

Les interactions médicamenteuses avec le jus de pamplemousse ont-elles lieu uniquement avec les préparations commerciales?

Jean-François Croteau, Hélène Boyer

Mots-clés : pamplemousse, citrus paradisi, jus commercial, jus pressé, chaire, extrait, huile, CYP3A, 6'7'-dihydrobergamottin, 6'epoxybergamottin

Exposé de la question

Le pamplemousse est un fruit populaire avec lequel plusieurs médicaments interagissent. Certaines études indiquent que l'interaction serait provoquée par une molécule présente dans la pelure du fruit. Quelles sont les données probantes au sujet de cette affirmation?

Introduction

Les cliniciens doivent souvent gérer des interactions médicamenteuses, dont celles impliquant le pamplemousse. Les pratiques diffèrent selon la situation clinique. Il est possible de diminuer la dose, de cesser la boisson favorite du patient, de privilégier une alternative thérapeutique ou de monitorer les effets pharmacodynamiques de la molécule. Voici quelques données qui peuvent influencer votre opinion sur la façon de gérer l'interaction.

Problématique

La famille des furanocoumarines serait à l'origine de cette interaction. Plusieurs des membres de cette famille peuvent ensemble avoir un effet synergique d'inhibition métabolique. Les données les plus récentes suggèrent que la 6'7'-dihydrobergamottin (DHB) pourrait à elle seule causer la majeure partie de l'inactivation des cytochromes 3A intestinaux. Cette inactivation persisterait pendant trois jours¹. Cette furanocoumarine, responsable de l'interaction, proviendrait de l'huile de pamplemousse se retrouvant dans la pelure du fruit. Les furanocoumarines sont photosynthétisées; ainsi, elles sont localisées en périphérie, car la lumière n'atteint pas la chaire du fruit. Des analyses chromatographiques démontrent en effet que la DHB est présente à des concentrations de 15,700 mM dans l'huile comparativement à 15,2 mM dans la chaire².

Lors de la préparation des jus commerciaux, de l'huile de pamplemousse est ajoutée afin de rehausser la saveur. Cependant, des dosages de DHB effectués sur des préparations commerciales et des préparations maison n'ont pas montré de différences importantes quant à leur teneur (ex. : Tropicana Golden, n=5, 15,3-43,3 µM; Pamplemousse blanc Floride, n=9, 14,0-33,6 µM). Nous pouvons aussi noter l'importante variation des teneurs en DHB pour différents échantillons du même produit. Par ailleurs, on croit que la 6'epoxybergamottin (EBG), une autre furanocoumarine présente dans l'huile de pample-

mousse, contribuerait aussi à l'interaction. En effet, l'analyse de la composition des jus commerciaux a pu mettre en évidence une quasi-absence d'EBG (0,1 µM) dans les jus commerciaux malgré l'ajout d'huile de pamplemousse (concentration en EBG = 15,700-22,400 µM). En milieu acide, cette EBG se transformerait en DHB, ajoutant ainsi au DHB que contient déjà l'huile ajoutée au jus du commerce².

Revue des études

Une première étude en chassé-croisé, quatre directions, effectuée chez dix hommes et deux femmes a évalué l'effet des différentes parties du pamplemousse sur la pharmacocinétique de la féلودipine 10 mg libération prolongée par voie orale. L'effet de 250 ml de jus de pamplemousse commercial a été comparé à celui de la chaire de 12 fruits, à celui d'un extrait de pelure de pamplemousse de trois fruits et à celui de l'eau. L'aire sous la courbe a été augmentée en moyenne de 305 % avec le jus commercial (p<0,001), de 319 % avec la chaire (p<0,05) et de 364 % avec l'extrait (p<0,01) comparativement à celle obtenue avec l'eau. L'auteur conclut qu'une interaction est possible avec le jus du commerce, le fruit lui-même ou les marmelades contenant une partie de la pelure du fruit³.

Une deuxième étude en chassé-croisé chez six hommes a comparé l'effet de 300 ml de jus de pamplemousse fraîchement pressé à celui de 300 ml d'eau sur la pharmacocinétique et l'intervalle QT corrigé de 120 mg de terféndine administrée par voie orale. La concentration plasmatique maximale de la terféndine était de 2,1 ng/ml avec l'eau et de 7,2 ng/ml avec le jus de pamplemousse fraîchement pressé (p<0,05). L'aire sous la courbe aussi a été influencée par l'administration du jus, passant de 16,3 ng/h/ml avec l'eau à 40,6 ng/h/ml avec le jus. Parmi les six participants à cette étude, cinq ont vu leur intervalle QT corrigé augmenté par le pamplemousse. Cependant, ces allongements n'ont pas atteint des niveaux statistiquement significatifs. Comme l'auteur le mentionne, les participants étaient des hommes, âgés entre 26 et 48 ans, sans

Jean-François Croteau, B. Pharm., est étudiant à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre universitaire de santé McGill.

Hélène Boyer, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Saint-Luc du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

antécédents médicaux, donc sans facteurs prédisposant à une cardiotoxicité. On ne connaît pas l'effet de cette interaction chez des patients plus à risque⁴.

Conclusion

En conclusion, l'effet de l'interaction discutée est difficile à prévoir vu l'importante variation en DHB des différentes préparations ou lots disponibles. Ainsi, l'ajustement posologie semble difficilement envisageable. L'utilisation de la chaire à pamplemousse semble aussi affecter les niveaux plasmatiques de certains médicaments, et ce, de façon similaire aux jus commerciaux. Une option intéressante demeure la substitution de la molécule pour une autre de meilleure biodisponibilité ou empruntant une voie métabolique autre que celle du cytochrome P450 3A.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage au centre d'information pharmacothérapeutique du CHUM.

Pour toute correspondance :
Jean-François Croteau
Département de pharmacie
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514-934-1934, poste 31601
Télécopieur : 514-843-1601
Courriel : Jf.croteau@umontreal.ca

Références

1. Dahan A, Altman H. Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability – mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:1–9.
2. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM et coll. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. *Drug metabolism AND Disposition* 1997;25:1228-1233.
3. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:468-77.
4. Clifford CP, Adams DA, Murray S, Taylor GW, Wilkins MR, Boobis AR et coll. The cardiac effects of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:311-15.