

Agrumes et médicaments : un cocktail parfois difficile à apprécier. Par Stéphane Korsia-Meffre , VIDAL- date de publication : 30 juin 2022

Pourquoi quelques agrumes, dont le pamplemousse, ne font-ils pas bon ménage avec certains médicaments ? Quels sont les dangers ? Quels sont les patients les plus à risque ? Où trouver une information de référence sur les médicaments concernés par ces interactions toxiques ?

Résumé

Dans un contexte de recommandations nutritionnelles favorisant la consommation de fruits, le sujet des **interactions entre le pamplemousse et certains médicaments** est devenu populaire dans les échanges entre patients sur les réseaux sociaux.

Si les professionnels de santé sont conscients de l'existence de ce type d'interaction, amenant parfois à des accidents graves, il n'est pas superflu de rappeler **quelles sont les substances actives concernées, quels sont les agrumes et produits dérivés d'agrumes potentiellement dangereux, et comment les deux interagissent pour provoquer un surdosage toxique.**

Par ailleurs, il est à signaler une certaine **discordance dans les sources officielles d'information** listant les médicaments qui ne doivent pas être associés au pamplemousse. Quelles qu'en soient les raisons, ces divergences peuvent semer la confusion dans l'esprit du professionnel de santé comme dans celui du patient curieux qui irait comparer ces sources. Un travail d'**harmonisation** serait utile dans un contexte de croissance rapide du nombre de substances actives concernées par ces interactions potentiellement mortelles.

Avant d'aborder les complexités des interactions médicamenteuses, il est nécessaire d'évoquer celles, bien pires, de la classification des agrumes... En effet, ce que nous appelons « pamplemousse » (rose ou jaune) n'en est pas un : *Citrus x paradisi* est officiellement un **pomelo** (un hybride de pamplemousse et d'orange douce). L'authentique pamplemousse (*Citrus maxima*) est beaucoup plus gros et toujours jaune. Cultivé aux Antilles ou en Polynésie, il est parfois présent sur les étals, emballé dans du plastique ou dans un filet rouge, sous le nom de... « pomelo de Chine » ! Pour ajouter une couche de complexité supplémentaire, notre « pamplemousse » se dit *grapefruit* en anglais alors que le (vrai) pamplemousse se dit... *pomelo*. Avis aux lecteurs d'articles scientifiques anglo-saxons ! Pour la suite de notre article, nous conserverons l'appellation erronée, mais commune de pamplemousse pour le fruit défendu (*Citrus x paradisi*).

Environ 40 % des Français consomment du pamplemousse, dont 30 % chaque semaine et 79 % au moins une fois par mois [1]. La question des interactions entre ce fruit et les médicaments n'est donc pas anecdotique.

Derrière le pamplemousse, une poignée d'autres agrumes problématiques

Les interactions toxiques entre le pamplemousse et certains médicaments sont dues à des substances, les **furanocoumarines**, présentes surtout dans la partie blanche située sous l'écorce (appelée « **albédo** »). Le pamplemousse n'est pas le seul agrume à contenir des furanocoumarines dans son albédo. C'est également le cas pour les **oranges amères** (*Citrus aurantium*, bigaradier, orange de Séville), les **bergamotes** (*Citrus bergamia*), les **citrons verts** (*Citrus latifolia* et *Citrus aurantifolia*) et les **tangelos** (hybrides entre *Citrus x paradisi* et le mandarinier, *Citrus reticulata*).

Parce que **les jus industriels de pamplemousse** sont obtenus par pression totale du fruit (y compris l'écorce et l'albédo), ils **sont plus riches en furanocoumarines** que ceux pressés à domicile, dans le respect de l'albédo. De plus, ces substances résistent à la cuisson et les **marmelades** contenant les agrumes cités précédemment en contiennent des quantités significatives : c'est un point important à signaler aux patients amateurs de ces confitures.

Les furanocoumarines, poison irréversible du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Comment les furanocoumarines augmentent-elles les taux sanguins de certains médicaments jusqu'au surdosage toxique ? En neutralisant de manière définitive une enzyme, le **cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)**, qui joue un rôle essentiel dans la dégradation de certaines substances pharmacologiques (jusqu'à 50 % de la pharmacopée selon certains experts, [2]).

L'enzyme CYP3A4 se trouve en grande quantité dans les parois de l'intestin (dans les **entérocytes**) ainsi que dans le foie (dans les **hépatocytes**). Cette donnée est à garder à l'esprit pour comprendre les effets du pamplemousse et les types de médicaments affectés par l'ingestion de cet agrume. De plus, la quantité de CYP3A4 présente dans les entérocytes et les hépatocytes **varie fortement selon les individus** : il existe donc une sensibilité individuelle aux interactions entre le pamplemousse et les médicaments.

Plus un médicament est sensible à la dégradation par CYP3A4, moins bonne est sa biodisponibilité orale puisqu'une grande partie de ce médicament est dégradée lors du passage à travers la paroi intestinale puis, via la veine porte, à travers le foie. Par exemple, pour la **félodipine**, un antihypertenseur très sensible à CYP3A4 et pris comme modèle dans les études sur les effets du pamplemousse, seulement 15 % de la dose ingérée est habituellement trouvée dans la circulation générale.

Lorsque du pamplemousse est ingéré, le CYP3A4 contenu dans les entérocytes et les hépatocytes est **durablement neutralisé**, et la biodisponibilité orale de la félodipine s'en trouve fortement augmentée : 200 à 250 mL de jus bus 4 heures avant la prise de félodipine multiplie **par 4** ses taux sanguins [2]. Après 3 verres de jus (1 le matin, 1 à midi et 1 le soir), ces taux sont multipliés par 5 (**effet cumulatif**, car les entérocytes et les hépatocytes n'arrivent plus à compenser la neutralisation en sécrétant de nouvelles molécules de CYP3A4).

L'augmentation des taux sanguins des substances actives concernées, par amélioration de leur biodisponibilité orale, provoque un **surdosage** qui se traduit par une **augmentation de leurs effets indésirables habituels**, voire l'apparition de **toxicités parfois graves** (voir ci-dessous).

À noter, le pamplemousse, comme d'autres fruits (oranges et pommes par exemple), agit également en perturbant des **protéines dites « transporteuses »**, chargées d'améliorer l'absorption cellulaire de certains médicaments. Dans ce cas, les fruits diminuent la biodisponibilité de ces derniers : c'est le cas par exemple du **jus de pomme** qui diminue la biodisponibilité de la fexofénadine ou de l'aténolol, ou du **jus d'orange douce** qui diminue celle de l'aténolol, des fluoroquinolones, de l'alendronate ou du montelukast [3, 4]. Dans ces cas, plutôt que des effets indésirables toxiques, une **diminution de l'efficacité** est notée.

À partir de quelle quantité de pamplemousse il y a-t-il des interactions ?

Définir une dose minimale effective est difficile, car l'intensité des interactions entre le pamplemousse et les médicaments dépend de plusieurs facteurs :

- la **teneur en furanocoumarines** du fruit ou du jus consommé ;
- la **sensibilité du médicament concerné aux effets du CYP3A4** (donc sa biodisponibilité orale) ;
- la **quantité de CYP3A4 contenue dans les entérocytes et les hépatocytes du patient** (forte variabilité individuelle) ;
- s'il s'agit d'une **consommation occasionnelle ou répétée** : les toxicités graves rapportées concernent essentiellement des patients ayant consommé du pamplemousse de manière quotidienne, pendant plusieurs jours, semaines, voire mois avant la prise médicamenteuse (effet cumulatif) ;

- de la **marge thérapeutique du médicament concerné** (c'est-à-dire de la différence entre sa dose efficace et sa dose toxique).

Dans les essais pharmacologiques, il a été montré, comme indiqué précédemment, que 200 mL de jus de pamplemousse suffisent pour augmenter la biodisponibilité orale de la félodipine, avec un effet maximal 4 heures après la boisson. **Dix heures** après, l'effet est encore de 50 % de l'effet maximal observé (25 % après **24 heures**, ce qui confirme **qu'un seul verre perturbe la biodisponibilité même si le médicament est pris une seule fois par jour**). À noter, dans le cas de la félodipine, que la prise de 500 mL de jus de pamplemousse produit des effets quasi identiques à celle de 250 mL, les CYP3A4 étant déjà complètement neutralisés avec 250 mL de jus.

Quel profil pour les médicaments concernés par ces interactions ?

Du mécanisme d'action décrit précédemment, on peut déduire le profil des médicaments concernés par les interactions avec le pamplemousse :

- des **médicaments métabolisés par CYP3A4** ;
- des **médicaments administrés par voie orale** (qui vont rencontrer CYP3A4 deux fois avant d'intégrer la circulation générale : dans les entérocytes et dans les hépatocytes via la veine porte) ;
- des **médicaments dont la biodisponibilité orale est faible** (moins de 30 % de la dose ingérée) ou moyenne (de 30 à 70 %).

Dans leur revue sur le sujet, Bailey *et al.* [2] mettent l'accent sur certaines substances actives qui remplissent ces trois conditions (liste non exhaustive) :

- certains médicaments fréquemment prescrits contre l'excès de cholestérol : atorvastatine et simvastatine ;
- les médicaments immunosuppresseurs prescrits après une greffe d'organe : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus et temsirolimus ;
- certains médicaments à visée cardiovasculaires : amiodarone, dronédarone, félodipine, nifédipine, ticagrélor ;
- un médicament contre le paludisme : halofantrine ;
- un médicament contre l'infection à VIH/sida : maraviroc ;
- un anxiolytique : buspirone ;
- un antipsychotique : quétiapine ;
- des médicaments anticoagulants : apixaban, clopidogrel ;
- un antiémétique : dompéridone ;
- un anti-inflammatoire : budésonide.

Par ailleurs, le **Thésaurus des interactions médicamenteuses** de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, [5]) signale :

- un antidépresseur : [sertraline](#) ;
- certains médicaments anticancéreux : [régorafénib](#) et [olaparib](#) ;
- certains médicaments des troubles de l'érection : [avanafil](#) et [vardénafil](#) ;
- un anti-épileptique parfois utilisé contre les névralgies faciales ou les troubles bipolaires : [carbamazépine](#) ;
- un médicament de la schizophrénie et autres psychoses : **lurasidone** ;
- un médicament contre la constipation induite par les antalgiques de la famille des opiacés : [naloxegol](#).

Quelles sont les toxicités pouvant survenir lors d'interactions avec le pamplemousse ?

Les toxicités apparaissant lors d'interactions avec le jus de pamplemousse varient selon la substance active concernée. Parmi les effets toxiques les plus graves, il est cité [2] :

- des **torsades de pointe** (par exemple avec l'amiodarone, la dronédarone, l'[erlotinib](#), le [crizotinib](#), le [nilotinib](#), le [sunitinib](#), mais aussi, dans un cas, avec la quinine contenue dans un soda tonic !) ;
- des **blocs auriculoventriculaires** ([vérapamil](#)) ;
- des **rhabdomyolyses** (simvastatine, atorvastatine, [lovastatine](#) des compléments alimentaires de levure rouge de riz, mais pas la [fluvastatine](#), la [pravastatine](#) ni la [rosuvastatine](#)) ;
- une **néphrotoxicité** (tacrolimus, dont un cas après consommation de marmelade de pamplemousse !) ;
- une **myélotoxicité** ([colchicine](#)) ;
- une **thrombose veineuse** ([éthinylestrodiol](#)).

Comme indiqué précédemment, ces cas de toxicité grave ont été plutôt constatés chez des personnes qui avaient consommé régulièrement du pamplemousse **dans les jours ou semaines précédant la prise du médicament**.

Dans leur revue, Bailey *et al.* [2] indiquent que la prévalence de ces interactions reste mal estimée, parce que, face à ce type de toxicité, ni le médecin ni le patient ne songent spontanément à évoquer la consommation éventuelle de pamplemousse.

Quels sont les patients le plus à risque de souffrir de ces interactions ?

Il existe une **grande variabilité individuelle** de la sensibilité aux interactions avec le jus de pamplemousse. Par exemple, dans les études avec la félodipine, le taux d'augmentation de la biodisponibilité orale après administration de 250 mL de jus de pamplemousse variait de **0 à 8 fois** selon les patients ! Cette variabilité est probablement liée à la concentration des entérocytes et des hépatocytes en CYP3A4 : les patients qui

présentent la plus faible biodisponibilité orale (forte concentration de CYP3A4) sont ceux les plus sensibles aux effets du pamplemousse.

De plus, **les personnes âgées de 70 ans et plus** semblent davantage exposées aux toxicités liées aux interactions avec le pamplemousse [2]. Outre le fait qu'elles sont davantage consommatrices de ces fruits [6] et qu'elles prennent plus de médicaments potentiellement concernés, elles disposent de **moyens biologiques de compensation moins efficaces** : par exemple, lors d'un surdosage en féléodipine, elles sont plus à risque de tachycardie que les personnes plus jeunes.

S'y retrouver dans les sources d'information sur les interactions avec le pamplemousse

Pour un professionnel de santé ou un patient, savoir si la prise de pamplemousse est déconseillée, voire contre-indiquée, pour un médicament donné peut sembler simple : il suffit en théorie de consulter la **notice du médicament**, une **base de données comme celle de VIDAL**, le **Résumé des caractéristiques du produit** (RCP), le **Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (pages 184–185 de la version d'octobre 2020, [5]) ou des **revues scientifiques** comme celle de Bailey *et al.* [2].

Or, dans la réalité, ces différentes sources ne concordent pas toujours. Quelques exemples :

- le RCP et la notice de l'**amiodarone**, signalée par Bailey *et al.* et qui a été à l'origine de cas graves de torsades de pointe, n'évoquent pas le pamplemousse, ni même le thésaurus de l'ANSM (mais pour la dronédarone, l'information est apportée dans tous ces documents) ;
- l'**amlodipine** et la **féléodipine**, dont la notice et le RCP déconseillent la consommation de pamplemousse, ne figurent pas dans le thésaurus de l'ANSM (mais la lercanidipine y figure) ;
- la **quétiapine**, dont la notice et le RCP déconseillent aussi la consommation de pamplemousse, n'est pas citée dans le thésaurus de l'ANSM ;
- les RCP du **crizotinib**, **dasatinib**, **lapatinib**, **nilotinib**, **pazotinib** et **sunitinib** qui peuvent être à l'origine de torsades de pointe, déconseillent la consommation de pamplemousse, mais aucune mention n'est faite dans le thésaurus de l'ANSM ;
- l'**halofantrine**, qui est signalée dans le thésaurus de l'ANSM, ne fait pas état du pamplemousse dans son RCP ;
- la **dompéridone**, signalée comme ayant provoqué des torsades de pointe dans la revue de Bailey *et al.*, n'est pas listée dans le thésaurus de l'ANSM. Et ni son RCP, ni sa notice n'abordent la question de la consommation de pamplemousse.

(personnes âgées amatrices d'agrumes) est essentiel pour éviter des accidents parfois graves.

Face à des sources d'information parfois discordantes, il serait souhaitable que les autorités sanitaires s'engagent dans **un travail d'harmonisation de ces sources**, assorti d'un **effort de transparence sur les motifs** ayant justifié la présence ou l'absence de mention du pamplemousse dans les documents de référence des médicaments concernés.

@vidal.fr

Pour aller plus loin

[1] Heng Y, Tejada M & House L. Overview of the Grapefruit Market in France. *EDIS*, 2019. doi: 10.32473/edis-fe1072-2019

[2] Bailey DG, Dresser G & Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ*, 2013 Mar 5; 185(4): 309-16. doi: 10.1503/cmaj.120951

[3] Chen M, Zhou SY, Fabriaga E *et al.* Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2018; (26)2: S61-S71. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.009

[4] Grapefruit Juice and Some Drugs Don't Mix, Food and Drug Administration, 2021

[5] Thésaurus des interactions médicamenteuses, ANSM, octobre 2020 (le jus de pamplemousse figure aux pages 184-185)

[6] Who is buying grapefruit? The Packer, 2019.