

Mots clés :

Interactions
aliments-
médicaments ;
Interactions
médicamen-
teuses ;
Pamplemousse
[Drug Interac-
tions ; Food-
Drug Interac-
tions ; Grape-
fruit]

Consommez-vous des pamplemousses ?

Le pamplemousse et autres agrumes sont généralement considérés comme bénéfiques pour la santé. Une équipe canadienne attire cependant l'attention, depuis 20 ans, sur les risques d'interaction avec plus de 85 médicaments. Sa récente revue systématique d'essais randomisés et études de cas signalait que le nombre de médicaments concernés augmentait rapidement, de 17 à 43 au Canada entre 2008 et 2012, soit en moyenne 6 de plus chaque année¹. La consommation croissante d'agrumes nécessite que nous comprenions – et faisons comprendre – ce risque pour éviter des accidents iatrogènes parfois graves avec des médicaments de prescription souvent courante.

Concepts-clés

Le plus important des mécanismes en jeu est la bio-inactivation enzymatique des médicaments ingérés par les cytochromes P450, notamment CYP3A4 (environ 50% des médicaments), au niveau de l'intestin puis du foie. Cette double métabolisation réduit la biodisponibilité de la dose ingérée, par exemple de 15% pour la féلودipine. Toute diminution de cette activité entraîne donc une augmentation de la biodisponibilité. Or, les furanocoumarines du pamplemousse sont métabolisées par le CYP3A4 en intermédiaires qui inactivent l'action enzymatique dans le tractus intestinal (la pharmacocinétique des médicaments intraveineux est inchangée). Toutes les formes sont concernées (fruit, jus sous toutes formes), 200 ml de jus suffisant à augmenter la concentration du médicament ingéré avec des effets cliniques notables. Les oranges de Séville (souvent utilisées dans les confitures), les citrons et les pomelos peuvent avoir la même interaction, mais pas diverses variétés d'oranges douces (celles de Valence par ex.) qui ne contiennent pas de furanocoumarines.

Médicaments concernés

Ce n'est pas un effet de classe. Il est spécifique à chaque médicament concerné, qui doit avoir 3 caractéristiques : voie d'administration orale, biodisponibilité faible à intermédiaire, et métabolisation par CYP3A4 (les monographies récentes le signalent). De nombreux autres facteurs interviennent (dose toxique du médicament, vulnérabilité du patient, contexte de consommation du fruit...). Ainsi, pour la féلودipine, 200 à 250 ml de jus de pamplemousse 3 fois par jour pendant 6 jours multiplient la dose systémique du médicament par 5. A 10h et 24h de la consommation du fruit, l'effet est encore de 50% et 25% du maximum.

Que conclure pour notre pratique ?

De nombreux aliments interfèrent avec le métabolisme des médicaments.

Une simple requête avec *grapefruit [AND] drugs* liste 365 articles sur *Pubmed*. Les furanocoumarines, largement répandues dans le monde végétal, ne sont pas seules en cause. Des interactions ont été démontrées *in vitro* avec des boissons et aliments aussi divers que la bière, le vin rouge, le thé noir, l'ail, diverses tisanes et épices, les noix de muscade, les tomates, pommes, solanacées (pomme de terre, aubergine, piment doux, poivron...) etc². La liste ne peut être limitative.

L'activité des CYP peut se trouver diminuée (cas du pamplemousse) mais aussi augmentée (alcool, tabac...). C'est au prescripteur de vérifier l'existence d'inducteurs ou d'inhibiteurs des CYP impliqués avant de prescrire, surtout en cas d'associations médicamenteuses (rubrique "Propriétés pharmacocinétiques"), et d'autant plus qu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite³.

Patients « à risque »

La vulnérabilité personnelle intervient pour beaucoup. Pour la féلودipine, 250 ml de jus de pamplemousse font varier la concentration sérique entre 0 et 8 fois par rapport à l'eau... Il existe des variations individuelles de concentration intestinale en CYP3A4. Les effets toxiques les mieux documentés concernent des médicaments sensibles à dose thérapeutique stabilisée, pour lesquels plusieurs jours de consommation de jus de pamplemousse ont entraîné une toxicité grave. C'est particulièrement vrai chez les plus de 70 ans.

Interactions graves

Bailey *et al.* soulignent 3 types de notifications parmi les plus graves : *torsades de pointe* (amiodarone, dronedarone, mais aussi antimitotiques inhibiteurs de la tyrosine kinase) ; *rhabdomyolyse* (statines : simva-, lova-, ator- avec des variations, mais pas prava-, ro-suva- et fluvastatine) ; *néphrotoxicité* (ciclosporine et tacrolimus, 5 à 6 fois les concentrations souhaitées...). L'augmentation du risque de cancer du sein, évoquée dans des études observationnelles chez des femmes post-ménopausées prenant des estrogènes et consommant du jus de pamplemousse, n'a pas été confirmée mais fait toujours controverse. D'autres cas ont été rapportés de myélotoxicité avec la colchicine, de thromboses veineuses avec les estrogènes, de risque hémorragique avec les AVK, et bien d'autres encore.

Ce que nous ne savons pas

La liste de médicaments ayant fait l'objet d'essais ou de notifications n'est pas exhaustive, d'autant moins que les « accidents » ne sont pas toujours graves ni signalés. Divers aspects n'ont pas été étudiés (types de pamplemousse, blanc ou rose, conditions de conservation, autres fruits, dont la pomme, etc.)

Références

- 1- Bailey DG *et al.* Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*. 2012; DOI:10.1503/cmaj.120951.
- 2- Sunaga K *et al.* Mechanism-Based Inhibition of Recombinant Human Cytochrome P450 3A4 by Tomato Juice Extract. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(3):329-34.
- 3- ANSM Interaction médicaments et pamplemousse - Point d'information. 29/11/2012.