



**HAL**  
open science

## Interaction médicaments et aliments : cas du jus de pamplemousse

Delphine Chiandotto

► **To cite this version:**

Delphine Chiandotto. Interaction médicaments et aliments : cas du jus de pamplemousse. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01438488

**HAL Id: dumas-01438488**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01438488>**

Submitted on 17 Jan 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001-2002

n° : 7064

**INTERACTION MEDICAMENTS ET**  
**ALIMENTS :**  
**CAS DU JUS DE PAMPLEMOUSSE**

THESE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN  
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue par Mlle Delphine CHIANDOTTO

*[Données à caractère personnel]*

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le : 7 décembre 2001

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Monsieur C. RIBUOT

Professeur de Physiologie et Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres :

Monsieur P. Minonzio

Pharmacien d'officine à Romans

Monsieur J.P. Fougerat

Pharmacien d'officine à Romans



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001-2002

n° :

**INTERACTION MEDICAMENTS ET**

**ALIMENTS :**

**CAS DU JUS DE PAMPLEMOUSSE**

THESE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN  
PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue par Mlle Delphine CHIANDOTTO

*[Données à caractère personnel]*

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le : 7 décembre 2001

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Monsieur C. RIBUOT

Professeur de Physiologie et Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Grenoble

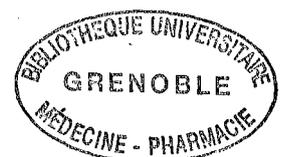
Membres :

Monsieur P. Minonzio

Pharmacien d'officine à Romans

Monsieur J.P. Fougerat

Pharmacien d'officine à Romans



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>ALARY</b>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<b>BAKRI</b>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<b>BENOIT-GUYOD</b>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<b>CALOP</b>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<b>CUSSAC</b>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<b>DECOUT</b>	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
<b>DEMENGE</b>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<b>DROUET</b>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<b>FAVIER</b>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<b>GOULON</b>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<b>GRILLOT</b>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<b>MARIOTTE</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<b>RIBUOT</b>	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
<b>ROUSSEL</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<b>STEIMAN</b>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<b>WOUESSIDJEW</b>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	<i>Delphine</i>	<i>Parasitologie</i>
<b>ALLENET</b>	<i>Benoit</i>	<i>Pharmacie Clinique</i>
<b>BARTOLI</b>	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Pharmacie Clinique et Biotech.</i>
<b>BOUMENDJEL</b>	<i>Ahcène</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<b>BURMEISTER</b>	<i>Wilhelm</i>	<i>Physique</i>
<b>CARON</b>	<i>Cécile</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
<b>CHARLON</b>	<i>Claude</i>	<i>Chimie Pharmacie</i>
<b>DELETRAZ</b>	<i>Martine</i>	<i>Droit Economie pharmaceutique</i>
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	<i>M.-Geneviève</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	<i>Claire</i>	<i>Virologie moléculaire structur</i>
<b>ESNAULT</b>	<i>Danielle</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<b>FAURE</b>	<i>Patrice</i>	<i>Biochimie C</i>
<b>FAURE-JOYEUX</b>	<i>Marie</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie.</i>
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	<i>Jacqueline</i>	<i>Bactériologie-Virologie.</i>
<b>GEZE</b>	<i>Annabelle</i>	<i>Pharmacotechnie Galénique</i>
<b>GILLY</b>	<i>Catherine</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<b>GUIRAUD</b>	<i>Pascale</i>	<i>Biologie cellulaire</i>
<b>GROSSET</b>	<i>Catherine</i>	<i>Chimie analytique</i>
<b>HININGER-FAVIER</b>	<i>Isabelle</i>	<i>LBSO-Biochimie C</i>
<b>KRIVOBOK</b>	<i>Serge</i>	<i>Botanique-Cryptogamie</i>
<b>MORAND</b>	<i>Jean-Marc</i>	<i>Chimie thérapeutique</i>
<b>NICOLLE</b>	<i>Edwige</i>	<i>Chimie organique</i>
<b>PERA</b>	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Chimie organique</i>
<b>PEYRIN</b>	<i>Eric</i>	<i>Chimie Analytique Alimentaire</i>
<b>PINEL</b>	<i>Claudine</i>	<i>Parasitologie</i>
<b>RAVEL</b>	<i>Anne</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<b>RIBUOT</b>	<i>Diane</i>	<i>Physio. Pharmaco</i>
<b>RICHARD</b>	<i>Jean-Michel</i>	<i>Chimie Toxico-Ecotoxicologie</i>
<b>RIONDEL</b>	<i>Jacqueline</i>	<i>Physiologie Pharmacologie</i>
<b>TAILLANDIER</b>	<i>Georges</i>	<i>Chimie organique</i>
<b>VILLEMMAIN</b>	<i>Danièle</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
<b>VILLET</b>	<i>Annick</i>	<i>Chimie analytique</i>

**A Monsieur le professeur C. RIBUOT, président de jury,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury et d'apporter votre jugement sur ce travail. J'espère que vous trouverez ici toute l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur J.P FOUGERAT,**

Vous m'avez toujours encouragée et soutenue au cours de mes études et dans la réalisation de cette thèse. Mon expérience à vos côtés m'a beaucoup enrichie, tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Que vous trouviez ici toute ma reconnaissance pour votre confiance et votre gentillesse.

**A Monsieur P.MINONZIO,**

Pendant six mois, vous m'avez accueilli au sein de votre équipe. N'hésitant pas à me placer face à des situations de responsabilité, vous m'avez permis d'acquérir les connaissances et les reflexes du pharmacien. Avec ma reconnaissance et tous mes remerciements pour avoir eu la gentillesse d'accepter de participer à ce jury.

**Tous mes remerciements :**

**A Guillaume,**

Pour ta patience de ces derniers jours.

**A Irène, ma grand-mère,**

Pour m'avoir offert la possibilité d'entreprendre mes études dans des conditions idéales et soutenue tout au long de ces années.

**A mes parents et toute ma famille,**

Qui ont su m'encourager et me soutenir dans mes études.

**A toutes mes amies,**

Avec qui ces années de fac ont été une époque formidable.

**A toute l'équipe de la pharmacie de Jacquemart,**

Pour tout ce qu'elles ont su me transmettre avec gentillesse, patience et bonne humeur.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	4
I Le pamplemousse .....	5
1) Rappels botaniques .....	6
2) La composition.....	8
A) Les principaux constituants .....	8
B) Les acides organiques .....	9
C) Les acides aminés .....	9
D) Les minéraux .....	10
E) Les vitamines .....	10
3) Les constituants responsables de l'interaction.....	12
A) Les flavonoides.....	12
B) Les furanocoumarines.....	18
II L'interaction jus de pamplemousse et médicaments .....	23
1) Les mécanismes de l'interaction.....	23
A) Action sur les cytochromes .....	24
B) Action sur la glycoprotéine P (P-gp).....	30
C) Autres modes d'action .....	31
2) Les molécules impliquées dans cette interaction.....	33
A) La féلودipine et les autres inhibiteurs calciques.....	33
B) Les inhibiteurs de l'HMG-COA.....	38
C) La ciclosporine.....	42
D) Les benzodiazépines et les médicaments psychiatriques.....	44
E) Le saquinavir et les autres antiprotéases.....	49
F) Les autres médicaments .....	51
3) La durée de l'interaction .....	54
III Les sources de variabilité de l'interaction et ses conséquences pratiques.....	56
1) Les variabilités de l'interaction .....	56
A) La variabilité due au jus de pamplemousse.....	56
B) Variabilité interindividuelle.....	59
C) La reproductibilité .....	61
2) Les conséquences de l'interaction .....	62
A) Les conséquences cliniques chez les patients .....	62
B) L'utilisation à des fins thérapeutiques .....	65
Conclusion .....	67
Liste numérotée des tableaux .....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	72

# INTRODUCTION

L'importance portée sur l'influence de l'alimentation sur l'activité des médicaments est de plus en plus marquée. En effet, les patients interrogent régulièrement leur pharmacien afin de connaître le meilleur moment pour prendre leurs médicaments.

De nombreux produits alimentaires sont connus pour provoquer des interactions avec certains médicaments, comme les produits laitiers qui diminuent l'effet thérapeutique des tétracyclines ou la réglisse qui diminue l'effet des antihypertenseurs.

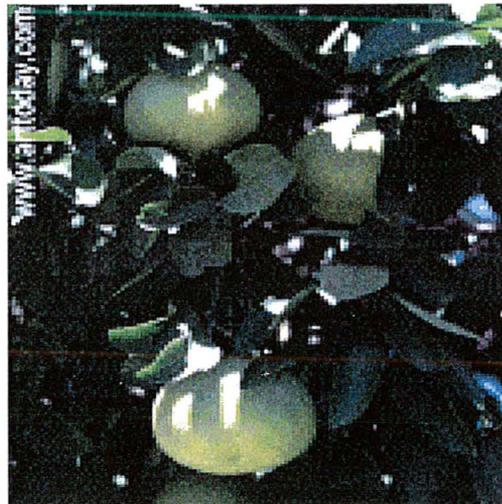
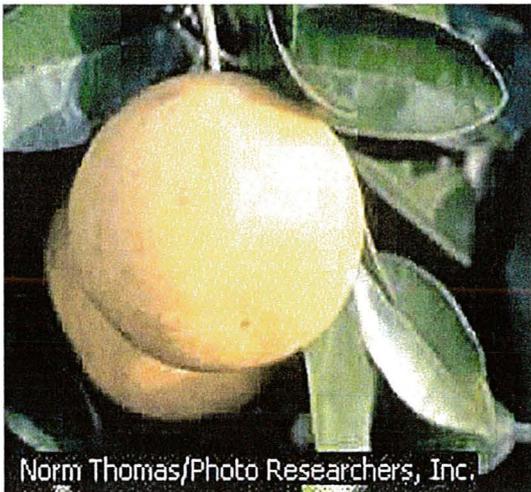
Le jus de pamplemousse est une boisson régulièrement consommée par les ménages français, car il est riche en vitamine C. Celui-ci est fréquemment consommé au petit déjeuner, moment privilégié pour l'administration de nombreux médicaments.

Cependant, le jus de pamplemousse a une réelle action sur le métabolisme des médicaments avec lesquels il interagit. En effet, la consommation de jus de pamplemousse au moment de la prise de certains médicaments entraîne une modification d'un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments par rapport à une administration avec de l'eau.

Le but de ce travail était de mieux connaître les constituants du pamplemousse afin de comprendre l'interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments, tout en cernant les mécanismes et les conséquences de cette interaction à travers différentes publications éditées depuis la découverte de cette interaction.

# I Le pamplemousse

L'origine du pamplemousse (*Citrus paradisi*) est incertaine mais quelques études suggèrent que c'est un croisement naturel entre l'orange douce et le pomelo (*Citrus grandis*) qui s'est déroulé au 18<sup>ème</sup> siècle à la Barbade, île des petites Antilles. Le pamplemousse a été introduit en Floride à partir des îles Bahamas par un Français, le Comte Odette Philippe, qui s'installa à Safety Harbor, Tampa Bay, en 1823. Phillippi distribua des graines et des pousses à tout son voisinage, de là est né le pamplemousse Duncan, qui est la plus vieille espèce commerciale cultivée aux Etats-Unis. La production de pamplemousse a constamment augmenté, pour atteindre 3,8 millions de tonnes par an dans le monde, dans les années 90.



# 1) Rappels botaniques

Le pamplemousse, *Citrus paradisi*, appartient à la famille des rutacées. La variété de pamplemousse, *Citrus grandis*, pomelo ou grapefruit est très prisé aux Etats-Unis et dans les pays anglo-saxons.

Le pamplemousse est un arbre à feuillage persistant cultivé essentiellement en Californie, Floride, Brésil, Israël et Afrique du Sud.

Les feuilles sont simples, parfois trifoliées et généralement odorantes.



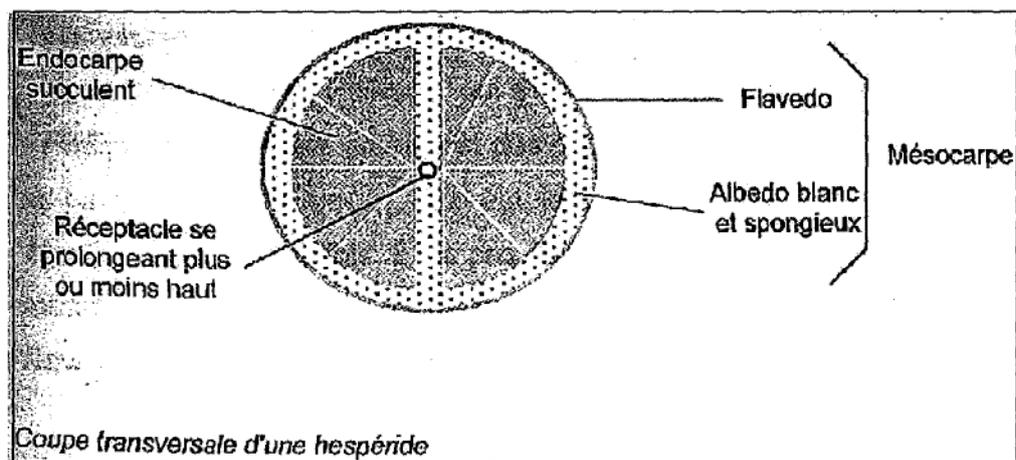
Les fleurs odorantes, souvent blanches disposées en grappe, ont 5 sépales soudés, 5 pétales épais, libres, de nombreuses étamines (20 à 30) réunies en faisceaux. Le gynécée est composé d' un ovaire supère de 6 à 12 carpelles soudés sur toute leur longueur. La placentation est axile.

Le fruit est une baie cortiquée, encore appelée agrume (du latin *acrumen* : aigre) ou hespéride ( du grec *esperos*, jardin des Hespérides, où, suivant la légende, se trouvaient des fruits succulents).

Sous l'épiderme, le mésocarpe renferme, dans sa région externe, de nombreuses poches sécrétrices; il est coloré par des pigments caroténoïdes (flavedo); à l'intérieur il est spongieux et blanchâtre (albedo). L'endocarpe est formé de quartiers (correspondant aux carpelles) remplis de poils vésiculeux gorgés de suc entourant les graines : c'est la pulpe comestible chez de nombreuses espèces, dont on extrait le jus par expression. Le zeste est la partie externe du péricarpe (encore appelé écorce); il comprend donc le flavedo et une partie de l'albedo. Les graines (pépins) exalbuminées, renferment plusieurs embryons.

Le jus (35 à 55%) est le contenu cellulaire des poils vésiculeux, extrait par expression manuelle ou mécanique et habituellement filtré. En plus des constituants en solution, le jus de pamplemousse contient des chromoplastes en suspension et des fragments tissulaires en quantité dépendante de la finesse de filtration.

La pulpe et autres débris (20 à 25%) constituent la fraction filtrée du jus et font partie des fragments du cœur, des parois de segments et des vésicules à jus.



## 2) La composition

### **A) Les principaux constituants**

Pour 100g de matière comestible :

Eau 89 g environ

Protéines 0,6g

Lipides 0,15g

Sucres assimilables 7,41g

Cellulose 1,6g

Acides organiques disponibles 1,48g

Minéraux 0,35g

Le glucose (2,38%*m/m*), le fructose (2,10%) et le saccharose (2,93%) sont les principaux sucres du pamplemousse dont la teneur augmente à l'inverse de la maturité.

Il faudra noter que le jus de pamplemousse est un des jus les moins caloriques (environ 38kcal pour 100g de pamplemousse) avec le jus de tomate et le jus d'orange.

## **B) Les acides organiques**

Il y a environ 1,5 à 2,5 % d'acides dans le pamplemousse, donnant un pH de 3 (3,5 pour les oranges et 2,2 pour les citrons), la concentration en acides organiques va varier en fonction des variétés, des climats et diminuera avec l'avancée dans la saison; ces acides proviennent de la phosphorylation oxydative qui a lieu dans les mitochondries.

Le plus abondant est l'acide citrique accompagné de l'acide malique.

## **C) Les acides aminés**

pour 100g de matière comestible :

Acide aspartique 105mg

Proline 47mg

Acide glutamique 42mg

Asparagine 42mg

Arginine 40mg

Le pamplemousse est le seul agrume dont le premier acide aminé n'est pas la proline mais l'acide aspartique.

## **D) Les minéraux**

Pour 100g de matière comestible :

Sodium 1 à 2mg

Potassium 125 à 234mg

Calcium 14 à 23mg

Phosphore 13 à 20mg

Chlore 1,3 à 3mg

Magnésium 8 à 12mg

Fer 0,26 à 0,5mg

## **E) Les vitamines**

Notamment la vitamine C (acide ascorbique) et le facteur vitaminique P (dérivé flavonique), très abondant dans le péricarpe, mais encore en quantité notable dans le jus de fruit (38 à 55mg de vitamine C pour 100g), d'où son intérêt en diététique.

Le jus de pamplemousse, avec le jus d'orange et le jus d'ananas, fait partie des jus les plus riches en vitamines C.

Cependant, le climat et l'environnement peuvent influencer la composition du jus en vitamines. Les éléments présents dans le jus de pamplemousse peuvent varier d'une production à l'autre. Ils peuvent varier au niveau du fruit, mais aussi du jus.

### 3) Les constituants responsables de l'interaction

Lorsque les chercheurs ont découvert l'existence d'une interaction avec le jus de pamplemousse, ils ont voulu savoir quels étaient les constituants du pamplemousse responsables de l'interaction. En comparant le jus d'orange et le jus de pamplemousse, ils ont remarqué que le jus d'orange ne montrait aucun effet sur la *félodipine*. Le jus d'orange contient peu de naringine alors que celle-ci est présente en plus grande quantité dans le jus de pamplemousse. Les chercheurs ont donc pensé que la naringine était un des composants du jus de pamplemousse responsable de l'interaction.

#### **A) Les flavonoïdes**

Présents dans les feuilles, ils sont surtout abondants dans le péricarpe des jeunes fruits, mais vu les techniques de fabrications industrielles, on en retrouve encore beaucoup dans le jus.

Cet agrume contient plusieurs flavonoïdes principalement sous forme de glycosides qui seront hydrolysés par la flore intestinale pour donner des aglycones et des sucres.

## A.1) La naringine

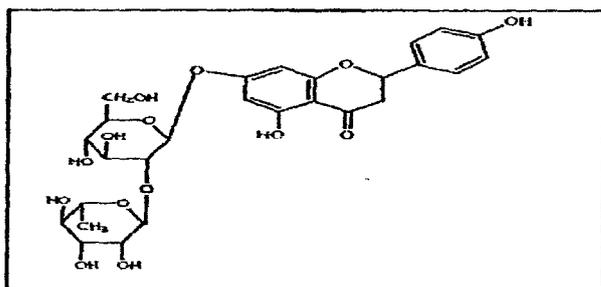


Figure1 : la naringine

La naringine, le glycoside de la naringenine est le flavonoïde le plus abondant du jus de pamplemousse, on en trouve jusqu'à 500 mg par litre. C'est elle qui donne son goût amer au jus de pamplemousse.

La concentration en naringine est à son maximum quand le pamplemousse est à un stade précoce de son développement et plus le fruit devient mature, plus la concentration en naringine diminue.

La naringine serait un inhibiteur des cytochromes P450 3A (CYP3A) mais aurait une activité plus faible sur ces cytochromes que son aglycone, la naringenine.

Des études ont été réalisées in vivo pour tester l'action de la naringine. La naringine a été administrée directement chez l'homme à des concentrations équivalentes à celles trouvées dans le jus de pamplemousse administré en parallèle.

Deux études effectuées par Bailey et al. (3), une sur la *félodipine* avec une solution de naringine (250 mg par litre) et une autre sur la *nisoldipine* avec une gélule de 250 mg de naringine (4), montrent les résultats présentés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de la *félodipine* obtenus après administration de la *félodipine* avec de l'eau, du jus de pamplemousse ou avec une solution de naringine.

<b>Félodipine</b>	Eau	Jus de pamplemousse	Naringine
AUC (nmol.h/L)	22,0	41,0	23,0
Cmax (nmol/L)	8,0	14,0	9,0
Tmax (h)	1,4	1,4	1,2
T1/2 (h)	2,1	1,7	1,9

*Tableau 2: Paramètres pharmacocinétiques de la nisoldipine obtenus après administration de la nisoldipine avec de l'eau, du jus de pamplemousse ou avec une gélule de naringine.*

<b>Nisoldipine</b>	Eau	Jus de pamplemousse	Naringine
Cmax (ng/mL)	1,0	3,5	1,0
Tmax (h)	6,8	3,2	10,9
AUC (ng.h/mL)	19,9	35,0	19,6

Ces résultats révèlent une inhibition mineure du métabolisme des molécules par la naringine par rapport au jus de pamplemousse.

Ce n'est pas le seul composant actif puisqu'une solution de naringine interagit moins avec la *félodipine* qu'un jus de pamplemousse à concentration en naringine équivalente.

La naringine est un composé chiral, il existe donc une proportion d'énantiomères qui peuvent avoir des pouvoirs inhibiteurs différents.

Ceci montre que la naringine intervient dans l'inhibition des CYP3A mais n'est pas le composant majeur du jus de pamplemousse responsable de l'interaction.

D'autres flavonoïdes ont été mis en cause dans l'interaction du jus de pamplemousse sur les médicaments.

## A.2) La naringénine

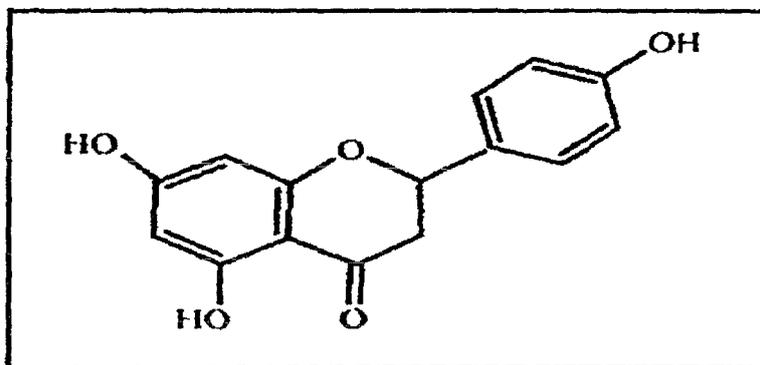


figure 2 : la naringénine

La naringénine est un inhibiteur des cytochromes P450 3A mais également des cytochrome P450 1A2. Elle inhibe la déméthylation en 3 de la caféine médiée par les CYP P1A2 dans des microsomes hépatiques.

La naringénine, catabolite de la naringine, se révèle être un puissant inhibiteur de l'oxydation des dihydropyridines. Elle diminue également l'activité des enzymes cytochromes P450 1A2 dépendants.

Ce même flavonoïde semble aussi modifier le métabolisme des glucocorticoïdes. Reidenberg et Coll (5) ont montré chez des volontaires sains que la prise quotidienne de jus de pamplemousse diminuait le ratio cortisone/cortisol urinaire par inhibition de la 11 $\beta$ hydroxydéshydrogénase, enzyme responsable de l'oxydation du cortisol en cortisone.

Que ce soit dans les études réalisées in vivo ou in vitro, le jus de pamplemousse inhibe plus fortement le métabolisme des médicaments catalysés par les cytochromes P450 que la naringine. Ceci montre que la naringine et la naringénine interviennent dans l'inhibition des cytochromes mais ne sont pas les composants majeurs du jus de pamplemousse responsables de l'interaction.

### A.3) Les autres flavonoïdes

La quercétine et le kaempférol présents dans le jus de pamplemousse ont été proposés comme composants responsables de l'interaction.

En général, les études ont montré que la naringine était une substance inhibitrice moins puissante que la naringénine, qui à son tour est moins puissante que la quercétine ou le kaempférol qui sont en concentration bien moindre de l'ordre de 10 à 200 $\mu$ M.

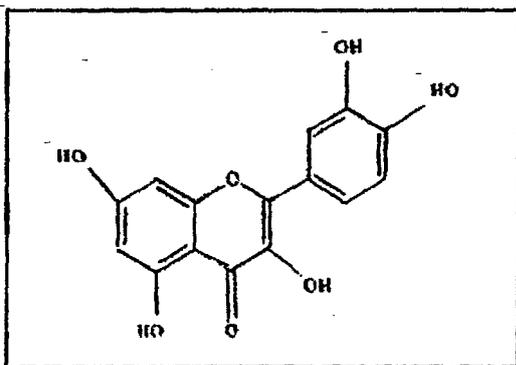


figure 3 : La quercétine

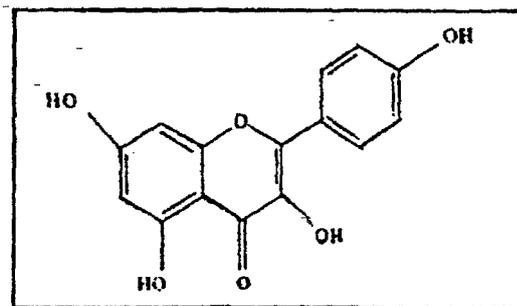


figure 4 : le kaempférol

Ces deux flavonoïdes sont présents dans le jus de pamplemousse à des concentrations plus faibles que la naringine.

La quercétine et le kaempférol inhibent le métabolisme des molécules impliquées comme la *nifédipine* et la *félodipine*. Mais in vivo, administrée sous forme de solution aqueuse ou de gélule, la quercétine ne modifie ni les paramètres pharmacocinétiques, ni les paramètres pharmacodynamiques de la *nifédipine*. On observe aucun changement par rapport à la *nifédipine* seule.

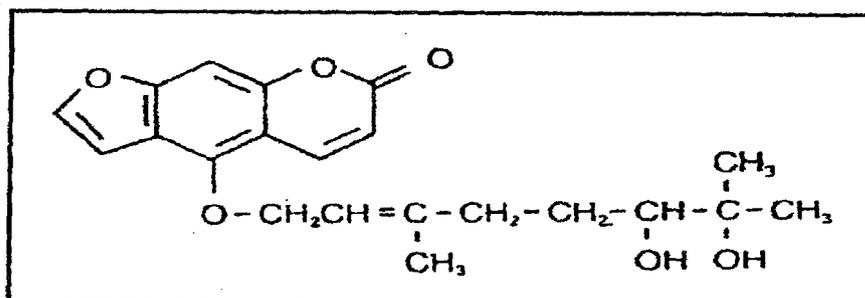
Dans le cas de la quercétine, sa faible solubilité dans l'eau pourrait expliquer sa faible absorption.

D'après ces résultats, il semblerait que le ou les composants principaux responsables de l'interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments appartiennent à une classe chimique différente des flavonoïdes.

## **B) Les furanocoumarines**

Les furanocoumarines, appelées également psoralènes, appartiennent à une classe chimique de molécules présentes dans le jus de pamplemousse qui semblent être impliquées dans l'interaction avec les médicaments.

## B.1) La 6'7'dihydroxybergamotine (DHB)



Bailey et al.(8) ont essayé de savoir entre la naringine et la DHB quelle était la substance active du jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse, après avoir été centrifugé et filtré, a donné deux fractions, une fraction surnageante et une fraction particulaire. La fraction surnageante contenait 148 mg de naringine et 1,85 mg de DHB et la fraction particulaire 7 mg de naringine et 0,60 mg de DHB.

Les volontaires de cette étude ont reçu 10 mg de *félodipine* avec soit 250 ml d'eau soit 250 ml de jus de pamplemousse soit la fraction surnageante soit la fraction particulaire.

Ces deux fractions ont été obtenues après filtration de 250 ml de jus de pamplemousse. La fraction surnageante contenant plus de naringine et de DHB que la fraction particulaire, on s'attendait à avoir un effet inhibiteur de la fraction surnageant proche de celui obtenu avec le jus de pamplemousse et un effet moins important avec la fraction particulaire.

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la *félodipine* obtenues dans cette étude sont présentées dans le tableau 3.

*Tableau 3 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la félodipine.*

<b>Félodipine</b>	<b>C<sub>max</sub></b> (nmole.L <sup>-1</sup> )	<b>AUC</b> (nmole.h.L <sup>-1</sup> )	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>
Eau	11	53	3,1	4,5
Jus de Pamplemousse	33	130	2,6	5,9
Fraction particulaire	24	117	2,8	4,0
Fraction surnageante	21	81	3,0	4,5

Ces résultats montrent une augmentation du Cmax et de l'aire sous la courbe AUC de la *félodipine* administrée avec le jus de pamplemousse, la fraction particulaire et la fraction surnageante. La T1/2 est augmentée avec le jus de pamplemousse. Les Tmax et les demi-vies ne sont pas modifiés par rapport à l'eau. On remarque que l'AUC de la *félodipine* obtenue avec la fraction particulaire est proche de celle obtenue avec le jus de pamplemousse, et les Cmax obtenus avec ces deux fractions ne sont pas différents.

D'après ces résultats, on peut confirmer que la DHB est un des composants du jus de pamplemousse responsable de l'interaction. Elle ne semble pas être le seul. Il existerait un ou plusieurs autres composants qui contribueraient à cette interaction.

## **B.2) La bergamotine**

La DHB est une furanocoumarine présente dans le jus de pamplemousse qui semble être responsable de l'interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments. La DHB est extraite du jus de pamplemousse par le chlorure de méthylène. Lorsqu'on réalise une extraction du jus avec l'acetate d'éthyle, on retrouve principalement la bergamotine, un composé parent de la DHB. La bergamotine a été suspectée pour être également un inhibiteur des CYP 3A4, par diminution de son expression intestinale.

La bergamotine est retrouvée à des concentrations variables selon les productions de jus de pamplemousse, mais elle n'est pas présente dans le jus d'orange.

L'effet de la bergamotine sur les médicaments métabolisés par les CYP P3A4 serait plus important que celui sur les médicaments métabolisés par les autres enzymes.

L'inactivation des cytochromes par la bergamotine est dépendante du temps et de la concentration.

De plus, He et al. (9) pensent que cette inactivation nécessiterait le métabolisme de la bergamotine. Le groupe furane serait activé en réactif qui modifierait le site actif enzymatique.

Il semblerait donc que les furanocoumarines soient les composants majeurs du jus de pamplemousse à être responsables de l'interaction.

Les furanocoumarines semblent être les principaux composants du jus de pamplemousse responsables de l'interaction, mais on ne peut pas faire abstraction totale de l'effet de la naringine. Même, si son effet est mineur, elle peut renforcer l'effet des furanocoumarines.

## II L'interaction jus de pamplemousse et médicaments

Lors d'une étude d'interaction de la *félodipine* avec l'éthanol où les participants ont reçu du jus de pamplemousse pour masquer le goût de l'alcool, Bailey et col. (10) ont remarqué que les concentrations de *félodipine* étaient beaucoup plus fortes que celles reportées avec la dose de *félodipine* administrée seule. A partir de ce moment là, des études systématiques ont été effectuées sur la co-administration du jus de pamplemousse avec une large panoplie de médicaments.

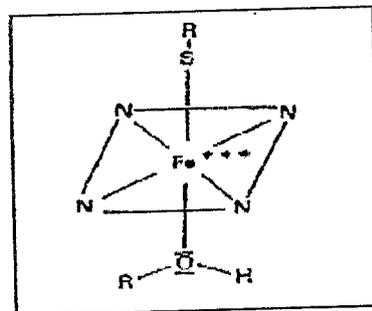
### 1) Les mécanismes de l'interaction

La consommation de jus de pamplemousse au moment de la prise de certains médicaments entraîne une modification d'un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques de ces médicaments par rapport à une administration avec de l'eau. Les médicaments pour lesquels on a remarqué ces modifications sont des molécules métabolisées par les cytochromes P450 et plus spécifiquement les cytochromes P450 3A4 (CYP3A4).

## A) Action sur les cytochromes

### A.1) Les cytochromes P450

Le cytochrome P450 est une famille d'enzymes membranaires, à l'échelle cellulaire, ces enzymes sont principalement présentes dans la fraction lisse du réticulum endoplasmique (enzymes microsomales). Cette famille d'enzymes est responsable de l'oxydation des composés endogènes (hormones, cholestérol) et des composés exogènes (les médicaments). L'ensemble du cytochrome P450 comprend une hémoprotéine hydrophobe (contenant donc du fer) et un système de support qui fournit les électrons donnés par le NADPH via la flavoprotéine NADPH- cytochrome P450 oxydoréductase.



Cytochrome P450

Les isoenzymes du cytochrome P450 présentent certaines caractéristiques cliniquement importantes.

Premièrement et selon la famille de cytochromes, ils ont peu de spécificité vis-à-vis de leurs substrats par comparaison aux relations spécifiques entre un ligand et son récepteur.

Deuxièmement, ces enzymes microsomales possèdent un grand potentiel d'interactions, plus particulièrement au niveau de l'induction et de l'inhibition de leur activité métabolique.

Troisièmement, ces enzymes étant des protéines, leur synthèse est sous la dépendance de gènes donc il existe une grande variabilité intra et interespèces quant à l'expression et l'activité des cytochromes dans les divers tissus de l'organisme.

La nomenclature actuelle des cytochromes dépend strictement de la séquence d'acides aminés. Ainsi, s'il y a moins de 40% d'analogie dans la séquence d'acides aminés de deux cytochromes P450, ils seront classés dans des familles différentes. Si le pourcentage dépasse 55% alors les deux cytochromes P450 seront considérés comme appartenant à la même sous-famille. La famille du cytochrome est identifiée par un chiffre arabe, la sous-famille par une lettre majuscule et chaque P450 par un chiffre arabe.

Exemple :

CYP : famille des cytochromes P450

CYP3 : famille n 3

CYP 3A : sous famille A de la famille n 3

CYP 3A4 : isoenzyme n 4 de la sous famille A de la famille n 3

Chez l'homme, au moins 12 familles ont été décrites. Les CYP1, CYP2, CYP3 représentent près de 70% des CYP chez l'homme. Ils sont présents principalement dans le foie et la muqueuse intestinale.

Les CYP 3A représentent la plus importante sous-famille quantitativement, avec 25 à 60% de tous les cytochromes hépatiques exprimés chez l'adulte.

Plusieurs cytochromes ont été répertoriés dans la muqueuse intestinale, cependant, les CYP 3A représentent la majorité des cytochromes présents.

Les CYP peuvent être inhibés ou induits par des médicaments qui peuvent ou qui ne peuvent pas être des substrats de l'enzyme :

- L'inhibition entraînera une diminution du métabolisme des médicaments causant leur accumulation et leur toxicité ou leur manque d'action s'il s'agit de prodrogues qui doivent être activées par l'enzyme.

- L'induction entraînera une augmentation du métabolisme et une diminution des effets pharmacologiques des médicaments.

Ces modifications seront observées par une variation du  $C_{max}$ , de l'AUC, du  $T_{max}$  et de la demi-vie de la molécule.

## A.2) L'action du jus de pamplemousse sur les CYP

Le jus de pamplemousse inhiberait les CYP3A4 et diminuerait ainsi le métabolisme en provoquant l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la molécule impliquée, c'est à dire sa biodisponibilité (augmentation de la concentration maximale et son aire sous la courbe).

Les cytochromes intestinaux sont directement exposés aux agents inducteurs et inhibiteurs. Leur réponse à ces agents semble être qualitativement équivalente à celle des cytochromes hépatiques. Le jus de pamplemousse contenant des dérivés du psoralène et des bioflavonoïdes (la naringine et la naringénine) a été impliqué dans l'inhibition du métabolisme présystémique de plusieurs composés tels que la *terfénadine*, la *caféine*, la *ciclosporine* etc...

Les psoralènes et les bioflavonoïdes ont été impliqués dans l'inhibition des cytochromes CYP 3A4 intestinaux. En effet, la majorité des substrats dont la biotransformation est diminuée par le jus de pamplemousse sont métabolisés par les CYP 3A4 dans les entérocytes, bien que les CYP 1A2 et CYP 2A soient également impliqués.

Cette inhibition du métabolisme oxydatif par les psoralènes et les bioflavonoïdes n'affecte cependant pas tous les substrats métabolisés par ces isoenzymes. L'impact du jus de pamplemousse sur la biodisponibilité semble dépendre de l'importance du rôle des isoenzymes contenus dans les entérocytes dans le métabolisme présystémique d'un composé.

En effet, le jus de pamplemousse inhibe sélectivement la biotransformation de la caféine sans affecter celle de la *théophylline* et ce bien que leur métabolisme soit catalysé par le CYP1A2.

Lors d'une étude (21) effectuée avec la *ciclosporine* et la *félodipine* administrées par voie intraveineuse (IV) et par voie orale, le lieu de l'interaction a pu être mis en évidence. Lorsque les molécules sont administrées en IV, le jus de pamplemousse ne modifie pas significativement leurs paramètres pharmacocinétiques, alors que quand ces molécules sont prises par voie orale, le jus de pamplemousse augmente leur AUC et leur Cmax. L'absence de modification des paramètres pharmacocinétiques des molécules administrées par voie IV ne met pas en cause les CYP présents au niveau du foie. Le métabolisme hépatique des molécules n'est pas touché.

Lorsque les molécules sont administrées par voie orale, celles-ci doivent franchir la barrière intestinale pour rejoindre la circulation systémique.

Ces modifications observées lorsque ces molécules sont administrées per os permet de dire que le jus de pamplemousse inhibe donc les CYP présents au niveau de la muqueuse intestinale.

Le mécanisme est une inhibition irréversible, avec une diminution de l'expression du CYP3A4.

Les effets des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 telle que l'érythromycine, sont de causer une induction positive de la régulation de l'ARNm du CYP3A et des protéines.

Cependant, ce n'est pas le cas pour le jus de pamplemousse.

Après l'ingestion de jus de pamplemousse, il y a une diminution de l'expression des protéines des CYP 3A4 et 3A5 au niveau des entérocytes, résultant d'une augmentation de la biodisponibilité des médicaments. L'expression de l'ARNm n'est pas réduite ce qui suggère que cette diminution des protéines ne se fait pas au niveau transcriptionnel.

Le mécanisme de réduction des protéines du cytochrome est le reflet d'une dégradation accélérée des protéines ou d'une translation ARNm.

Une étude réalisée par Schmiedlin et Coll. (11), révèle une diminution de 47% de la concentration en CYP3A4, quatre heures après la consommation du jus de pamplemousse. Cette étude consistait à effectuer une biopsie de muqueuse intestinale chez des volontaires sains avant et après la consommation d'un verre de jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse aurait donc un effet rapide après sa consommation. Comme, le taux d'ARNm reste inchangé, il en a été conclu que l'action du jus de pamplemousse sur les CYP était due à un mécanisme post-transcriptionnel. Ce mécanisme impliquerait une inactivation de l'enzyme et une dégradation accélérée des CYP3A4. Ainsi, le retour à l'activité des CYP 3A4 nécessiterait une nouvelle synthèse enzymatique qui correspondrait à un prolongement de l'effet du jus de pamplemousse.

## **B) Action sur la glycoprotéine P (P-gp)**

Actuellement, certains auteurs suggèrent que l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse pourrait être en partie la conséquence d'une inhibition de la glycoprotéine P (P-gp) entérocytaire. La P-gp est une protéine membranaire qui est physiologiquement exprimée au pôle apical de la bordure en brosse des entérocytes, elle appartient à la superfamille des protéines ABC (adénosine triphosphate-binding cassette).

Le rôle du transporteur P-gp est de faire passer les molécules lipophiles depuis l'arrière de l'entérocyte jusqu'à la lumière intestinale. Après la capture par l'entérocyte, plusieurs médicaments lipophiles sont métabolisés par le cytochromes 3A4 ou repompés dans la lumière par le transporteur P-gp.

Par conséquent, le cytochrome 3A4 et la glycoprotéine P peuvent agir en tandem comme une barrière à la distribution orale de beaucoup de médicaments. Elle contribue à chasser certains médicaments dans la lumière intestinale avec pour conséquence une diminution de la biodisponibilité de ces produits.

In vitro, des données montrent que le jus de pamplemousse active la P-gp au niveau des cellules intestinales. L'inhibition de la sécrétion active du médicament par l'entérocyte (vers la lumière intestinale) par la glycoprotéine P serait due à certains flavonoïdes (quercétine et kaempférol) contenus dans le jus de pamplemousse.

Plusieurs études laissent supposer que certains médicaments seraient des substrats de la P-gp.

La P-gp semble être un élément plus déterminant sur la variation de biodisponibilité orale de la *ciclosporine* que le CYP3A4 intestinal. En effet, Edwards et Coll.(12) ont montré que les effets du jus de pamplemousse sur la *ciclosporine* sembleraient indépendants de l'action des CYP 3A4 et seraient dus à une inhibition in vivo de la P-gp.

L'effet du jus de pamplemousse, in vivo, sur les médicaments connus comme étant des substrats exclusifs de la P-gp tels que la *digoxine* sont encore à déterminer.

Cependant d'autres études ont montré que l'ingestion de jus de pamplemousse n'aurait pas d'effet sur l'expression intestinale de la glycoprotéine P mais une réduction significative de l'expression des CYP 3A4. Cependant, il n'est pas exclu qu'un composant du jus de pamplemousse pourrait altérer l'activité du transporteur sans altérer son expression.

### **C) Autres modes d'action**

Un médicament, administré par voie orale, arrive dans l'estomac, franchit le pylore et entre dans l'intestin. Ce phénomène appelé vidange gastrique, régule la vitesse d'absorption du médicament. Pour pouvoir être absorbé, un principe actif doit être en solution. Toute modification de cette dissolution peut influencer l'étape d'absorption.

Les substances médicamenteuses sont le plus souvent des acides ou des bases faibles. L'ionisation dépend du pKa de la molécule et du pH du milieu. Les médicaments administrés par voie orale seront ainsi absorbés de façon préférentielle par une partie du tube digestif en fonction du pH qui y règne.

Les bases faibles (alcaloïdes) sont mieux absorbées à pH alcalin (fraction ionisée est augmentée).

Les acides faibles (salicylés) sont mieux absorbés à pH acide (fraction non ionisée augmentée).

Les acides et les bases fortes sont ionisés à tous les pH intestinaux.

Le temps de contact et la surface de la muqueuse à un endroit donné interviennent aussi.

De ce fait, le jus de pamplemousse peut par son caractère acide, conduire à une modification du pH gastrique d'où une modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacologie de certains médicaments.

En effet, le saquinavir est mieux absorbé avec du jus de pamplemousse car il abaisse le pH gastrique.

Le pH gastrique baisse en présence d'aliments mais peut être anormalement élevé chez les patients souffrant d'achlorhydrie gastrique. Le manque d'acidité observé dans l'estomac de nombreuses personnes immunodéprimées diminue parfois l'absorption de certains médicaments.

Deux facteurs défavorables sont alors associés, un pH acide et le maintien prolongé en milieu stomacal en raison du ralentissement de la vidange gastrique.

## 2) Les molécules impliquées dans cette interaction

### **A) La félodipine et les autres inhibiteurs calciques**

Les antagonistes calciques 1,4-dihydropyridine sont des molécules liposolubles utilisés dans le traitement de l'hypertension essentielle et dans l'angine de poitrine, ils sont métabolisés in vivo par le CYP3A4.

#### **A1) La félodipine**

Par voie orale, la *félodipine* est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinale et subit un important effet de premier passage lui conférant une faible biodisponibilité, d'environ 15%. La *félodipine* est métabolisée par les CYP3A4 pour donner la *dihydrofélodipine* qui est elle même métabolisée en métabolite M3 par les CYP3A4.

Une étude (13) a été effectuée avec la *félodipine* administrée par voie intraveineuse (IV) et par voie orale avec de l'eau ou du jus de pamplemousse.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.

*Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de la fêlodipine obtenus après administration de la fêlodipine par voie injectable (IV) et par voie orale après consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.*

<b>Fêlodipine</b>	Eau	Jus de pamplemousse	Eau	Jus de pamplemousse
Voie d'administration	IV	IV	Voie orale	Voie orale
Cmax (nmol/L)	32,6	28,8	6,7	18,3
Tmax (h)			4	2,9
T1/2 (h)	2,9	2,7	8,6	8,7
AUC (nmol/L.h)	82	74,8	66,8	115

Lorsque la *fêlodipine* est administrée en IV, le jus de pamplemousse ne modifie pas significativement ses paramètres pharmacocinétiques, alors que quand elle est prise par voie orale, le jus de pamplemousse augmente son AUC ( 66,8 nmol/L.h contre 115 nmol/L.h) et sa Cmax ( 6,7 nmol/L avec de l'eau contre 18,3 avec le pamplemousse).

La *félodipine* est métabolisée par les CYP 3A4 présents dans la muqueuse intestinale et dans le foie. Le pourcentage de *félodipine* non métabolisée après le passage de la muqueuse intestinale est trois fois plus important en présence de jus de pamplemousse qu'en absence alors qu'après le passage du foie, ce pourcentage diminue de moitié que cela soit avec ou sans jus de pamplemousse.

La plupart des études ont été effectuées avec la *félodipine* et des doses de jus de pamplemousse comprises entre 200 et 500 ml. Lors des études comparatives, le médicament a été administré en même temps qu'une ration unique de jus de pamplemousse, l'augmentation de la surface sous la courbe (SSC ou AUC) était comprise entre 43 et 234% par rapport à la période contrôle, avec une élévation moyenne de 125%. Du fait que l'AUC ainsi que la Cmax varient d'un même ordre de grandeur, la prise simultanée de jus de pamplemousse avec la *félodipine* équivaldrait à multiplier la dose par 2 ou 3 pour la plupart des patients.

L'augmentation de l'AUC et Cmax de la *félodipine* entraîne une diminution de la pression artérielle diastolique et une augmentation du rythme cardiaque plus importante que si la *félodipine* était administrée avec de l'eau.

De même, les effets indésirables sont plus fréquents. On observe des céphalées, des rougeurs, des sensations de chaleur de la face et des oedèmes des chevilles.

L'augmentation de la biodisponibilité par le jus de pamplemousse augmente l'efficacité de la molécule mais également sa toxicité.

De ce fait, l'interaction de la *félodipine* avec le jus de pamplemousse doit être prise en compte lors de l'installation d'un traitement ou d'un changement d'alimentation, afin d'être évitée.

## A.2) Les autres inhibiteurs calciques

Outre la *félodipine*, le jus de pamplemousse interfère avec les inhibiteurs calciques notamment *nifédipine* (Adalate®), *nitrendipine* (Baypress®), *nimodipine* (Nimotop®), et *vérapamil* (Isoptine®).

Le jus de pamplemousse modifie la plupart des pharmacocinétiques de ces inhibiteurs calciques. Dans toutes les études impliquant des médicaments par voie orale, une augmentation de l'AUC et de la Cmax fut observée, bien que dans certains cas cette croissance ne fut que mineure et non significative du point de vue statistique.

La co-administration au long terme du jus de pamplemousse avec le *vérapamil* à l'équilibre est associée avec une prolongation transitoire de l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme (ECG) de plus de 0,24 seconde chez 4 volontaires; l'augmentation moyenne de 6 msec dans la différence maximale de l'intervalle PR entre le jus de pamplemousse et la période contrôle est presque statistiquement significative.

Le Lercan® (*lercanidipine*) est un tout nouveau inhibiteur calcique sélectif qui a été mis sur le marché en février 2001, sa biodisponibilité est relativement faible en raison d'un métabolisme de premier passage élevé, la métabolisation de la *lercanidipine* est importante et implique le cytochrome P450 au niveau des isoenzymes CYP3A4. Certains inhibiteurs du CYP3A4 pourraient modifier les concentrations plasmatiques de la *lercanidipine*. Cependant, le retentissement clinique est improbable.

On retrouve sur la notice du médicament le mode d'administration, et il est bien stipulé que les comprimés ne doivent pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir l'ordonnance de l'annexe n° 1).

Tout en rendant compte des articles récemment parus concernant les interactions entre les antihypertenseurs de la famille des inhibiteurs calciques (*nifédipine, félodipine* etc.), la question a été posée à l'agence française de sécurité sanitaire (ex-Agence du médicament) afin de comprendre pour quelle raison l'interaction n'était pas mentionnée dans les textes officiels.

L'Agence de sécurité sanitaire a expliqué que l'interaction entre le jus de pamplemousse et les antihypertenseurs n'existait que si le jus de pamplemousse est pris juste en même temps que le médicament.

De plus, elle n'avait pas de conséquence réelle sur la santé des patients, puisqu'aucun cas de malaise ni de trouble n'avait été décrit.

Cette position est assez discutable puisque l'interaction peut parfois durer plus de 24 heures et que les essais sur les jeunes adultes, non malades ont montré des effets indésirables vasculaires lors de la prise de jus de pamplemousse (Lundahl 1997). On peut alors s'interroger des effets du jus de pamplemousse sur des patients âgés ou malades prenant des anti-hypertenseurs.

## **B) Les inhibiteurs de l'HMG-COA**

Le cytochrome 3A4 est l'enzyme participant au métabolisme intestinale et hépatique de la plupart des statines. L'inhibition du CYP 3A4 ralentit l'élimination des statines et élève leur concentration plasmatique, favorisant ainsi la survenue d'effets indésirables représentés généralement par l'élévation des transaminases, l'élévation de la créatine phosphokinase d'origine musculaire pouvant évoluer vers une authentique rhabdomyolyse (douleurs musculaires, faiblesses, fièvre, urines sombres et des vomissements).

Ce risque d'atteinte musculaire est un effet secondaire connu de l'ensemble de la classe des statines et fait l'objet de mises en gardes et de précaution d'emploi dans le libellé des autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques contenant des statines.

En effet, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a communiqué au mois d'août 2001 la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de deux spécialités : le Cholstat® et le Staltor®. Les données actuelles de pharmacovigilance ont mis en évidence un risque d'atteinte musculaire avec la *cérovastatine* supérieur à celui rapporté avec les autres statines, tout particulièrement lorsque la *cérovastatine* est prescrite avec le *gemfibrozil* (Lipur®).

En France, il y a eu 29 cas de rhabdomyolyse dont un décès. Le rapport bénéfice-risque, au vu de ces résultats, apparaissant moins favorable avec la *cérvastatine* qu'avec d'autres statines, les laboratoires ont décidé de retirer cette molécule de la commercialisation.

Les statines actuellement sur le marché peuvent être classées schématiquement en trois catégories selon leur métabolisme.

- La *simvastatine* (Lodales®, Zocor®) est métabolisée de façon prépondérante par le CYP 3A4, tant au niveau intestinal qu'au niveau hépatique.
  
- L'*atorvastatine* (Tahor®) n'est quant à lui pas exclusivement lié au CYP3A4. Il fait appel à d'autres cytochromes pouvant éventuellement devenir des voies métaboliques prépondérantes lorsque le CYP 3A4 est inhibé.
  
- Le troisième groupe est constitué par la *fluvastatine* (Fractal®, Lescol®) et la *pravastatine* (Elisor®, Vasten®) dont les métabolismes n'interfèrent pas ou très peu avec le CYP3A4.

Des études (17) d'interactions métaboliques médicamenteuses sont entreprises sur des hépatocytes en suspension, en culture primaire et sur des microsomes de foie de rat afin d'évaluer et de prédire ces interactions métaboliques in vivo chez l'homme. Des premiers résultats ont montré une inhibition du métabolisme de la *simvastatine* (Lodales® ou Zocor®) par la naringénine. D'autres constituants du jus de pamplemousse comme les dérivés furocoumariniques semblent impliqués dans ces interactions métaboliques également.

Une étude (16) effectuée sur la *simvastatine* chez des volontaires sains consistait à consommer 200 mL de jus de pamplemousse 3 fois par jour pendant 2 jours puis de prendre de la *simvastatine* avec 200mL de jus suivi de 200mL, 30 et 90 minutes plus tard le 3<sup>ème</sup> jour. Le Cmax et l'AUC de la *simvastatine* sont multipliés respectivement d'un facteur 9,4 et 16. Le Tmax du métabolite est prolongé et le Cmax ainsi que l'AUC sont multipliés tous deux d'un facteur 7 (voir tableau 5).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de la simvastatine et de son métabolite après administration de la simvastatine avec de l'eau et du jus de pamplemousse.

	Simvastatine	Simvastatine	Métabolite	Métabolite
	Avec eau	Avec du jus de pamplemousse	Avec de l'eau	Avec du jus de pamplemousse
AUC (ng/mL.h)	46,6	752	21,7	147
Cmax (ng/mL)	15,6	147	3,1	20,3
Tmax (h)	1	2,5	4	4
T1/2 (h)	3,4	2,9	2,8	2,5

D'après cette étude, il semblerait que l'ingestion répétée de jus de pamplemousse avant, pendant et après la prise du médicament ait une action plus forte sur l'expression des CYP 3A4 qu'une prise unique de jus de pamplemousse. L'inhibition des CYP3A4 aurait lieu dès la première prise de jus de pamplemousse et durerait pendant la prise du médicament. Afin d'éviter le risque d'apparition d'effets secondaires de type rhabdomyolyse, il vaut mieux conseiller aux patients sous Lodalés® ou Zocor® d'éviter de consommer du jus de pamplemousse avec leur traitement.

## **C) La ciclosporine**

La *ciclosporine* est un immunodépresseur utilisé dans les transplantations d'organes, les greffes de moelle osseuse, en dermatologie et en hématologie. C'est une molécule qui possède un faible index thérapeutique pouvant entraîner une néphrotoxicité et une hépatotoxicité. Elle est métabolisée par le CYP 3A4 au niveau intestinal et subit l'action de la glycoprotéine P, de plus elle a une faible biodisponibilité comprise entre 30 et 40%.

Un verre de 250 mL de jus de pamplemousse augmenterait de 60% la biodisponibilité de la *ciclosporine* par voie orale.

Une étude (21) a été effectuée avec de la *ciclosporine* administrée par voie intraveineuse (IV) et par voie orale avec de l'eau ou du jus de pamplemousse.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 6.

*Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine obtenus après administration de la ciclosporine par voie intraveineuse (IV) et par voie orale après consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.*

<b>Ciclosporine</b>	<b>IV</b>	<b>IV</b>	<b>Voie orale</b>	<b>Voie orale</b>
	<b>Eau</b>	<b>Jus de pamplemousse</b>	<b>Eau</b>	<b>Jus de pamplemousse</b>
<b>Cmax (ng/mL)</b>	2,569	2,643	936	1340
<b>Tmax (h)</b>			3,2	4,2
<b>T1/2 (h)</b>	6,1	5,7	6,3	8,1
<b>AUC (ng/mL.h)</b>	10,242	10,975	6722	10730

Lorsque la *ciclosporine* est administrée en IV, le jus de pamplemousse ne modifie pas significativement ses paramètres pharmacocinétiques, alors que quand la *ciclosporine* est prise par voie orale, le jus de pamplemousse augmente son AUC et son Cmax. L'absence de modification des paramètres pharmacocinétiques de la *ciclosporine* administrée par voie IV ne met pas en cause les CYP présents au niveau du foie, ce qui confirme l'hypothèse d'une métabolisation intestinale.

Brunner et Coll.(12) ont étudié les avantages d'administrer la *ciclosporine* avec du jus de pamplemousse chez des transplantés rénaux. Ils ont découvert que l'interaction était limitée et très variable. Certains patients ont eu de faibles modifications des paramètres pharmacocinétiques mais un des patients a fait l'expérience des effets indésirables tels que des tremblements, nausées, vertiges et douleurs abdominales non spécifiques qui sont apparus en prenant du jus de pamplemousse. Ils ont donc recommandé de ne pas prendre de jus de pamplemousse dans le but d'augmenter les niveaux plasmatiques de la *ciclosporine*. En effet, l'interaction est imprévisible et hasardeuse.

Dans le dictionnaire Vidal, on retrouve cette précaution : «Compte tenu d'interférences avec la pharmacocinétique de la *ciclosporine*, très variables d'un patient à l'autre, l'emploi de jus de pamplemousse est formellement déconseillé».

## **D) Les benzodiazépines et les médicaments psychiatriques**

### **D.1) Les benzodiazépines**

Le *midazolam* (Hypnovel®) et le *triazolam* (Halcion®) sont deux benzodiazépines hypnotiques qui subissent un métabolisme médié par les CYP 3A4.

Un étude réalisée après administration de 10 mg de *midazolam* n'a pas révélé d'interaction avec le jus de pamplemousse alors qu'une autre réalisée avec 15 mg de *midazolam* a montré une augmentation des paramètres pharmacocinétiques du *midazolam* : de 56% du Cmax, de 52% de l'AUC et de 79% du Tmax.

Ces augmentations sont associées à une pharmacodynamie des benzodiazépines plus importantes.

On a également le même constat avec le *triazolam*, dans une première étude, on a une augmentation de l'effet pharmacodynamique du *triazolam* alors que dans une deuxième, on n'a aucune modification.

Le fait que les résultats de ces deux études diffèrent peut s'expliquer par des productions différentes de jus de pamplemousse, par une capacité métabolique individuelle différentes. Bien que des investigations supplémentaires soient nécessaires, il est logique que l'interaction avec le *midazolam* et le *triazolam* mérite plus d'attention. On pourrait spéculer qu'une partie des accidents de la route attribuée à l'utilisation de benzodiazépines pourrait être due à l'impact plus prononcé de ces agents lors de la prise de jus de pamplemousse.

## **D.2) L'amitriptyline et la clomipramine**

Une étude (19) a été réalisée au CHU de Besançon pour mieux cerner l'interaction du jus de pamplemousse avec deux antidépresseurs tricycliques, l'*amitriptyline* (Laroxyl®) et la *clomipramine* (Anafranil®).

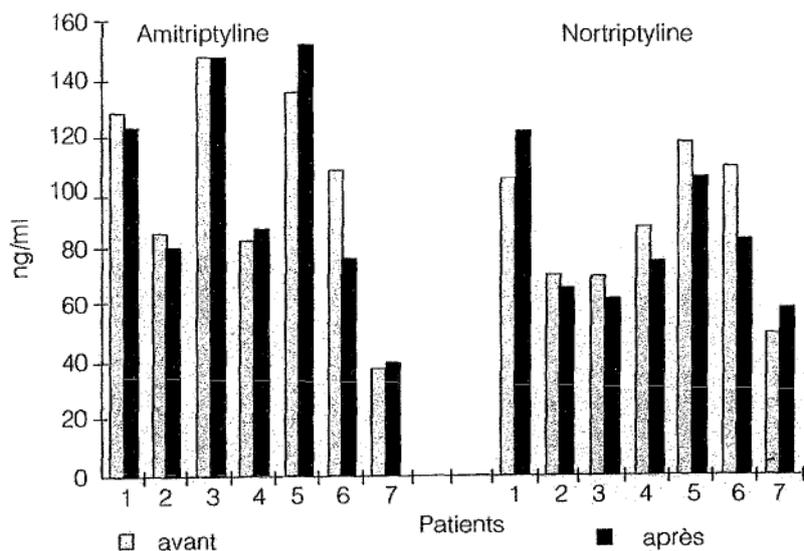
Quatorze patients déprimés hospitalisés ont participé à cette étude, sept d'entre eux étaient traités par l'*amitriptyline* (AMT), les sept autres par de la *clomipramine* (CL).

Une détermination de la concentration plasmatique de l'antidépresseur (produit mère et métabolite déméthylé) a été effectuée avant et après la prise de 250mL de jus de pamplemousse jaune frais (tableau 7).

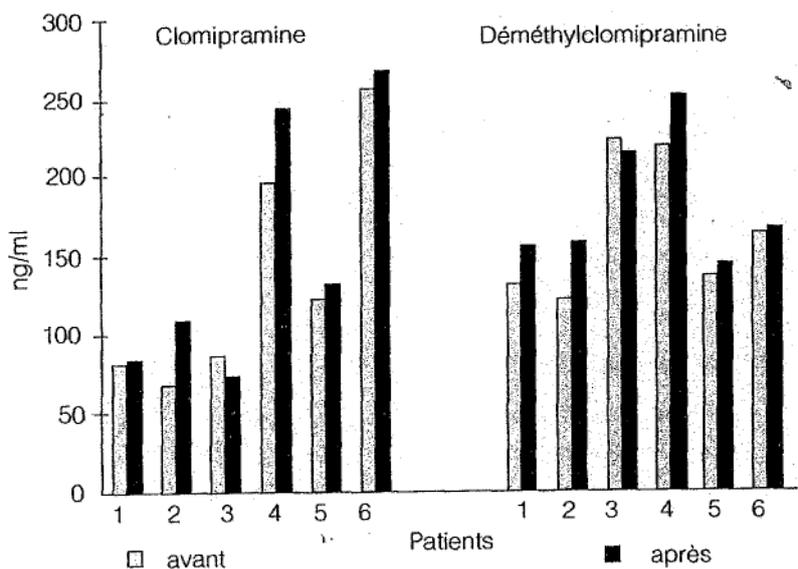
*Tableau 7 : Influence de l'absorption de jus de pamplemousse frais sur les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs (AMT et CL) et leurs métabolites (NT et DCL) chez des patients déprimés.*

Molécule	Sans jus de pamplemousse	Avec jus de pamplemousse
	Concentration plasmatique Moyenne en ng/mL	Concentration plasmatique Moyenne en ng/mL
AMT	103,3	98,8
NT	86,9	80,8
AMT/NT	1,2	1,2
CL	34,2	140,1
DCL	163,6	180,7
CL/DCL	0,8	0,8

*Graphique 1: Concentrations plasmatiques individuelles d'amitriptyline et nortriptyline déterminées avant et après consommation de jus de pamplemousse*



*Graphique 2 : Concentrations plasmatiques individuelles de clomipramine et déméthylclomipramine déterminées avant et après consommation de jus de pamplemousse.*



D'après ces résultats, il n'a pas été mis en évidence d'interaction métabolique entre le jus de pamplemousse et l'*amitriptyline*. Par contre, il existe avec la *clomipramine* une interaction dont l'importance quantitative reste modérée chez les patients. La prise concomitante de jus de pamplemousse augmente en moyenne de 4,5% et de 10,5% respectivement les concentrations plasmatiques de *clomipramine* et de *déméthylclomipramine*. Cependant, il reste évident que chaque patient représente un cas particulier et que, dans certains cas, l'interaction peut alors se manifester de façon importante.

Le fait que l'influence du jus de pamplemousse s'objective avec la *clomipramine* et non avec l'*amitriptyline* ne surprend pas. Ce fait peut être expliqué par son affinité plus faible que celle de l'AMT pour certaines des isoenzymes qui la biotransforment. L'interaction compétitive avec le jus de pamplemousse est alors plus facile avec la CL qu'avec l'AMT. Il est probable que le niveau de l'interaction ne se situe pas au niveau de la déméthylation hépatique puisque les rapports métaboliques (CL/DCL) ne diffère pas entre les deux situations. Il est possible que cette interaction se situe au niveau des entérocytes entraînant une augmentation de l'absorption de produit non déméthylé.

### **D.3) La buspirone**

La buspirone est un anxiolytique ayant une faible biodisponibilité due à un fort premier passage hépatique. Une grande quantité de jus de pamplemousse pourrait augmenter l'aire sous la courbe (ASC) de la buspirone entre 3 et 20 fois, ainsi que la concentration maximale entre 2 et 16 fois.

D'après ces résultats (12), il serait prudent de ne pas consommer du jus de pamplemousse avec la buspirone, surtout si le patient consomme plus de 3 verres par jour de jus.

### **E) Le saquinavir et les autres antiprotéases**

Lorsque le *saquinavir* est administré avec 150 mL de jus de pamplemousse, l'ASC du *saquinavir* augmente de 50 à 150 %. Avec du jus de pamplemousse à concentration double l'ASC augmente de 220 %. Donc, l'association *saquinavir* et jus de pamplemousse apparaît bénéfique étant donné la faible biodisponibilité du *saquinavir* (4%). Cependant, il faut surveiller les signes et les symptômes d'efficacité clinique du *saquinavir* (CD4+, charge virale).

Tous les inhibiteurs des protéases utilisés dans le traitement du VIH sont des substrats du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P. Cependant, un grand nombre d'inhibiteurs ont une grande biodisponibilité, donc ils sont moins affectés par la prise de jus de pamplemousse. Seul le *saquinavir* a une faible biodisponibilité de l'ordre de 4%, due à un fort premier passage au niveau de l'intestin.

Une étude (20), réalisée selon la technique de l'essai croisé, a inclus 8 volontaires sains, qui après avoir bu 200 mL d'eau ou de jus de pamplemousse du commerce, ont reçu du *Saquinavir* en une prise, soit per os à raison de 600 mg sous forme de gélules d'Invirase® soit par voie intraveineuse IV à raison de 12 mg d'une forme injectable non commercialisée.

Les résultats ont montré une grande variabilité selon les sujets. En moyenne, quand le *saquinavir* a été administré par voie orale, sa biodisponibilité a été deux fois plus élevée après ingestion de jus de pamplemousse. Quand le *saquinavir* a été administré par voie IV, il n'est apparu aucune différence notable, que les sujets aient bu de l'eau ou du jus de pamplemousse.

Le fascicule «Interactions médicamenteuses» du dictionnaire Vidal recommande de «prendre en compte» un risque d'augmentation importante de l'absorption digestive du *saquinavir*, en cas de consommation de jus de pamplemousse. De leur côté, les résumés des caractéristiques (RCP) d'Invirase® et de Fortovase® font état d'une augmentation des taux plasmatiques qui n'est pas jugée «cliniquement significatif», la biodisponibilité du *saquinavir* étant en général faible.

En ce qui concerne les autres inhibiteurs de la protéase du HIV, les données sont restreintes.

Pour ce qui est de l'*indinavir* (Crixivan®), les RCP français est muet, alors que le RCP américains signale une faible diminution de la biodisponibilité (en moyenne 26%) après une ingestion de jus de pamplemousse.

En ce qui concerne le *nelfinavir* (Viracept®), le *ritonavir* (Norvir®) et l'*amprénavir* (Agenerase®), les RCP français et américains de ces médicaments ne mentionnent pas une telle interaction. Ces médicaments sont eux-mêmes des inhibiteurs du cytochrome P450.

En pratique, les jus de pamplemousse augmentent les taux plasmatiques du *saquinavir* (Invirase®, fortovase®), dont l'absorption digestive est en général faible. Les conséquences cliniques de cette interaction sont inconnues, en particulier à long terme, de même que les conséquences de l'interaction entre jus de pamplemousse et *indinavir* (Crixivan®). En pratique, la prudence conduit à déconseiller la consommation de jus de pamplemousse en cas de traitement par *saquinavir* ou par *indinavir*.

## **F) Les autres médicaments**

### **F.1) L'amiodarone**

Une étude lilloise (22) amène à proposer un autre médicament parmi les molécules risquant de s'accumuler dans l'organisme en cas de consommation de jus de pamplemousse; l'*amiodarone*.

L'étude s'est déroulée avec 11 patients ayant pris une dose de 17 mg /kg d'*amiodarone* avec 3 verres de 300 mL de jus de pamplemousse le même jour.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 8

*Tableau 8 : les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone après administration d'eau et de jus de pamplemousse.*

<b>Amiodarone</b>	<b>Eau</b>	<b>Jus de pamplemousse</b>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1,87	3,45
T <sub>max</sub> (h)	4,08	3,63
AUC (µg/mL.h)	23,9	35,9
T <sub>1/2</sub> (h)	11,56	9,53

L'étude réalisée chez le volontaire sain montre le blocage presque complet de la transformation de l'amiodarone en son principal métabolite la desméthylamiodarone, la concentration maximale d'amiodarone se trouve ainsi augmentée de 84%. Les effets électrophysiologiques de l'amiodarone sont majorés de façon parallèle (altération de l'intervalle QT). Il s'agit donc bien d'une interaction pouvant avoir des conséquences cliniques.

## **F.2) Le sildenafil**

Le *sildenafil* (Viagra®) utilisé dans le traitement des troubles de l'érection a une absorption rapide après administration orale avec une biodisponibilité de 40% et une métabolisation hépatique par l'isoenzyme CYP 3A4 . Le jus de pamplemousse peut potentiellement inhiber le métabolisme hépatique du *sildenafil* entraînant une augmentation de la concentration plasmatique du *sildenafil* ainsi que l'apparition des effets indésirables tels que rougeur, maux de tête, diarrhée, troubles de la vision.

## **F.3) La quinine**

L'interaction avec le jus de pamplemousse a été rapporté pour les médicaments qui sont métabolisés au niveau du CYP 3A4 et qui ont une faible biodisponibilité orale telle que les dihydropyridines, la *ciclosporine*, le *midazolam*.

Une étude (23) a été effectuée pour connaître les effets du jus de pamplemousse sur des volontaires sains après ingestion de *quinine*. Cette étude a été au préalable effectuée sur des rats après ingestion de *quinine* associée avec de la naringine.

Un prétraitement avec de la naringine augmente le C<sub>max</sub> et l'AUC donc la biodisponibilité de la *quinine* chez le rat. Or, chez l'homme, la biodisponibilité reste inchangée.

En effet, la différence entre les résultats observés entre les deux espèces homme/rat est attribuée au fait que la biodisponibilité orale de la *quinine* chez le rat est seulement de 17% ce qui bien moins que celle trouvée chez l'homme (88%).

Donc, les médicaments qui ont une faible biodisponibilité orale due à un métabolisme présystémique médié par le CYP 3A4 apparaissent être les plus affectés par le jus de pamplemousse.

### 3) La durée de l'interaction

La durée de l'effet du jus de pamplemousse a été étudiée par Lundahl et al. (25) sur une étude de l'interaction du jus de pamplemousse et de la *félodipine*.

La *félodipine* a été administrée par voie orale chez des volontaires sains en même temps (G0), 1 heure (G1), 4 heures (G4), 10 heures (G10) et 24 heures (G24) après la consommation de 200 mL d'eau ou de 200 mL de jus de pamplemousse préparés extemporanément. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 9.

*Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de la félodipine et de la dihydrofélodipine obtenus après administration de la félodipine en même temps (G0), 1 heure (G1), 4 heures (G4), 10 heures (G10), et 24 heures (G24) après la consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.*

<b>Félodipine</b>	<b>AUC (nmol.h/L)</b>	<b>Cmax (nmol/L)</b>	<b>T1/2 (h)</b>	<b>Tmax (h)</b>
Eau	101,7	9,2	9,0	3,4
G0	145,9 (+ 43%)	17,7 (+ 92%)	9,4	2,4
G1	148,0 (+ 45%)	18,3 (+ 99%)	9,1	2,2
G4	144,5 (+42%)	14,2 (+ 54%)	9,2	2,8
G10	127,4 (+ 25%)	14,2 (+ 54%)	6,9	3,5
G24	114,6 (+12 %)	12,1 (+31%)	7,4	3,4

<b>Dihydrofélodipine</b>	AUC (nmol.h/L)	Cmax (nmol/L)	T1/2 (h)	Tmax (h)
Eau	150,8	17,1	12,9	2,3
G0	187,8 (+ 24%)	26,5 (+ 55%)	12,8	2,3
G1	201,2 (+ 33%)	25,2 (+ 47%)	14,5	2,3
G4	181,6 (+ 20%)	20,5 (+ 20%)	12,4	2,3
G10	173,1 (+ 14%)	21,8 (+ 27%)	11,3	2,9
G24	170,1 (+12 %)	20,5 (+20%)	10,9	3,1

Lorsque la *félodipine* est administrée 24 heures après la consommation du jus de pamplemousse, on observe encore une augmentation de plus de 30% du Cmax de la *félodipine*. Selon Lundahl et al., cet effet serait dû à une inactivation irréversible de l'enzyme et/ou une demi-vie longue des composants du jus de pamplemousse, responsables de l'interaction, et/ou à une absorption lente de ces composants.

L'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur le médicament dure donc au moins 24 heures après sa consommation et pourrait être dû plus vraisemblablement à une inactivation irréversible de l'enzyme responsable du métabolisme du médicament.

Les effets du jus de pamplemousse sur les enzymes intestinales durent plus de 24 heures, d'où l'inutilité de changer d'administration du médicament. Les patients prenant des médicaments qui interagissent avec le jus de pamplemousse doivent simplement éviter d'en consommer pendant leur traitement.

### **III Les sources de variabilité de l'interaction et ses conséquences pratiques**

#### 1) Les variabilités de l'interaction

##### **A) La variabilité due au jus de pamplemousse**

Les travaux effectués sur l'interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments n'utilisent pas tous le même jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse variant d'une production à une autre, les proportions des composants responsables de l'interaction peuvent varier et être une des causes de variation.

La qualité du pamplemousse, comme beaucoup d'autres variétés d'agrumes est influencée par plusieurs facteurs, en particulier le climat et le sol. En effet, la plante exposée à des températures fraîches produit plus de naringine et moins de limonène. Les concentrations en naringine peuvent varier en fonction du temps, de la température, de l'humidité et de l'exposition de la plante. La concentration en naringine est à son maximum quand le pamplemousse est à un stade précoce de son développement et plus le fruit devient mature, plus la concentration en naringine diminue.

Les plus sucrés, les plus juteux et les moins amers des fruits poussent dans des régions pluvieuses à l'été semi-tropical tel que le Texas, la Floride et dans les steppes d'Afrique du sud. Dans les climats méditerranéens plus frais et secs, les fruits ont tendance à avoir une peau plus épaisse, moins de sucre et plus d'acidité dans le jus et à avoir de l'amertume. Les meilleures qualités de pamplemousses poussent dans des sols pour oranges acides ou citrange, par contre les sols vigoureux pour les citrons verts donnent invariablement des fruits de qualité inférieure.

Au niveau de la production du jus, les différentes techniques utilisées peuvent faire varier la composition des divers éléments présents. Lorsque le pamplemousse est pressé manuellement, le jus obtenu garde les mêmes propriétés que la pulpe du fruit. Lorsque le pamplemousse est pressé mécaniquement, la pression exercée sur le fruit est très forte. Le jus entre en contact avec la peau et les membranes du fruit qui sont des tissus, par exemple, riches en naringine et donc la concentration en naringine dans le jus est plus grande.

De plus, il n'est pas rare de constater que ce jus obtenu est modifié. Les éléments responsables de l'amertume sont enlevés, ou le jus est dilué. C'est le cas pour les jus de pamplemousse commercialisés.

En effet , il existe différents jus de pamplemousse :

- Les purs jus de fruits

Ils sont obtenus par pressage des fruits, ils possèdent la couleur, l'arôme et le goût caractéristique des fruits. Ces produits sont appelés « 100% purs jus ».

- Les jus de fruits à base de concentré

Le jus de fruit est concentré en lui retirant une partie de son eau de constitution par évaporation. Le concentré est soit congelé soit stocké au froid puis il suffit d'y ajouter la même quantité d'eau que celle évaporée. L'addition de sucre est autorisée pour certains produits à condition qu'elle soit mentionnée sur l'étiquette.

- Les nectars

Cette appellation était à l'origine, réservée à certains fruits donnant un jus difficilement buvable tel quel, soit parce qu'il était trop épais (banane, mangue,...) soit parce qu'il est trop acide (cassis...). Pour avoir des boissons plus légères ou plus douces, on y ajoute de l'eau et des sucres. Sont apparus ensuite les nectars de fruits pour des variétés déjà présentes en tant que jus de fruits.

Enfin, les protocoles d'administration sont également différents selon les études et peuvent être responsables de certaines variations. Certaines études utilisent du jus de pamplemousse «simple dose» (c'est à dire  $\frac{1}{4}$  de jus de pamplemousse concentré et  $\frac{3}{4}$  d'eau), d'autres «double dose» (c'est à dire 50% de jus concentré et 50% d'eau). L'administration du jus de pamplemousse peut être unique ou répétée. Elle peut être concomitante de la prise du médicament, la précéder ou la suivre. Elle peut également être répétée avant la prise du médicament.

## **B) Variabilité interindividuelle**

Les études effectuées révèlent une différence de résultats entre les sujets. Les augmentations des paramètres pharmacocinétiques sont variables d'un sujet à un autre.

*Tableau 10 : Variations des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la molécule administrée avec du jus de pamplemousse par rapport à une administration avec de l'eau (%).*

Molécule	Sujets	Cmax	AUC	Tmax
Féلودипине Jus simple dose	9	+ 53→+ 446	+ 83→+280	- 33→ +150
Féلودипине Jus double dose	9	+52→+ 500	+ 100→+420	- 40→ +200
Diazépam	8	-3→+252	+ 132→+566	+ 25→+100

Il y a une variabilité interindividuelle considérable. En effet, certaines personnes peuvent avoir une légère augmentation ou aucune modification de leur biodisponibilité alors que d'autres peuvent avoir une biodisponibilité augmentée par 4 ou par 5. Une raison possible de cette variabilité est due à une différence des cytochromes 3A4 au niveau de l'épithélium intestinal entre les individus.

Donc, un sujet « pauvre » en CYP3A4 métabolisera moins un médicament métabolisé par les CYP3A4, l'AUC et les concentrations plasmatiques de ce médicament seront plus fortes alors qu'elles seront plus basses chez un sujet « riche » en CYP3A4. De ce fait, l'effet du jus de pamplemousse sera plus important chez le sujet « riche » et moins important chez le sujet « pauvre » en CYP3A4.

Il est intéressant de se pencher sur les conséquences de l'origine ethnique des individus sur la cinétique d'une substance telle que le jus de pamplemousse. Ainsi, la clairance est plus faible chez les Asiatiques que chez les blancs.

Le CYP 3A4 est inhibé par le jus de pamplemousse avec des variations importantes selon qu'il s'agisse de populations noires, caucasiennes ou asiatiques, ou encore en fonction du sexe, car les taux d'activité enzymatique varient selon le sexe.

On obtient des variations de même type entre les végétariens et les mangeurs de viandes. Or les Asiatiques sont essentiellement des végétariens. On peut alors se demander dans ce cas où se situent les parts de la génétique et de l'environnement.

## C) La reproductibilité

Bailey et al. (26), ont étudié la reproductibilité de l'interaction du jus de pamplemousse sur la *félodipine*. Cette étude chez 12 volontaires sains était divisée en deux périodes. La première période était une étude croisée, les 12 sujets prenaient 10mg de *félodipine* avec soit 250 ml d'eau soit 250 ml de jus de pamplemousse, et dans une deuxième période, ces mêmes sujets « retestaient » l'interaction en prenant la *félodipine* avec le jus de pamplemousse aux mêmes doses. Les deux périodes étaient espacées de 1 à 3 semaines. Dans cette étude les augmentations de l'AUC et du Cmax étaient du même ordre lors des deux périodes. Même s'il existe une variabilité interindividuelle sur les résultats, elle est reproductible pour chaque individu.

Les résultats sont dans le tableau 11.

*Tableau 11 : Modification des paramètres pharmacocinétiques de la félodipine administrée avec le jus de pamplemousse par rapport à une administration avec de l'eau (%).*

<b>Félodipine</b>	<b>Période 1</b>	<b>Période 2</b>
AUC	+ 101%	+ 118%
Cmax	+ 145%	+ 154%
Tmax	- 6%	- 16%
T1/2	+ 5%	+ 24%

## 2) Les conséquences de l'interaction

### **A) Les conséquences cliniques chez les patients**

Le jus de pamplemousse, en augmentant la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques de médicaments, peut majorer leur effet thérapeutique mais également leurs effets indésirables.

La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse est courante. Il serait nécessaire que le patient soit informé de l'existence possible d'une interaction du jus de pamplemousse avec son traitement médicamenteux.

Cette information n'existe pas encore à ce jour et risque d'être difficile à mettre en place. En effet, la consommation des fruits et des légumes étant dûment conseillée, du fait des effets bénéfiques qu'ils apportent à la santé. Pour nommer les plus importantes, les maladies cardio-vasculaires et les cancers sont parmi les maladies évitables par ce type d'aliment. Les flavonoïdes et autres constituants du jus de pamplemousse peuvent contribuer à cette action. Il risque donc maintenant d'être difficile de dire au patient que la consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant un traitement médicamenteux, pourrait entraîner un risque pour la santé.

Les interactions du jus de pamplemousse ont une importance clinique potentielle chez les patients pris individuellement, ceci pour une large gamme de médicaments.

Prenant le mécanisme de l'interaction en compte, cela n'est pas surprenant étant donné que le CYP 3A4 est une enzyme majeure dans la biotransformation des médicaments.

Toutes les molécules métabolisées par les CYP3A4, et les molécules métabolisées par les autres enzymes impliquées dans l'interaction avec le jus de pamplemousse, n'ont fait l'objet d'une interaction avec le jus de pamplemousse.

Apparemment les interactions du jus de pamplemousse sont de nature exclusivement pharmacocinétique. Ainsi, les risques liés à la prise de ce jus avec les médicaments sont ceux rencontrés lors d'une overdose du médicament en question. Pour le moment, il n'est pas évident que le modèle des métabolites et donc celui des effets indésirables puissent changer avec le jus de pamplemousse jusqu'à un niveau d'importance clinique. Si un patient aime prendre ses médicaments avec du jus de pamplemousse, il serait souhaitable qu'il utilise la même dose du même jus tous les jours. Cela est pourtant impossible. Régulièrement, un changement de marque ou de lot de jus de pamplemousse peut influencer l'interaction jus de pamplemousse /médicament d'une ampleur imprévisible, étant donné que le jus de pamplemousse est un produit naturel avec un degré inconnu de variabilité dans sa composition.

Eviter l'interaction en prenant le médicament après l'ingestion du jus n'est pas possible à cause de la longue durée de l'effet. L'administration du médicament avant de boire le jus de pamplemousse peut atténuer l'interaction mais elle est toujours présente durant l'utilisation du médicament au long terme, sûrement parce que la dose suivante est affectée.

Ainsi, aussi longtemps que l'interaction s'avère se localiser au jus de pamplemousse parmi les fruits et les légumes, il est prudent de s'abstenir de consommer du jus de

pamplemousse lors de la prise de médicaments qui sont sujets à un important métabolisme et pour lesquels il n'a pas été démontré une absence d'interaction avec le jus de pamplemousse.

L'interaction entre le jus de pamplemousse et certains médicaments a été découverte il y a une quinzaine d'années. Elle a depuis ce temps, fait l'objet de nombreuses études qui ont confirmé son importance clinique. Pourtant, l'interaction entre le jus de pamplemousse et plusieurs médicaments demeure méconnue non seulement du public mais aussi de plusieurs médecins et pharmaciens.

Les systèmes informatiques des pharmacies signalent les interactions médicamenteuses de sorte que les pharmaciens à l'aide de l'étude du dossier puissent évaluer l'importance de l'interaction signalée. Peu d'interactions médicaments-aliments sont actuellement signalées par les systèmes et l'interaction jus de pamplemousse fait partie de celles qui sont rarement notifiées. Afin de parer à cette lacune, certains auteurs suggèrent d'estimer la possibilité d'une interaction avec le jus de pamplemousse chaque fois que le système signale une interaction avec l'érythromycine puisque le mécanisme d'action par inhibition enzymatique du CYP 3A4 est le même dans les deux cas.

## **B) L'utilisation à des fins thérapeutiques**

L'idée d'utiliser intentionnellement le pamplemousse comme agent «économiseur de médicament» et réducteur de coût est un sujet de controverse. En effet, certains scientifiques pensaient diminuer les coûts de traitement de la *ciclosporine* en co-administrant du jus de pamplemousse. Ceci paraît assez hasardeux et dangereux. Dans cette situation, une surveillance étroite des concentrations plasmatiques devrait être effectuée chez chaque patient, notamment pour la *ciclosporine*. D'un côté, on aurait une diminution du coût du traitement, mais d'un autre côté, on aurait une augmentation du coût due à la surveillance biologique et également aux effets indésirables. L'idée d'utiliser le jus de pamplemousse comme agent économiseur est à rejeter à cause de l'existence d'une grande variabilité interindividuelle de l'effet du jus de pamplemousse sur les concentrations plasmatiques.

Cependant, la question d'ordre pratique se pose : est-ce que l'effet du jus de pamplemousse peut augmenter les besoins d'ajustement de la dose ? Il est difficile de répondre à cette question à partir des données expérimentales actuelles.

Il n'y a aucun doute sur le fait que le jus de pamplemousse a un potentiel «d'agent économiseur de médicament ». Cependant, la possibilité d'un risque accru d'effets secondaires, également associés à des coûts consécutifs, peut facilement l'emporter sur d'éventuelles économies réalisées sur la *ciclosporine* qui ont été estimées à approximativement 9000 frs par patient et par an.

Des études complémentaires pourraient être menées afin d'isoler les substances responsables des effets pharmacocinétiques. Ces substances pourraient être incorporées dans des comprimés pour augmenter la biodisponibilité de certaines drogues à coût élevé et donc réduire les doses nécessaires.

Les chercheurs ont découvert que les niveaux de furanocoumarines et de naringine variaient considérablement entre les pamplemousses et entre les jus de pamplemousse, même s'ils étaient de la même marque. Ceci s'explique par le fait que les fabricants et grossistes s'approvisionnent chez différents producteurs et que les conditions de croissance varient d'une région à l'autre. Pour cette raison, on pense qu'il serait préférable d'ajouter les furanocoumarines et la naringine aux médicaments plutôt que de simplement prendre les médicaments avec du jus de pamplemousse.

En effet, on peut supposer que cette découverte permettra le développement de médicaments oraux plus efficaces. De même, on pourra utiliser les médicaments que l'on ne pouvait pas administrer par voie orale dans le passé à cause de leur mauvaise absorption.

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Delphine CHIANDOTTO

TITRE : INTERACTIONS MEDICAMENTS ET ALIMENTS :

CAS DU JUS DE PAMPLEMOUSSE

### CONCLUSION

La prise concomitante avec le jus de pamplemousse a le potentiel d'augmenter les concentrations plasmatiques de beaucoup de médicaments chez l'homme.

Cette interaction est la conséquence d'une inhibition des cytochromes P450 3A4 présents au niveau de la muqueuse intestinale ; ce qui explique que les interactions médicamenteuses ne surviennent pas avec les formes injectables des médicaments. Le mécanisme est une inhibition irréversible, avec diminution de l'expression du CYP 3A4. Les médicaments métabolisés par ce cytochrome sont donc susceptibles de voir leurs paramètres pharmacocinétiques modifiés.

De même, l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse pourrait être en partie la conséquence d'une inhibition de la P glycoprotéine entérocytaire. Elle contribue à chasser certains médicaments dans la lumière intestinale avec pour conséquence une diminution de la biodisponibilité de ces produits.

Cette inhibition est due à certains composants du jus de pamplemousse. Même si la naringine a été impliquée dans cette interaction, il semblerait que les furanocoumarines soient les principaux éléments du jus de pamplemousse responsables de cette interaction.

Les conséquences cliniques sont difficiles à évaluer, mais des effets secondaires comme des somnolences diurnes avec les benzodiazépines, des hypotensions artérielles avec les dihydropyridines et des rhabdomyolyses avec les statines peuvent survenir.

Actuellement, quelques médicaments (Néoral®, Invirase®) ont dans les résumés des caractéristiques ou dans le livret «interactions» du Vidal des recommandations concernant le jus de pamplemousse.

L'interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments n'est pas connue de tout le monde, même du professionnel de santé. Il faudrait que celui-ci, après information puisse éduquer le patient sur la consommation du jus de pamplemousse avec les médicaments à risque.

Isoler les composants du jus de pamplemousse responsables de l'interaction permettrait d'identifier d'autres aliments qui pourrait provoquer une interaction identique. On pourrait également les incorporer dans des formulations pour concevoir sous forme orale des médicaments qui du fait de leur faible biodisponibilité ne pouvait pas l'être, mais d'un autre côté, la variabilité interindividuelle ne serait pas résolue et on serait amener à surveiller le patient plus régulièrement.

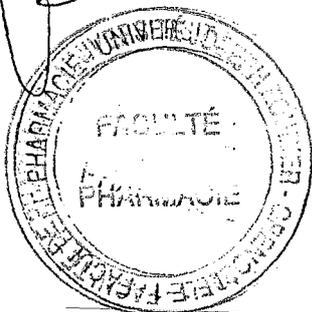
Même si le jus de pamplemousse peut être considéré comme un agent économe pour diminuer le coût de certains médicaments, les effets qu'il peut engendrer peuvent être importants. Il convient d'informer les patients de ne pas consommer de jus de pamplemousse, voire du pamplemousse, lors d'un traitement médicamenteux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie

P. DEMENGE



Le président du jury

C. RIBUOT



Date : 19/11/01

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

- 1) VASTEN 20.  
1 cp le soir, 1 mois
- 2) DIANTALVIC  
2 gélules 3 fois / j, 1 boîte.

DUPLICATA.

Docteur **MERIAUX Jérôme**  
 01 - OMNIPRATICIEN  
 Dr 38-40, rue Pierre-Sémard  
 26100 ROMANS  
 26 1 02635 5 | 0 1 20 1  
 CAB. CONV. ZISD IK  
 N° Identification National

M<sup>me</sup> **JUSTICE** Marie-Angèle

Prescriptions relatives au traitement de l'affection  
de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Date : 19/11/01

- 1) ATALAND 16.  
1 cp / j, 1 mois
- 2) NEBIDION 150.  
2 cp / j, 1 mois
- 3) GLIBENCLASE  
1/2 cp en début de chaque repas, 1 mois
- 4) LERCAN 20 (éviter le jus de pamplemousse)  
1 cp / j à jeun le matin, 1 mois.

DUPLICATA.

\* Le code d'identification du médecin doit toujours être complété.  
A défaut, la Caisse de votre patient ne peut procéder au remboursement.

## **Liste numérotée des tableaux**

*Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de la féلودipine obtenus après administration de la féلودipine avec de l'eau, du jus de pamplemousse ou avec une solution de naringine.*

*Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de la nisoldipine obtenus après administration de la nisoldipine avec de l'eau, du jus de pamplemousse ou avec une gélule de naringine.*

*Tableau 3 : valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la féلودipine.*

*Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de la féلودipine obtenus après administration de la féلودipine par voie injectable (IV) et par voie orale après consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.*

*Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de la simvastatine et de son métabolite après administration de la simvastatine avec de l'eau et du jus de pamplemousse.*

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine obtenus après administration de la ciclosporine par voie intraveineuse (IV) et par voie orale après consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.

Tableau 7 : Influence de l'absorption de jus de pamplemousse frais sur les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs (AMT et CL) et leurs métabolites (NT et DCL) chez des patients déprimés.

Tableau 8 : les paramètres pharmacocinétiques de l'amiodarone après administration d'eau et de jus de pamplemousse

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de la fêlodipine et de la dihydrofêlodipine obtenus après administration de la fêlodipine en même temps (G0), 1 heure (G1), 4 heures (G4), 10 heures (G10), et 24 heures (G24) après la consommation d'eau ou de jus de pamplemousse.

Tableau 10 : Variations des modifications des paramètres pharmacocinétiques de la molécule administrée avec du jus de pamplemousse par rapport à une administration avec de l'eau (%).

Tableau 11 : Modification des paramètres pharmacocinétiques de la fêlodipine administrée avec le jus de pamplemousse par rapport à une administration avec de l'eau (%).

Graphique 1: Concentrations plasmatiques individuelles d'ami triptyline et nortriptyline déterminées avant et après consommation de jus de pamplemousse

Graphique 2 : Concentrations plasmatiques individuelles de clomipramine et déméthylclomipramine déterminées avant et après consommation de jus de pamplemousse.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1 Kefford JF, Chandler BV

The chemical constituents of citrus fruits

2 SOUCI

Food composition and Nutrition Tables

Medpharm Scientific Publishers-1994; 5ème édition.

3 Bailey D.G., Arnold J.M.O., Munoz C. Spence J.D. «Grapefruit juice felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin», Clin Pharmacol ther, 1993, 53: 637-642.

4 Bailey D.G., Arnold J.M.O., Strong H.A., Munoz C., Spence J.D.«Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics», Clin Pharmacol Ther, 1993, 54 : 589-594.

5 Hitomi Takanaga et al. « Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects» Clin Pharmacol Ther 2000, 67: 200-212

6 Edwards «Naringin and naringenin are not the primary CYP 3A inhibitors in grapefruit juice», *Life Sciences*, 1996, 59:1025-1030.

7 Edwards D.J, Bellevue III F.H, Woster P.M «Identification of 6',7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice», *Drug Metab dispos*, 1996, 24:1287-1290.

8 Bailey D.G, Kreeft J.H, Munoz C, Freeman D.J, Bend J.R« Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxybergamottin in humans» *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64:248-256.

9 He K., Iyer K.R., Hayes R.N., Sinz M.W., Woolf T.F., Hollenberg P.F. «Inactivation of cytochrom P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice», *Chem Res Tox*, 1998, 11: 252-259.

10 Bailey D.G., Spence J.D., Edgar B., Bayliff C.D., Arnold J.M.O. «Ethanol enhances the haemodynamic effects of felodipine», *Clin Invest Med*, 1989, 12 : 357-362.

11 Schmedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, thummel KE, Fisher Jm, Hollenberg PF, Watkins PB « Mechanisms of enhanced oral bioavailability of CYP 3A4 substrates by grapefruit juice constituents» *Drug Metab nd Dispos* 1997, 25: 1228-33.

12 Garvan C. Kane, James J. Lipipsky. « Drug-grapefruit juice Interactions» Mayo Clin Proc, 2000, 75: 933-940.

13 Lundahl J., Regardh C.G., Edgar B., Johnsson G.«Effects of grapefruit juice ingestion pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men», Eur J Clin Pharmacol, 1997, 52: 139-145.

14 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé «Point d'information sur les médicaments anticholestérol» Communiqué de presse du 10 Août 2001.

15 Montastruc J.L «Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Interactions médicamenteuses», La lettre du pharmacologue , 2000; 14: 64-68

16 Jari J. Lilja, Kari T. Kivistö, Pertti J. Neuvonen « Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP 3A4 substrate simvastatin» Clin Pharmacol therapeutics, 2000 , 68, n 4 : 384-389.

17 <http://www-fac-pharma.u-strasb.fr>

18 <http://www.esculate.com/medicament/statinesintercation.html>

19 Vandel P., Regina W., Reix I., Vandel S., Sechter D., Bizouard P. «Faut-il contre-indiquer le jus de pamplemousse ?» L'encéphale, 1999; XXV: 67-71

20 La revue prescrire, supp HIV, «interactions entre inhibiteurs de la protéase et jus de pamplemousse», 1999, tome 19 n 201 : 907-908.

21 Ducharme M.P., Warbasse L.H., D.J. «Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice» Clin Pharmacol ther, 1995, 57: 485-491.

22 Christian C. Libersa, Serge A. Brique, Kokou B. Motte, Jacques F. Caron «Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice». J Clin Pharmacol, 2000, 49: 373-378.

23 Eur J Clin Pharmacol (1999) 55; 393-398 «Grapefruit juice has no effect on quinine pharmacokinetics».

24 Bailey D.G., Arnold J.M.O, Spence J.D.« Grapefruit juice-drug interactions» Br J Clin Pharmacol, 1998, 46: 101-110.

25 Lundahl J., Regardh C.G, Edgar B., Johnsson G. «Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects», Eur J clin Pharmacol, 1995, 49:61-67.

26 Bailey D.G., Arnold J.M.O., Bend J.R., tran L.T., Spence J.D.«grapefruit juice felodipine interaction : reproducibility and characterization with the extended release drug formulation» Br J Clin Pharmacol, 1995, 40: 135-140.

27 <http://www.altimed.com/f/question/59.htm>

28 Ameer B., Weintraub R.A. «Drug interactions with grapefruit juice» Clin Pharmacokinet, 1997, 33:103-121.

29 G.R Wilkinson «The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans» Advanced Drug Delivery Reviews 1997, 27: 129-159.

30 La lettre du pharmacologue «Métabolisme des médicaments» 1994 volume10 : 246-249.

31 George K.Dresser, J. David Spence and David G. Bailey «Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition» Clin Pharma cokinet 2000, 38:41-53

32 <http://www.cybersciences.com>

33 Bailey D.G, Arnold J.M.O., Spence J.D. «Grapefruit juice and drugs :how significant is the interaction» Clin Pharmacokinet, 1994, 26:91-98.

34 <http://www.quebecpharmacie.org>

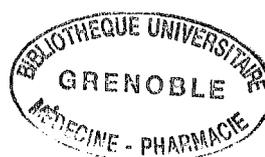
35 Sigusch H., Henschel L., Kraul H. «Lack of effect of grapefruit juice on diltiazem bioavaibility in normal subjects» Pharmazie, 1994, 49:675-679.

36 Edgar B., Bailey D., Bergstrand R., Johnsson G., Regardh C.G. «Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics on felodipine and its potential clinical relevance», Eur J Clin Pharmacol, 1992, 42 : 313-317.

37 <http://www.ctq.qc.ca>

38 Escaffre O.«Pour en finir avec le jus de pamplemousse», Realités cardiologiques, 153,2000, n 153.

39 Allan M. Evans «Influence of Dietary Components on the Gastrointestinal Metabolism and Transport of drug» Ther Drug Monit, 2000, vol 22 : 131-135.



CHIANDOTTO Delphine

Interaction médicaments et aliments: Cas du jus de pamplemousse

Th. D. : Pharm.: Grenoble : 2001; n°

La consommation de jus de pamplemousse au moment de la prise de certains médicaments entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments par rapport à une administration avec de l'eau.

Cette interaction est la conséquence d'une inhibition du métabolisme intestinal, dépendant des cytochromes P450 3A4, liée à certains constituants du jus de pamplemousse dont les flavonoïdes et les furanocoumarines.

De même, l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse est en partie la conséquence d'une inhibition de la glycoprotéine P entérocytaire.

Le jus de pamplemousse, en augmentant la biodisponibilité et les concentrations plasmatiques des médicaments, peut majorer leur effet thérapeutique mais également leurs effets indésirables. L'effet du jus de pamplemousse est très variable d'une personne à une autre, il est donc imprévisible.

Aussi longtemps que l'interaction s'avère se localiser au jus de pamplemousse parmi les fruits et les légumes, il est prudent de s'abstenir de consommer du jus de pamplemousse lors de la prise de médicaments.

MOTS CLES:

Jus de pamplemousse  
Cytochrome CYP450 3A4  
Glycoprotéine P  
Flavonoïdes  
Furanocoumarines

JURY :

Président : Mr C. RIBUOT  
Membres : Mr P. MINONZIO  
Mr J.P. FOUGERAT

DATE DE SOUTENANCE:

7 Décembre 2001

ADRESSE DE L'AUTEUR :

[Données à caractère personnel]