

Avis scientifique sur le métabolisme des contraceptifs oraux combinés et la consommation de pamplemousse ou de son jus

Comité d'experts en planning familial de l'Institut national de santé publique du Québec
Pierre-André Dubé, B.Pharm., M.Sc., C.Clin.Tox., responsable scientifique en toxicologie clinique,
Institut national de santé publique du Québec

Il semble que certaines jeunes femmes, utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, se soient fait recommander par des professionnels de la santé d'attendre 12 heures après l'ingestion de leur comprimé quotidien avant de manger un pamplemousse. Existe-t-il, en effet, une interaction cliniquement significative entre le pamplemousse et les hormones contraceptives qui soutiendrait cette recommandation?

C'est en 1994 que Bailey et collab. publiaient un article¹ sur l'interaction possible entre le jus de pamplemousse et certains médicaments. À l'époque, on avait rapporté que la consommation de jus de pamplemousse augmentait les effets d'un antihypertenseur, la félodipine, et provoquait non seulement une plus grande réduction de la tension artérielle, mais également une plus grande fréquence d'hypotension orthostatique. On étudia alors cette interaction médicamenteuse et l'on découvrit qu'elle était en lien avec un isoenzyme, le cytochrome CYP3A4.^{2,3}

L'isoenzyme CYP3A4 fait partie de la famille du cytochrome P450. Il représente 40 à 55 % des cytochromes P450 hépatiques, mais on le retrouve également dans la muqueuse intestinale, le colon et la peau. Cet isoenzyme serait impliqué dans la biotransformation de 50 à 60% de tous les produits pharmaceutiques. Plusieurs interactions médicamenteuses sont en lien avec l'activité du CYP3A4.²

Des études ont démontré que le pamplemousse, ou plutôt son jus, contenait des furanocoumarines, dont la 6',7'-dihydroxybergamottine, qui ont pour propriété particulière d'inhiber l'activité du CYP3A4, en particulier ceux de la paroi de l'intestin grêle.^{1,3-5} La consommation d'un pamplemousse complet ou de 200 ml de son jus peut provoquer cette inhibition.⁶ Cet effet inhibiteur peut persister jusqu'à 3 jours, le temps pour l'organisme de générer de nouveaux enzymes.⁵ L'inhibition du CYP3A4 a généralement pour conséquence clinique de réduire la biotransformation des médicaments. Il y aura donc augmentation de l'absorption des médicaments, augmentation de leur concentration sanguine et donc, augmentation de leurs effets.³

Quelques chercheurs ont vérifié plus spécifiquement l'interaction entre le pamplemousse et les hormones. Weber et collab.⁶ ont réalisé un essai randomisé dans lequel 13 femmes en bonne santé devaient prendre une dose de 50 mcg d'éthinylestradiol (EE) par voie orale avec du thé ou du jus de pamplemousse. Le jus de pamplemousse a augmenté le pic plasmatique (C_{max}) d'EE de 137 % en moyenne (64 %-214 %, $p=0.0088$) et l'aire sous la courbe (AUC_{0-8}) d'EE de 128 % en moyenne (81 %-180 %, $p=0.0186$) comparativement au thé. Dans une autre étude,⁷ on a demandé à 8 volontaires en post-ménopause de prendre 2 mg de valérate d'estradiol et 100 mg de progestérone micronisée avec 200 ml de jus de pamplemousse. Les résultats ont montré une augmentation des taux sériques tant de l'estradiol (+ 117 % en moyenne) que de la progestérone (+ 125 % en moyenne). Enfin, une autre étude⁸ a examiné l'influence du jus de pamplemousse sur les hormones sexuelles retrouvées normalement chez 10 femmes ménopausées. On a observé une augmentation des niveaux sériques d'estrone (+26 %), mais pas de l'estradiol ni du DHEAS ou de la S-HBG.

Même si les échantillons de ces études sont faibles, on observe une cohérence dans l'augmentation des hormones sexuelles dans le sang lors de la consommation de jus de pamplemousse. Comme le soulignent plusieurs chercheurs^{3,6-8}, cette augmentation varie d'un individu à l'autre et sa signification clinique est questionnée. Ainsi, on a pu se demander si le risque de cancer du sein chez les femmes en périménopause pouvait être associé à la consommation de jus de pamplemousse. Une étude de cohorte⁹ sur 114 504 femmes suivies pendant 9,5 années a permis de conclure à l'absence d'association entre la consommation de pamplemousse et le cancer du sein, de même qu'à l'absence d'association entre le pamplemousse et les hormones sexuelles naturelles (estrone et estradiol).

De plus, les monographies des COC ne contiennent aucune mise en garde concernant une interaction avec le pamplemousse ou son jus et il n'y a aucune indication qu'une telle interaction pourrait réduire l'efficacité des COC ou en augmenter les effets indésirables ou la toxicité.¹⁰⁻¹⁴

En conclusion, il est possible que le pamplemousse ou son jus augmente la concentration sérique des COC chez certaines femmes. Les données scientifiques ne nous indiquent cependant pas dans quelle mesure cette augmentation est significative au niveau clinique. La consommation de pamplemousse ou de son jus chez les utilisatrices de COC ne représente donc pas de problème et ne nécessite pas de recommandation particulière.

Références :

1. Bailey DG, Arnold JMO, Spence JD. Grapefruit juice and drugs: how significant is the interaction? *Clin Pharmacokin* 1994;26-91.
2. Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediator of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutrition* 2006;83(5):1097-1105.
3. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit – Drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101-10.
4. Delaney KA, Kleinschmidt KC. Chapter 12. Biochemical and Metabolic Principles. In Nelson LS, Lewin NA, Howland M, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE (Eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 2011. Retrieved February 21, 2014 from <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=454&Sectionid=40199381>.
5. Cupp M. Potential Drug Interactions with Grapefruit. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. January 2013.
6. Weber A, Jäger R, Börner A, Klinger G, Vollandt R, Matthey K, Balogh A. Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability. *Contraception* 1996;53:41-7.
7. Fingerova H, Oborna I, Petrova P, Budikova M, Jezdinsky J. Does grapefruit increase the bioavailability of orally administered sex steroid? *Ceska Gynecol* 2003 Mar;68(2):117-21.
8. Monroe KR, Stanczyk FZ, Besingue KH, Pike MC. The effect of grapefruit intake on endogenous serum estrogen levels in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2013;65(5):644-52.
9. Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, et al. Prospective study of the association between grapefruit intake and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Canc Caus Control* 2009;20:803-9.
10. Monographie de produit – Alesse 21/28, Pfizer Canada Inc. Novembre 2010.
11. Monographie de produit – Demulen 30, Demulen 50, Pfizer Canada Inc. Septembre 2003.

12. Monographie de produit – Seasonale, Laboratoires Paladin Inc. Octobre 2009.
13. Monographie de produit – Yasmin 21/28, Bayer Inc. Août 2007.
14. Monographie de produit – Marvelon 21/28, Merck Canada Inc. Février 2011.