

Information destinée aux professionnels de santé

Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse

Les médias ont récemment évoqué la diminution de l'effet de médicaments utilisés en cardiologie, cancérologie, transplantation, infectiologie, en cas de prise de jus de certains fruits comme l'orange, le pamplemousse ou la pomme.

L'Afssaps souhaite spécifiquement rectifier et compléter l'information sur les interactions entre médicaments et jus de pamplemousse. Jusqu'à présent, seul le jus de pamplemousse est connu pour interagir fortement avec quelques médicaments. Il ne s'agit pas d'une réduction de l'efficacité de ces médicaments, mais d'une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables, avec un risque d'autant plus important que la marge thérapeutique du médicament concerné est étroite.

L'absorption intestinale de certains médicaments est régulée dans les entérocytes par la présence d'une enzyme, le CYP3A4, couplée à un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp). Le CYP3A4 métabolise directement ces médicaments dans l'entérocyte, alors que la P-gp favorise leur rejet dans la lumière intestinale. Par leur effet inhibiteur puissant du CYP3A4, certaines substances (la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine), présentes dans le pamplemousse, entrent en compétition avec ce système, ce qui augmente l'absorption intestinale des médicaments substrats du CYP3A4. Les conséquences sont une majoration de leurs effets indésirables dose-dépendants, équivalant à un surdosage. Les médicaments à risque sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit. Il s'agit de :

- la simvastatine, et dans une moindre mesure, l'atorvastatine. Pour la simvastatine, la biodisponibilité peut être multipliée d'un facteur 15, ce qui revient à prendre en une fois la dose de deux semaines. Elle double pour l'atorvastatine. Des cas de rhabdomyolyse, attribuée à une interaction entre la simvastatine et le jus de pamplemousse, ont été publiés ;
- les immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine...), avec risque accru de néphrotoxicité ;
- le cisapride, avec un risque de torsades de pointes.

Un effet identique sur les dihydropyridines a été démontré. Mais, à l'exception de la lercanidipine, les variations pharmacocinétiques observées lors d'une prise simultanée de jus de pamplemousse et des médicaments de cette classe n'ont pas de traduction clinique significative sur les effets hémodynamiques ou indésirables de ces médicaments.

Le Thesaurus des interactions médicamenteuses recense quelques autres médicaments (buspirone, carbamazépine) pour lesquels une majoration du risque de surdosage est possible.

L'information relayée récemment par les médias s'inspire du compte rendu de la communication de David Bailey du 19 août aux journées de l'American Chemical Society, à Philadelphie.

Celle-ci repose sur les résultats d'une étude (Bailey DG et al. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clinical Pharmacol Ther* 2007;81:495-502.) L'accent est mis sur la baisse d'absorption d'une molécule, la fexofénadine, via l'inhibition, par le jus de pamplemousse, de l'activité d'un transporteur protéique de la famille des OATP. C'est donc l'effet exactement inverse de celui mentionné plus haut qui a été retrouvé ici. Toujours selon les mêmes auteurs, les jus d'orange et de pomme, à raison de 1200 ml, diminuent l'absorption de la fexofénadine de 28 et 23 %, respectivement.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Ces résultats ont été obtenus chez des volontaires sains en s'appuyant uniquement sur des données pharmacocinétiques, lesquelles ne reproduisent pas exactement les conditions réelles de prise.

Intéressants pour le chercheur, ils demeurent sans portée pour le prescripteur ou son patient. En effet, cette interaction ne s'applique qu'à la féxofénadine. On ne saurait extrapoler ces résultats à d'autres médicaments puisque, à ce jour, hormis la féxofénadine, on ne connaît pas de substrats spécifiques de ce transporteur, au moins chez l'homme.

Il est aussi important de rappeler que l'impact d'autres jus de fruits sur la pharmacocinétique des médicaments n'a pas été mis en évidence par d'autres équipes.

L'interprétation des résultats d'une étude isolée doit se faire avec prudence. L'hypothèse émise dans cette étude ne doit pas faire oublier que le risque d'interaction clinique le plus important à prendre en compte avec le jus de pamplemousse reste indiscutablement celui du surdosage avec les médicaments précédemment cités.