la pénicillamine ou l'érythromycine sont particulièrement

sensibles aux variations de pH et un repas peut leur faire perdre jusqu'à 50% de leur biodisponibilité.

**Chélation:** la formation de chélates insolubles entre des cations métalliques comme le calcium, le magnésium ou le fer et des tétracyclines ou des fluoroquinolones est bien documentée. La doxycycline et la minocycline, très utilisées, n'interagissent pas avec les aliments. Par contre, la ciprofloxacine et la norfloxacine peuvent voir leur biodisponibilité diminuer de 33 et 50% respectivement après l'ingestion de produits laitiers. La biodisponibilité des biphosphonates alendronate et risédronate est maximale le matin à jeun, quoique de moins de 1% de la dose administrée. L'absorption de ces médicaments est très fortement compromise par les cations divalents: le jus d'orange ou le café à la place d'eau lors de la prise diminue encore la biodisponibilité d'environ 60 et 85% respectivement. Plus la prise est éloignée du petit déjeuner, mieux le médicament est résorbé. L'ingestion d'halopéridol avec du café ou du thé conduit à la formation de complexes insolubles mais cette interaction n'est pas très bien documentée.

**Autres actions chimiques:** la liaison aux éléments gras de la nourriture est responsable de nombreuses interactions cliniquement significatives. Un repas complet avant la prise d'indinavir diminue de 56% sa biodisponibilité par rapport à une ingestion à jeun. Par contre, celle du saquinavir est augmentée de 100 à 200% par l'ingestion d'un petit déjeuner. Celle de l'albendazole, un vermifuge courant, est quadruplée par un repas riche en graisses, ce qui n'est pas souhaitable si l'on désire une action locale. Le même repas augmente aussi la biodisponibilité de certains antimalariques (atovaquone, arthemether-lumefantrine) et double celle de l'antifongique itraconazole.

**Adsorption sur des fibres non digestibles:** les fibres, telles que celles utilisées dans le traitement antidiabétique, retardent la résorption de la di-

goxine dans les 6 heures après la prise et diminuent de 28% la biodisponibilité de la phénoxyéthylamine. La pectine et le son d'avoine empêchent la résorption de la lovastatine (non commercialisée en Suisse), d'où perte de l'activité hypolipémiante. Les patients hypothyroïdiens qui suivent un régime riche en fibres demandent une dose de thyroxine plus élevée, l'hormone thyroïdienne étant adsorbée (3).

**Autres mécanismes:** Une consommation excessive d'alcool endommage la muqueuse gastrique et duodénale. Les boissons fortement alcoolisées ralentissent la vidange gastrique, ce qui peut renforcer l'efficacité de l'extraction hépatique. Pratiquement toutes les interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes entre la caféine et les médicaments ne mettent pas en cause la résorption mais le métabolisme via le cytochrome P450 CYP1A2 et ne seront donc pas abordés ici. Un possible effet de l'alcool sur la résorption des médicaments est peu documenté. De nombreux médicaments étant déjà métabolisés au niveau de la paroi intestinale puis lors du premier passage hépatique (CYP3A4 principalement), un important potentiel d'interactions existe. Un lien entre celles-ci et des effets cliniques sur les substrats du CYP3A4 est bien documenté pour le jus de pamplemousse. Enfin, on a réalisé ces dernières années l'importance physiologique de certains transporteurs de médicaments, tels que la P-glycoprotéine, dont un des rôles est d'évacuer les molécules pharmacologiquement actives en retour vers la lumière intestinale. Ces pompes limitent ainsi l'absorption de certains médicaments (ciclosporine, digoxine) et leur inhibition par divers nutriments pourrait aussi influencer la biodisponibilité de ces substrats (5-6).

### **Effets physiologiques liés à l'alimentation**

**Motilité gastro-intestinale:** la motilité gastro-intestinale est influencée par la quantité et la composition

de la nourriture: volume, teneur calorique, température et viscosité déterminent la vitesse de vidange gastrique, qui est inversement proportionnelle au volume et à la teneur énergétique de la nourriture ingérée. Un café sucré retardera par exemple la résorption de la caféine, molécule hydrophile. Les éléments gras à contenu calorique élevé retardent davantage la vidange gastrique que les hydrates de carbone ou les protéines. Un ralentissement de la vidange va favoriser la résorption gastrique d'un médicament lorsque celle-ci est significative.

On mesure une biodisponibilité 2 fois et demi plus élevée lorsque le montelukast est pris après le petit déjeuner. De même, la résorption du cefetamet-pivoxil et du céfuroxime-axetil est retardée mais leur biodisponibilité passe de 41 à 78% si un repas est pris en même temps. Cet effet est dû au contact prolongé de ces médicaments avec les estérases de la paroi gastrique, lors duquel est libérée la substance active (2).

**Sécrétion acide:** la présence d'aliments dans l'estomac stimule la sécrétion de suc gastrique et d'enzymes, en même temps qu'elle neutralise transitoirement le pH. Il en résulte différents effets suivant la sensibilité du médicament à la dégradation et l'action de l'acidité sur son passage en solution, comme évoqué ci-dessus (antirétroviraux, antifongiques).

**Les acides biliaires** augmentent la solubilité de l'halofantrine [Halfan®] suite à la formation de micelles. Un repas riche en graisses augmente de 12 fois la biodisponibilité de ce dernier, ce qui signifie une toxicité augmentée. Cet antimalarique, utilisé dans certaines indications seulement, ne doit donc être en aucun cas pris avec un repas riche en graisses en raison du risque d'arythmies potentiellement fatales (allongement du QT). Les acides biliaires sont aussi impliqués dans d'autres interactions fortement influencées par le contenu en graisses des aliments et touchant des médica-

ments liposolubles (ex: ciclosporine) (2).

**Transport actif épithélial:** les médicaments et les aliments peuvent entrer en concurrence au niveau du système de transport intestinal des protéines. Des effets de saturation ont ainsi été observés lors de la prise de gabapentine avec des aliments riches en protéines. De même, les malades Parkinsoniens doivent être avertis d'une diminution de l'absorption de la lévodopa lors de prise concomitante de grandes quantités de protéines.

**Cycles circadiens:** Dans certains cas, l'administration d'un médicament à un moment précis de la journée permet d'optimiser son effet (chronopharmacodynamie) ou d'influencer son devenir dans l'organisme (chronopharmacocinétique). En effet, divers paramètres physiologiques tels que température corporelle, vitesse cardiaque, pression sanguine, taux hormonaux, débit rénal, sécrétion gastrique, etc. suivent un rythme circadien (7). Ces principes sont reconnus pour certaines classes de médicaments administrés une fois par jour (antihypertenseurs pris le matin, antiulcéreux le soir) mais appliqués de manière empirique et moins justifiée pour d'autres (vitamines, antidépresseurs,...). L'horaire des repas peut influencer ces cycles. Dans tous les cas, un horaire régulier de prise du médicament et des repas est souhaitable pour une efficacité et une tolérance constantes.

### Autres facteurs

**Dose et quantité d'aliments:** Les interactions dépendent de la dose administrée et de la quantité d'aliments qui se rencontrent dans le tube digestif. Au-delà d'une certaine dose, selon le mécanisme impliqué, une interaction peut devenir insignifiante sur le plan clinique. Par exemple, la résorption de 700 mg et plus de rifampicine n'est pas influencée par la nourriture, alors qu'elle est diminuée à dose plus basse.

**Boissons:** les boissons légèrement acides (à base de cola par ex.) améliorent la faible biodisponibilité de l'itraconazole et du kétoconazole chez les personnes souffrant d'hypochlorhydrie gastrique. Les tanins contenus dans le thé empêchent l'absorption du fer, interaction parfois cliniquement significative chez les grands buveurs de thé et les personnes à l'alimentation pauvre en fer (5).

**Préparations retard:** Le délai de libération, voire la quantité libérée, sont souvent influencés par les propriétés physiques de l'environnement (pH, motilité) autant que par la formulation galénique (dureté, adjuvants). Au contact des aliments, certaines préparations retard peuvent libérer leur substance active trop rapidement («dose dumping») et élever ainsi les taux plasmatiques jusqu'à des valeurs toxiques. Cela a été démontré avec des préparations retard de théophylline (sur 24 h), dont la résorption peut fortement fluctuer selon la substance et la composition du repas. On a montré chez des enfants souffrant d'asthme bronchique une biodisponibilité diminuée de 70%, après doses multiples en cas de prise 10 minutes après au lieu d'avant le petit déjeuner. D'un autre côté, un régime laxatif peut accélérer le transit au point d'éliminer fécalement la préparation avant que toute la dose ne soit libérée (5).

**Génériques:** Il existe des différences cinétiques entre des spécialités originales et leurs génériques, même si la bio-équivalence a été établie sur la base d'études cliniques rigoureuses, qui se limitent le plus souvent à des sujets sains en condition basale, c'est-à-dire à jeun. Ainsi, l'administration postprandiale de certains génériques du vérapamil (forme retard) conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées que l'original [Isoptin®], alors que dans le cas de la méfloquine un repas réduit la biodisponibilité du générique par rapport à celle de l'original [Lariam®].

## Que retenir?



Les restrictions relatives à la prise du médicament par rapport aux repas reposent sur deux principes :

**garantir l'efficacité:** le repas influence les paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments. Les modifications sont multiples (vitesse d'absorption, pic sérique, vidange gastrique, métabolisation) et peuvent affecter la biodisponibilité, avec une influence significative sur l'efficacité voire la toxicité du médicament.

**améliorer la tolérance:** la prise de certains médicaments pendant le repas peut en améliorer la tolérance digestive ou éventuellement systémique.

Dans la majorité des cas, un médicament peut être pris sans tenir compte de l'heure du repas mais certains, connus pour irriter le tractus gastro-intestinal à jeun, sont mieux tolérés s'ils sont pris avec un repas.

Il est important de connaître les quelques cas où le médicament doit impérativement être administré à jeun (pour garantir une bonne efficacité) ou selon un protocole strict (pour éviter des effets indésirables potentielle-

ment sévères). Le tableau énumère les interactions aliments-médicaments les plus classiques dont le retentissement clinique est probable. Certains médicaments dont l'action se limite au tube digestif doivent être aussi peu résorbés que possible et font donc l'objet de recommandations particulières (ex : anti-acides, enzymes digestives, antifongiques locaux). D'autres peuvent voir leur tolérance digestive améliorée par la prise concomitante de nourriture, au dépend toutefois de leur rapidité d'action, comme c'est le cas pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## Références :

1. Gauthier. Drug Safety 1998; 18: 383.
2. Fleisher. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 233.
3. De Luca. Pharma-kritik 2001; 6: 21.
4. Hörter. Adv Drug Deliv Reviews 2001; 46: 73.
5. Singh. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 213.
6. Tschanz. Adv Pharmacol 1996; 35: 1.
7. Lemmer. Clin Pharmacokinet 1994; 26: 419.
8. Compendium Suisse des médicaments, Documed, 2002.
9. Giraud. Tables d'utilisation des médicaments, 4e éd., Frison-Roche, 1998.
10. Manuel pratique du pharmacien Suisse, Medon Verlag, 2000-2001
11. Williams. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1996; 21: 201

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr Anne-Florence Wasilewski-Rasca de sa collaboration à ce numéro.  
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable:** Dr. J. DESMEULES – E-mail: [jules.desmeules@hcuge.ch](mailto:jules.desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAIZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 – Fax (022) 382 99 40 – Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.– Tél. (022) 702 93 22 – Fax (022) 702 93 55 – Email: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants: FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2002 -Genève



Exemples d'interactions cliniquement significatives entre l'alimentation et les médicaments et leurs implications pratiques \*

Modalités de prise	Principe actif <sup>(®)</sup>	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture.
A prendre hors des repas	1 h avant ou ≥ 2 h après produits laitiers	Quinolones : ciprofloxacine (Ciproxine <sup>®</sup> ), norfloxacine (Noroxine <sup>®</sup> ) formation de chélates avec le calcium contenu dans les produits laitiers. ↓ biodisponibilité de 30% (à jeun : 70-80%), ↓ C <sub>max</sub> de 50%
	avec de l'eau 1 h avant ou 2 h après	érythromycine (Erythrocin <sup>®</sup> ) inactivé par acidité gastrique (varie en fonction des préparations). ↓ C <sub>max</sub> et biodisponibilité jusqu'à 50%.
	> 30 min avant ou 2 h après	isoniazide (Rimifon <sup>®</sup> ) ↓ vitesse et importance de la résorption avec repas riches en hydrates de carbone. ↓ C <sub>max</sub> de 20% et biodisponibilité de 19%.
	1 h avant ou 2 h après	pénicillamine (Mercaptyl <sup>®</sup> ) formation de chélates. ↓ biodisponibilité de 50% avec le repas.
		phénoxyéthyl-pénicilline (Stabicilline <sup>®</sup> ) adsorption sur fibres non digestibles. ↓ biodisponibilité de 28%.
		rifampicine (Rimactan <sup>®</sup> ) ↓ résorption si dose < 700 mg, sinon inchangé.
	30 min avant petit déjeuner	lévothyroxine (Eltroxin <sup>®</sup> ) adsorption sur fibres digestibles. ↓ résorption.
	avec de l'eau 30 min avant petit déjeuner	Diphosphonates : alendronate (Fosamax <sup>®</sup> ), risédronate (Actonel <sup>®</sup> ) Formation de chélates. ↓ > 50% biodisponibilité avec repas (à jeun : < 1%).
à heure fixe (évent. à jeun)	théophylline -forme retard- (Euphyllin <sup>®</sup> retard, Unifyl <sup>®</sup> , Théolair SR <sup>®</sup> ) modification de la libération du principe actif. Effets variables.	
Avec le repas	arthémether-luméfantine (Riamet <sup>®</sup> )	résorption ↑ avec repas riche en graisses. ↑ biodisponibilité (x 2) des deux médicaments.
	atovaquone (Wellvone <sup>®</sup> , dans Malarone <sup>®</sup> )	résorption ↑ avec repas riche en graisses. ↑ biodisponibilité (x 2.5) avec petit déjeuner standard
	ou avec beaucoup d'eau	lévodopa (dans Madopar <sup>®</sup> , Sinemet <sup>®</sup> ) pH gastrique, vitesse de vidange gastrique et teneur en protéines, entre autres, influencent résorption. ↑ résorption par augmentation du pH ou ralentissement de la vidange gastrique.
Après le repas	2 h après	didanosine (Videx <sup>®</sup> ) ↑ sécrétion acide et transit gastrique allongé par repas, favorisant l'hydrolyse. ↓ C <sub>max</sub> de 54% et biodisponibilité de 47% (à jeun : 60%).
	immédiatement après	ganciclovir (Cymeveve <sup>®</sup> ) résorption ↑ avec repas riche en graisses. ↑ biodisponibilité de 20% (à jeun : 2 à 8%).
	dans les 2 h après	saquinavir (Fortovase <sup>®</sup> , Invirase <sup>®</sup> ) vidange gastrique ralentie. ↑ biodisponibilité.
	immédiatement après repas gras	itraconazole (Sporanox <sup>®</sup> ) vidange gastrique ralentie avec repas gras. ↑ biodisponibilité (x 2).
	immédiatement après	méfloquine (Lariam <sup>®</sup> , Mépha-quine <sup>®</sup> ) vitesse et importance de la résorption augmentées par repas. ↑ C <sub>max</sub> de 50% et ↑ biodisponibilité de 30%.
	immédiatement après	cefatemet-pivoxil, cefuroxime-axetil (Globocel <sup>®</sup> , Zinat <sup>®</sup> ) (pro-médicaments) vidange gastrique ralentie par repas, effet des estérases gastriques prolongé, ↑ bioactivation. ↑ C <sub>max</sub> de 31-37% et ↑ biodisponibilité de 41-78% (à jeun 30-40%)
Eviter les repas riche en graisses	albendazole (Zantel <sup>®</sup> )	↑ résorption avec repas riche en graisses. ↑ biodisponibilité (x 4) (à jeun < 5%) (risque de toxicité augmenté, médicament destiné à l'usage local).
	halofantrine (Halfan <sup>®</sup> )	↑ solubilité (formation de micelles avec les acides biliaires). ↑ biodisponibilité (x 12).
	+ repas riches en calories	indinavir (Crixivan <sup>®</sup> ) précipitation par augmentation du pH gastrique. ↓ C <sub>max</sub> de 46-74% (biodisponibilité à jeun : 65%).

\* Références 5, 6, 8-11