

## Mise au point Contraception estroprogestative et pamplemousse : que risque-t-on vraiment ?

La revue britannique *The Lancet* a publié, dans son numéro en date du 4 avril, et sous le titre « Attention : grapefruit ! » une observation clinique évoquant le rôle favorisant du pamplemousse dans la survenue d'une thrombophlébite sévère chez une femme prenant une contraception estroprogestative. Cet article a été largement relayé par la presse écrite et audiovisuelle.

L'Afssaps estime nécessaire de faire une mise au point sur cette information, jugée beaucoup trop alarmiste au vu des données existantes. L'analyse de cette publication, comme de la littérature, ne permet pas de confirmer le rôle attribué au pamplemousse et ce pour les raisons suivantes.

### Analyse critique de l'observation

- **Les faits**
  - Le cas décrit est celui d'une femme de 42 ans, sous pilule.
  - Elle présente un surpoids justifiant un régime hypocalorique drastique commencé trois jours avant l'événement, régime notamment à base de pamplemousse. Il n'est pas précisé si cette femme a une activité physique régulière.
  - Une phlébite extensive des membres inférieurs survient après un trajet d'une heure et demie en voiture.
  - Le tableau est sévère, faisant craindre des complications locales par altération de la perfusion tissulaire du membre inférieur, et mettant en jeu le pronostic vital compte tenu du risque d'embolie pulmonaire.
- **Les réserves**
  - De nombreux facteurs de risque sont présents dans cette observation et imposent d'en nuancer les conclusions.
  - Le risque thrombo-embolique des estroprogestatifs augmente sous l'effet de divers facteurs, retrouvés chez cette patiente, comme l'âge, le surpoids, la sédentarité.
  - De plus, cette patiente présente une variante anatomique de sa circulation veineuse et une anomalie génétique de sa coagulation qui la prédisposent à faire une thrombose veineuse profonde de la jambe gauche.
  - Enfin, la position assise en voiture, avec une stase veineuse conséquente, a pu aussi favoriser la survenue de la phlébite.

### Les données sur pamplemousse et estroprogestatifs

- L'éthinylestradiol est le composant estrogénique de la pilule contraceptive auquel sont imputés les risques thrombotiques décrits.
- Environ 40% de l'éthinylestradiol est métabolisée, c'est-à-dire neutralisée, par une enzyme, le CYP3A4.
- Le pamplemousse inhibe cette enzyme. Administré sous forme de 400 ml de jus, il augmente les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol de 30 à 37%.
- L'Afssaps n'a pas connaissance, à ce jour, de cas de « surdosage » clinique en éthinylestradiol

## **En conclusion**

Dans cette observation, la brièveté du régime hypocalorique, d'une durée de 3 jours, permet de considérer comme improbable le rôle du pamplemousse dans la survenue de la phlébite, car une augmentation de 30 à 40% des concentrations d'éthinylestradiol sur 3 jours est négligeable. De plus, le risque de thrombose n'est pas caractéristique d'un surdosage transitoire en éthinylestradiol. La survenue de cette thrombose veineuse profonde est plus vraisemblablement à mettre sur le compte des facteurs de risque précédemment évoqués chez cette patiente.

En revanche, on pourrait concevoir, d'un point de vue purement théorique, que la consommation régulière de pamplemousse, pris de façon simultanée avec la contraception estroprogestative, chez une femme à risque cardiovasculaire, puisse être problématique, puisque cela reviendrait in fine à prendre une pilule plus fortement dosée en éthinylestradiol, d'environ 30%.

Toutefois, des études épidémiologiques, portant sur plusieurs milliers de patientes, ne sont pas en faveur de la réalité de cette interaction, qui demeure pharmacocinétique, d'amplitude modeste et, selon toute vraisemblance, dépourvue de traduction clinique.