

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

N°004

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Perrine ROLET

Présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 2012

Les Extraits de Pépins de Pamplemousse : Propriétés et Usages Confrontation avec la littérature scientifique

Président : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et de Mycologie

Membres du Jury : M. Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie

Mme Marie-Line VRECH, Docteur en Pharmacie

Sommaire

Remerciements..... **Erreur ! Signet non défini.**

Sommaire..... 1

Introduction 8

PARTIE A – Généralités sur les Extraits de Pépins de Pamplemousse :

Qu'est ce que c'est ?..... 12

1 Les EPP sont des compléments alimentaires..... 12

1.1 Définition du complément alimentaire..... 12

1.2 Quelles sont les conditions de mise sur le marché et de vente d'un complément alimentaire ? 13

1.3 Les compléments alimentaires : aliments d'un genre nouveau 14

1.4 La Nutrivigilance : Nouveau dispositif national..... 14

2 A l'origine des Extraits de Pêpin de Pamplemousse, une découverte fortuite 16

2.1 Une parmi d'autres, mais peut être la plus marquante 16

2.2 Jacob Harich, père des EPP?..... 17

3 Le Pamplemousse 18

3.1 Pamplemousse ou Pomelo ? Attention aux confusions !..... 18

3.1.1 Histoire et vocabulaire 18

3.1.1.1 Le pamplemousse 18

3.1.1.2 Le pomélo 18

3.1.2 Nomenclature botanique et Nom vernaculaire..... 19

3.1.2.1 Le pamplemoussier : *Citrus maxima*..... 19

3.1.2.2 Le pomelo : *Citrus paradisi* 19

3.1.3 Caractéristiques du fruit..... 20

3.1.3.1 « Anatomie » du fruit..... 20

3.1.3.2 Le pamplemousse 20

3.1.3.3 Le pomelo 21

3.2 Les EPP : Extraits du *Citrus paradisi* 22

3.2.1 Le genre *Citrus* 22

3.2.2 L'espèce *paradisi*..... 23

4 Etude des Compositions.... 24

4.1	... des pépins et de la pulpe de <i>Citrus paradisi</i>	24
4.1.1	Les citroflavonoïdes.....	24
4.1.1.1	Généralités sur les flavonoïdes.....	24
4.1.1.2	Les flavonoïdes dans les pépins et la pulpe de <i>Citrus paradisi</i>	26
4.1.1.3	Extraction.....	26
4.1.2	L'acide ascorbique : la vitamine C	27
4.1.2.1	Généralités sur la vitamine C	27
4.1.2.2	La vitamine C dans les pépins et la pulpe de <i>Citrus paradisi</i>	28
4.1.3	Les limonoïdes	28
4.1.3.1	Généralités sur les limonoïdes.....	28
4.1.3.2	Les limonoïdes dans les pépins et la pulpe de <i>Citrus paradisi</i>	29
4.1.4	Autres constituants	30
4.2	... et des Extraits de Pépins de Pamplemousse !	30
4.2.1	Processus de fabrication des EPP	31
4.2.2	Constituants végétaux des EPP	32
4.2.2.1	Les flavonoïdes.....	32
4.2.2.2	La vitamine C.....	34
4.2.3	Un excipient : la glycérine.....	34
4.2.3.1	Qu'est ce qu'un excipient ?	34
4.2.3.2	Généralités sur la glycérine	34
4.2.3.3	La glycérine dans les EPP	35
4.2.4	Les conservateurs ?	35
4.2.4.1	Les ammoniums quaternaires.....	36
4.2.4.1.1	Généralités sur les ammoniums quaternaires	36
4.2.4.1.1.1	Le chlorure de benzalkonium	37
4.2.4.1.1.2	Le chlorure de benzethonium	38
4.2.4.1.2	Les chlorures d'ammonium dans les EPP	38
4.2.4.1.3	Origines évoquées des ammoniums quaternaires	39
4.2.4.2	Le triclosan	40
4.2.4.2.1	Généralités sur le triclosan.....	40
4.2.4.2.2	Le triclosan dans les EPP	40
4.2.4.2.3	Origine du triclosan	41
4.2.4.3	Le méthyl-paraben.....	41
4.2.4.3.1	Généralités sur le méthyl-paraben	41

4.2.4.3.2	Le methyl-paraben dans les EPP	42
4.2.4.3.3	Origine du méthyl-paraben.....	42
4.2.4.4	Conclusion	43
4.2.5	Autres composants éventuels.....	44
Partie B : Propriétés pharmacologiques et Usages des Extraits de		
<u>Pépins de Pamplemousse.....</u>		45
1	Activité antimicrobienne	45
1.1	Usages et allégations présentées par les laboratoires	45
1.2	Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations.....	48
1.2.1	Activité anti-bactérienne	48
1.2.1.1	Activité préférentielle des EPP contre les bactéries gram-positif .	48
1.2.1.2	Activité des EPP contre les Staphylocoques dorés sensibles et résistants à la methicilline	49
1.2.1.3	Activité antibactérienne des pépins de pamplemousse appliquée à des cas d'infections urinaires	51
1.2.1.4	Mécanisme d'action des EPP	52
1.2.1.5	Controverse et discussions.....	52
1.2.2	Activité antifongique	53
1.2.2.1	Un spectre large	53
1.2.2.2	Une activité préférentielle vis à vis de <i>Candida albicans</i>	53
1.2.2.3	Controverse et discussions.....	54
1.2.3	Activité antiseptique.....	54
1.2.3.1	Appliquée au traitement des gingivites	54
1.2.3.2	Autres applications	55
1.2.4	Activité antivirale.....	55
1.2.5	Conclusion.....	56
2	Activité immunostimulante	57
2.1	Rappel sur l'immunité	57
2.1.1	Qu'est ce que l'immunité ?	57
2.1.2	Immunité naturelle et immunité acquise	57
2.1.2.1	Immunité naturelle	57
2.1.2.2	Immunité acquise.....	58
2.2	Usages et allégations présentées par les laboratoires	58

2.3	Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations.....	59
2.3.1	Activité immunostimulante de la vitamine C	59
2.3.2	Activité immunostimulante des flavonoïdes	60
2.3.3	Conclusion.....	61
3	Activité antiulcéreuse	62
3.1	Rappel sur l'ulcère gastroduodéal	62
3.1.1	Qu'est ce qu'un ulcère gastroduodéal ?	62
3.1.2	Physiopathologie	63
3.1.2.1	Facteurs protecteurs	63
3.1.2.2	Facteurs favorisants.....	64
3.2	Usages et allégations présentées par les laboratoires	65
3.3	Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations.....	66
3.3.1	Relatifs aux EPP eux-mêmes	66
3.3.1.1	Action sur la muqueuse gastrique.....	66
3.3.1.2	Action sur <i>Helicobacter pylori</i>	67
3.3.2	Relatifs aux constituants végétaux des EPP	68
3.3.2.1	La vitamine C.....	68
3.3.2.2	Les flavonoïdes.....	68
3.3.3	Conclusion.....	69
4	Activité anti-oxydante	70
4.1	Rappels sur les radicaux libres	70
4.1.1	Que sont les Radicaux Libres ?.....	70
4.1.1.1	Des dérivés de l'oxygène ou de l'azote.....	70
4.1.1.2	Des entités chimiques réactives	71
4.1.1.2.1	Ayant un rôle physiologique.....	71
4.1.1.2.2	... mais responsables d'effets toxiques	71
4.1.2	Comment notre organisme se protège-t-il ?	72
4.1.2.1	Inhibition de l'interaction entre le RL et une autre entité chimique.....	72
4.1.2.2	Transformation des RL en métabolites moins toxiques	73
4.1.2.3	Réparation des lésions induites par les RL.....	73
4.1.3	Ont-ils un rôle pathologique ?.....	73
4.2	Usages et allégations présentées par les laboratoires	74
4.3	Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations.....	75

4.3.1	Relatifs aux EPP eux-mêmes.....	75
4.3.1.1	Activité anti-oxydante <i>in vitro</i>	75
4.3.1.2	Activité anti-oxydante <i>in vivo</i>	75
4.3.2	Relatifs aux constituants végétaux des EPP	76
4.3.2.1	La vitamine C.....	76
4.3.2.2	Les flavonoïdes.....	77
4.3.3	Conclusion.....	79
5	Activité anti-inflammatoire	80
5.1	Rappel sur l'inflammation	80
5.1.1	Qu'est ce que l'inflammation ?.....	80
5.1.2	Les cellules de l'inflammation	80
5.1.2.1	Les cellules sanguines circulantes.....	81
5.1.2.2	Les cellules tissulaires résidentes.....	81
5.1.3	Les médiateurs cellulaires de l'inflammation	82
5.2	Usages et allégations présentées par les laboratoires	84
5.3	Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations.....	84
5.3.1	Relatifs aux EPP eux-mêmes.....	84
5.3.2	Relatifs aux constituants végétaux des EPP	85
5.3.2.1	La vitamine C.....	85
5.3.2.2	Les flavonoïdes.....	86
5.3.3	Conclusion.....	87
6	Conclusion.....	89
<u>Partie C : Les EPP présentent-ils un risque d'interaction ? Sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?.....</u>		90
1	L'inhibition enzymatique.....	90
1.1	Rappels pharmacocinétiques.....	90
1.1.1	Absorption	91
1.1.2	Distribution.....	91
1.1.3	Métabolisation	92
1.1.4	Élimination	93
1.2	Un équipement performant : le cytochrome P 450 et la glycoprotéine P	94
1.2.1	Le cytochrome P450.....	94
1.2.1.1	Sa structure	94

1.2.1.2	Son activité	95
1.2.1.3	Ses différents isoformes	95
1.2.2	La glycoprotéine P.....	96
1.3	L'inhibition enzymatique : une interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique	97
1.3.1	Qu'est ce qu'une interaction médicamenteuse?	97
1.3.2	Mécanismes de l'inhibition enzymatique et conséquences.....	98
1.3.2.1	Inhibition des cytochromes P450	98
1.3.2.1.1	Inhibiteur d'un CYP et conséquences	98
1.3.2.1.1.1	Inhibition réversible	99
1.3.2.1.1.2	Inhibition irréversible.....	99
1.3.2.2	Inhibition de la glycoprotéine P	100
1.3.2.2.1	Inhibiteur de la gp P et conséquences	100
1.3.2.2.2	Inhibition compétitive.....	100
1.3.3	Facteurs influençant le risque de survenue d'une interaction.	101
2	Le jus pamplemousse est un inhibiteur enzymatique.....	102
2.1	Un peu d'histoire	102
2.2	Comment ?	103
2.2.1	Par quel mécanisme ?	103
2.2.2	Quelle dose ?	104
2.2.3	Quels composés incriminés ?.....	105
2.3	Quels sont les médicaments concernés ?	106
2.3.1	Généralités	106
2.3.2	Cas des immunosuppresseurs	109
2.3.3	Cas des AVK	110
3	Et les Extraits de Pépins de Pamplemousse ?	111
3.1	Les EPP sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?	111
3.1.1	Cas rapporté.....	111
3.1.2	Etudes <i>in vitro</i>	112
3.1.3	Recommandations.....	112
3.1.4	Conclusion.....	113
3.2	Les constituants des EPP sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?	113
3.2.1	Les flavonoïdes	114
3.2.2	Les conservateurs	114

3.2.2.1 Les ammoniums quaternaires.....	114
3.2.2.2 Le triclosan	115
3.2.3 Conclusion.....	115
3.3 Conclusions : Recommandations	115
<u>Conclusion</u>	<u>116</u>
<u>Table des Annexes</u>	<u>117</u>
<u>Bibliographie</u>	<u>134</u>
<u>Liste des figures.....</u>	<u>152</u>
<u>Liste des tableaux</u>	<u>154</u>
<u>Liste des Abréviations</u>	<u>155</u>

Introduction

Le retour au « naturel » connaît un fort engouement depuis quelques années et se traduit au quotidien par une modification de nos comportements vis à vis de ce que nous consommons. Ce phénomène touche effectivement un grand nombre de domaines parmi lesquels l'agroalimentaire, la cosmétique, l'industrie textile, l'habitat ... et la santé.

C'est dans ce contexte que cette thèse a vocation de s'inscrire.

Originaires des Etats-Unis, les Extraits de Pépins de Pamplemousse (EPP) sont commercialisés en France depuis une quinzaine d'années. Ces EPP sont de plus en plus réclamés par les patients au sein de nos officines, car ils les perçoivent comme une alternative « douce » à certains traitements allopathiques classiques, souvent qualifiés de « chimiques ». Néanmoins, afin d'argumenter lors de la délivrance de ces produits et de répondre aux interrogations des patients, le pharmacien doit pouvoir asseoir son conseil sur des bases scientifiques solides et non sur les simples présentations des laboratoires qui les commercialisent.

Dans un premier temps nous nous interrogerons sur ce que sont les Extraits de Pépins de Pamplemousse. Quel est leur statut ? De quoi sont-ils composés ? Comment sont-ils fabriqués ?

Puis nous chercherons à déterminer s'ils présentent des propriétés pharmacologiques susceptibles de justifier les usages pour lesquels les laboratoires les préconisent. Nous confronterons alors les allégations présentées par les laboratoires commercialisant des EPP avec les données issues de la littérature scientifique.

Les informations relatives à ces allégations seront issues des étiquettes et notices d'un panel de 6 EPP (Annexes I à V), ainsi que des sites officiels des laboratoires les commercialisant et de certains sites de vente des EPP, présentés dans les deux tableaux ci-après.

Laboratoire	EPP	Site Internet
Nutrisanté	Extrait de Pépins de Pamplemousse®	http://www.nutrisante.fr/
Santé Verte	EPP 700®	http://www.sante-verte.com/
Santé Verte	EPP 800+®	http://www.sante-verte.com/
Sanitas	Citrobionic®	http://www.citrobionic.de/
GSE	Citroplus®	http://www.gse-vertrieb.de/
Les 3 Chênes	Bio Extrait de Pépins de Pamplemousse®	http://www.3chenes.fr/

Tableau 1. Spécialités et laboratoires commercialisant les six EPP constituant notre panel.

Nom du site de vente	Adresse Internet
Ma Boutique Bio	http://www.ma-boutique-bio.fr/
Ombelle Nature	http://www.ombellenature.com/
Origine Naturelle	http://www.origine-naturelle.com/

Tableau 2. Sites de vente commercialisant les EPP de notre panel.

Les activités antimicrobiennes, immunostimulantes, antiulcéreuses, antioxydante et anti-inflammatoires revendiquées par ces sources sont-elles scientifiquement admises ? Nous tenterons d'y répondre.

Enfin nous nous intéresserons à l'éventuelle activité inhibitrice enzymatique de ces produits, parfois rapportée, et qui serait alors susceptible d'entraîner certaines précautions d'emploi. Peut-on transposer le caractère inhibiteur enzymatique bien connu du jus de pamplemousse aux spécialités d'Extraits de Pépins de Pamplemousse ? Ici aussi, l'étude de leur composition et des données de la littérature nous permettront d'apporter des arguments utiles au pharmacien lors de son conseil.

PARTIE A – Généralités sur les Extraits de Pépins de Pamplemousse : Qu'est ce que c'est ?

1 Les EPP sont des compléments alimentaires.

1.1 Définition du complément alimentaire

D'après l'article 2, du décret n°352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, (Journal Officiel de la République Française, 2006), on entend par compléments alimentaires, « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

Outre les informations sur les formes galéniques des compléments alimentaires, cette définition indique qu'ils ne peuvent remplacer un régime alimentaire adapté, car leur « but est de compléter le régime alimentaire normal ».

De plus ils doivent être :

- des nutriments c'est-à-dire, des « vitamines et minéraux » dont la liste est présentée dans l'annexe VI de cette thèse.
- ou des substances à but nutritionnel ou physiologique c'est à dire des « substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des nutriments définis au ci-dessus et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques ».

Enfin, les plantes et préparations à base de plantes peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires.

On entend alors par plantes et préparations de plantes, « les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique ».

1.2 Quelles sont les conditions de mise sur le marché et de vente d'un complément alimentaire ?

Les médicaments nécessitent, pour être commercialisés, une AMM ou Autorisation de Mise sur le Marché. L'AMM est une « autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes dont le RCP, la notice et l'étiquetage », (AFSSaPS, 2011a). Elle est délivrée par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA) avec la participation, et sur l'avis de l'AFSSaPS pour les spécialités commercialisées en France. Dans le cas des compléments alimentaires, l'industriel doit déclarer leur mise sur le marché à la DCCCRF. Cette instance d'expertise doit alors examiner leur composition et entreprendre des contrôles de qualité. En réalité la conformité du complément alimentaire vis à vis du consommateur, selon les normes en vigueur, sa sécurité et sa transparence, est sous la seule responsabilité du fabricant, (ANSES, 2010a).

La vente de compléments alimentaire est autorisée en pharmacies, mais aussi en parapharmacies, grandes surfaces et magasins spécialisés, (Syndicats de la Diététique et des Compléments Alimentaires). Quel que soit leur point de vente, leur TVA est fixée à 19,6%.

1.3 Les compléments alimentaires : aliments d'un genre nouveau

Depuis quelques années, on observe un engouement pour les compléments alimentaires qui se traduit par une augmentation de leur consommation dans la population. Or une alimentation équilibrée suffirait à apporter tous les nutriments nécessaires à la santé pour la très grande majorité de la population.

Leur composition est conditionnée par une liste positive d'ingrédients autorisés, regroupant de vitamines, des minéraux et diverses substances telles que des plantes. Pour les vitamines et minéraux une notion de « doses journalières maximales à ne pas dépasser » est développée.

Dans le cas qui nous intéresse, les compléments alimentaires à base de plantes, l'industriel doit en garantir l'innocuité. Pour cela les bonnes pratiques de production et d'utilisation doivent être respectées. Elles passent par :

- l'identification botanique de la plante : genre, espèce, chémotype, organe utilisé ;
- le mode d'extraction des principes actifs ;
- la garantie d'obtenir des lots homogènes ;
- la caractérisation des contaminants éventuels.

Ces facteurs peuvent, en effet, faire varier la composition et donc les propriétés du produit final, (ANSES, 2010a).

1.4 La Nutrivigilance : Nouveau dispositif national

La surveillance des ces produits d'un genre nouveau est récente. En 2009, la loi HPST invitait à « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation particulière ». Le dispositif national de Nutrivigilance a alors été mis en place en 2010 par l'ANSES, (anciennement AFSSA), pour répondre à cette mission de surveillance des compléments alimentaires, mentionnée dans le décret R-1323-1 du 28 juin 2010, (ANSES, 2010b).

Le pharmacien d'officine est souvent l'un des premiers témoins de la survenue d'un effet indésirable, qu'il s'agisse d'ailleurs d'un médicament, d'un complément alimentaire ou d'un produit de dermocosmétique.

Il a, à sa disposition, les outils nécessaires pour faire remonter ces informations aux autorités compétentes. Ces dernières, réunies généralement en comité technique, rassemblent, analysent et recourent les déclarations.

Dans le cas des compléments alimentaires, les effets indésirables peuvent être signalés par le consommateur lui-même, (ANSES, 2010b).

Un formulaire de déclaration en ligne, <http://www.ansespro.fr/nutrivigilance>, est disponible sur Internet, (Annexe VII)

2 A l'origine des Extraits de Pépin de Pamplemousse, une découverte fortuite

De nombreuses découvertes scientifiques naissent de la sérendipité, c'est-à-dire de l'observation et de l'interprétation d'une situation inhabituelle. La différence entre le chercheur-scientifique et le naïf est cette capacité à s'interroger lorsqu'il observe un fait inattendu.

2.1 Une parmi d'autres, mais peut être la plus marquante

Rappelons-nous l'histoire de la découverte fortuite de la pénicilline par Sir Alexander Fleming en 1928, (Nobelprize, 2011). Cet écossais, né en 1881 et mort en 1955, a très tôt porté un intérêt débordant pour la bactériologie. Sa carrière militaire lui donna l'occasion de se familiariser particulièrement avec les septicémies et les agents antibactériens. En 1928, il était déjà bien connu en raison de ses premières découvertes, notamment celle du lysozyme en 1921.

Alors qu'il avait oublié les cultures de staphylocoques sur lesquelles il travaillait, il remarqua qu'une colonie de champignons les avaient envahies. Il pensait ses cultures inutilisables lorsqu'il remarqua un cercle autour des cultures, où les bactéries ne s'étaient pas développées. Il récupéra le champignon et l'identifia comme étant un *Penicillium*. Il comprit ensuite que c'était la substance sécrétée par le champignon qui possédait cette vertu antibactérienne, il l'appela « Pénicilline ». Il étudia alors ses effets sur de nombreuses de bactéries et découvrit qu'elle était efficace contre les staphylocoques et l'ensemble des bactéries Gram-positifs.

Il reçut le prix Nobel de Médecine en 1945 pour ce travail.

2.2 Jacob Harich, père des EPP?

C'est peut être le souvenir de cette grande découverte qui stimula Jacob Harich, né en 1919 et mort en 1996. Ce médecin yougoslave, émigré en Floride aux Etats-Unis, était un passionné de jardinage. C'est en 1980, qu'il aurait remarqué que les pépins de pamplemousse présents dans son compost ne pourrissaient pas. Fort de sa curiosité et de sa formation scientifique, il aurait décidé d'analyser la composition d'un pépin de pamplemousse et aurait découvert qu'il contenait de nombreuses substances dont l'activité anti-microbienne serait extrêmement efficace.

En 1990, Allan Sachs (1921-1989), médecin conférencier de Woodstock, aurait participé à une étude clinique sur cet extrait de pépin de pamplemousse. Il aurait alors estimé que « le remède antimicrobien miracle » venait d'être découvert et publia en 1997 un ouvrage en ce sens : « The authoritative Guide to Grapefruit Seed extract », ou « L'extrait de Pépin de Pamplemousse » en version française.

L'engouement pour le pépin de pamplemousse était né.

Il apparaît que « l'histoire » du Docteur Jacob Harich et de sa « découverte » de l'extrait de pépins de pamplemousse sont fort bien documentées sur les forums, sites naturopathes ou blogs consacrés aux produits naturels, (Sources Biographie Jacob Harich). En revanche le « Père des EPP » n'est pas mentionné dans le dictionnaire Larousse 2011, ni dans l'Encyclopédie Universalis.

3 Le Pamplemousse

3.1 Pamplemousse ou Pomelo ? Attention aux confusions !

3.1.1 Histoire et vocabulaire

3.1.1.1 Le pamplemousse

Le terme « pamplemousse » est issu du nom féminin néerlandais « pumpelmoes ». Notons que dans le langage courant nous disons « un » pamplemousse, mais par son origine ce terme est féminin, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). En réalité le mot « pamplemousse » porte le double genre, masculin et féminin. (Larousse, 2011). Il est donc possible de s'exclamer : « Quelle belle pamplemousse ? »

3.1.1.2 Le pomélo

Le terme « pomelo » serait emprunté de l'anglais, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales), mais son origine est inconnue. Certains l'associent à la même origine que le pamplemousse, « pumpelmoes » ; d'autres y voient une consonance latine « pomum-melo » soit pomme-melon. Cette dernière aurait alors un rapport avec sa forme.

Etymologiquement, nous remarquons que « pamplemousse » et « pomelo » pourraient avoir une origine commune, ce qui présente déjà un risque de confusion.

3.1.2 Nomenclature botanique et Nom vernaculaire

3.1.2.1 Le pamplemoussier : *Citrus maxima*

Le pamplemousse est le fruit du pamplemoussier ou *Citrus maxima*, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). D'après le site Internet du « Réseau de la botanique francophone », (Tela-botanica), le *Citrus maxima* est effectivement communément appelé pamplemoussier.

Ce nom latin lui est attribué depuis 1917, (Mabberley D.J., 1997), mais il est également connu sous le nom d'*Aurantiacum maximum* depuis 1755, de *Citrus auranticaum* var *grandis* ou *Citrus grandis* depuis 1757 et de *Citrus auranticaum* var *decumana* ou *Citrus decumana* depuis 1763.

Nous observons que plusieurs dénominations latines sont attribuées à l'arbre, en plus de son nom vernaculaire. Il en est de même pour le fruit. Il est effectivement appelé « shaddock » ou « pummelo » par les anglophones, (Kumamoto J. et al, 1987), et « pamplemousse » en français.

3.1.2.2 Le pomelo : *Citrus paradisi*

Le pomelo est, quand à lui, le fruit du pomelo ou *Citrus paradisi*, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). En effet, le *Citrus paradisi* a pour nom commun, le nom du fruit qu'il porte, c'est-à-dire pomelo, (Tela-Botanica).

C'est un arbre fruitier issu d'une mutation du pamplemoussier vrai, *Citrus maxima*, ou de son croisement avec l'oranger, *Citrus sinensis*. Dans le respect des règles botaniques on devrait écrire alors, *Citrus x paradisi*, (Encyclopédia universalis, 1999). Il a été identifié par Macfad en 1830, c'est pourquoi en nomenclature botanique on le dénomme *Citrus x paradisi* MacFad, (Tela-Botanica)

Son fruit est connu sous les noms de « grapefruit » chez les anglophones ou « pomelo » chez les anglophones, (Kumamoto J. et al, 1987), et chez nous.

Les nombreuses dénominations associées à ces arbres et leurs fruits ne facilitent pas leur distinction. Il apparaît, en effet, que derrière le terme « pamplemousse », les consommateurs regroupent à la fois le pamplemousse vrai et le pomelo, (Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales). Dans ce manuscrit nous emploierons les termes « pomelo » pour le fruit du *Citrus paradisi* et « pamplemousse » pour celui du *Citrus maxima*.

Peut-être serait-il plus facile de les distinguer l'un de l'autre en sachant à quoi ils ressemblent.

3.1.3 Caractéristiques du fruit

3.1.3.1 « Anatomie » du fruit

La couche superficielle du fruit correspond à l'écorce du fruit. Chez les agrumes, cette écorce est appelée péricarpe. Sous cette première couche, il y a l'albédo : c'est la fine couche blanche que l'on découvre lorsque l'on épluche le fruit. Enfin la chair, appelée pulpe est la partie interne du fruit ; elle contient le jus et les pépins.

3.1.3.2 Le pamplemousse

Le pamplemousse, fruit du *Citrus maxima*, est arrondi et en forme de poire. Il peut peser plusieurs kilos et son diamètre avoisine les 20 centimètres. Il est consommé principalement dans les régions tropicales où il pousse.



Figure 1. Fruits du *Citrus maxima* d'après Forest et Kim Starr

Nous remarquons qu'il a une couleur plutôt jaune-vert à la différence du pomelo que nous consommons.

3.1.3.3 Le pomelo

Le pomélo est un fruit globuleux aux pôles aplatis, généralement de couleur jaune de 10 à 14 centimètres de diamètre, (Byrd Graf A., 1986). Sa peau est épaisse, comme la plupart des agrumes, et sa chair est rose. C'est un fruit que l'on voit classiquement sur les étals de nos marchés.



Figure 2. Fruits du *Citrus paradisi*, d'après Forest et Kim Starr

Vous pouvez faire l'expérience de la confusion entre pomelo et pamplemousse en recherchant l'un ou l'autre de ces termes sur « Google Images ». Il vous est fourni des centaines de milliers de photos qui confondent les deux fruits.

Une difficulté supplémentaire apparaît, puisqu'il existe également le « pomelo chinois », qui est un agrume issu de l'hybridation entre l'orange de chine et le pamplemousse, (Guillet M.H. *et al.*, 2009).

Nous allons voir que dans le cadre des Extraits de pépins de Pamplemousse, seul une espèce de fruit nous intéresse

3.2 Les EPP : Extraits du *Citrus paradisi*

Le pomelo, fruit du *Citrus paradisi*, est l'agrumes traditionnellement utilisé dans la confection des Extraits de Pépins de Pamplemousse (EPP). La dénomination « Extrait de Pépins de Pamplemousse » est à nouveau un exemple de la confusion entre Pomelo et Pamplemousse. Etant issu du *Citrus paradisi* les laboratoires ne devraient-ils pas les commercialiser sous le nom d' « Extrait de pépins de Pomelo » ?

3.2.1 Le genre *Citrus*

Le genre *Citrus* appartient à la sous-famille des Aurantioïdées, issue de la famille des *Rutaceae*, elle-même issue de l'ordre des Sapindales. Dans la classification botanique il fait partie des plantes à fleurs et plus particulièrement des Eudicotylédones moyennes, aussi appelées Rosides, (Botineau M., 2010).

Les *Citrus* sont des arbres de petites tailles, aux feuilles persistantes, alternes, simples ou composées, avec un rachis ailé et un pétiole ailé et articulé. Originaires du sud et du sud-est asiatique, les *Citrus* sont aujourd'hui communément cultivés en France et en Europe. Les espèces comestibles actuelles sont le résultat d'une

longue évolution et de nombreux croisement à partir d'espèces aux fruits acides et amères, (Encyclopedia universalis, 1999).

3.2.2 L'espèce *paradisi*

Le *Citrus paradisi* peut atteindre 5 à 6 mètres de hauteur. Ses branches disposées régulièrement lui donnent un port arrondi au sommet. Il possède des feuilles vert foncé, simples, larges, ovales et légèrement ailées. Ses fleurs blanches forment des grappes aux aisselles des feuilles et donneront le fruit, pomélo, (Encyclopédia Britannica, 2011).



Figure 3. Fruits et Feuilles du *Citrus paradisi*, d'après plantesdusud.com

Les fruits restent cachés par les feuilles jusqu' à la cueillette qui se déroule de novembre à mars. Leur maturation est conditionnée par une atmosphère chaude, ensoleillée et suffisamment humide.

Dans la suite de ce manuscrit, l'arbre *Citrus paradisi*, sera confondu avec le fruit que nous appellerons aussi *C. paradisi*.

4 Etude des Compositions....

Comme nous le verrons dans la suite de cette thèse, les compléments alimentaires commercialisés sous le nom d' « Extraits de Pépins de Pamplemousse » sont en réalité des extraits de pépins et de pulpe !

Nous étudierons et comparerons donc la composition des matières premières (la pulpe et les pépins) et des produits finis (les EPP). Nous tenterons également d'analyser le processus de fabrication de manière à faire le lien entre les deux.

4.1 ... des pépins et de la pulpe de *Citrus paradisi*...

4.1.1 Les citroflavonoïdes

4.1.1.1 Généralités sur les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires des végétaux. Ces composés aromatiques, polyphénoliques sont généralement colorés et sont très répandus dans le règne végétal. Ils ont une origine mixte : d'une part l'acide p-hydroxycinnamique (dérivé hydroxylé de l'acide cinnamique) et d'autre part trois acétates fournis par le malonyl-CoA, (Bruneton J., 2009).

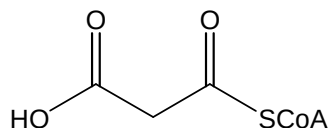
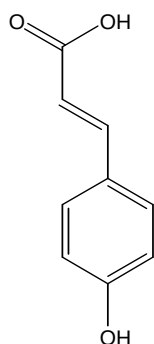


Figure 4. Représentation de l'acide p-hydroxycinnamique

Figure 5. Représentation du malonyl -

CoA

Cette association leur donne une structure de base commune : le noyau 2-phénylchromane ou noyau flavane. Des milliers de flavonoïdes ont été décrits.

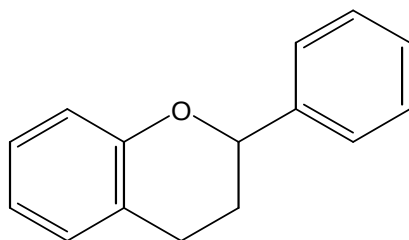


Figure 6. Représentation du noyau 2-phénylchromane (flavane)

Le terme flavonoïdes regroupe en réalité les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanes, les chalcones, et les aurones.

L'ensemble de ces composés est retrouvé entre autres chez les Rutacées, famille botanique des plantes du genre *Citrus*, sous forme génine et/ou hétéroside ; les flavonoïdes particuliers du genre *Citrus* sont appelés citroflavonoïdes. Ce sont la naringine, l'hespéridine, la néo-hespéridine, la poncirine et les formes génines ou hétérosidiques correspondantes.

Un hétéroside est issu de l'association de la génine correspondante et d'un ou plusieurs sucres, appelés oses. C'est ce(s) groupement(s) osidique(s) qui confère(nt) à l'hétéroside son caractère hydrosoluble. La génine, également appelée aglycone est quand à elle, liposoluble.

Les hétérosides sont donc présents dans les vacuoles de la plantes ; tandis que les génines se concentrent surtout dans la cuticule des feuilles, (Bruneton J., 2009).

Pour plus de clarté et de facilité de compréhension voilà **quelque de synonymes**,
(Bruneton J., 2009) :

Commentaire [og1]: revoir

Génines ou aglycones	Hétérosides ou glucosides
naringénine ou naringéto	naringine ou naringoside
hespéretol	hépéridine ou hesperoside
néo-hespéretol	néo-hépéridine ou néo-hépéridoside
quercéto	rutine ou rutoside
	poncirine ou isosakuranetin 7-O-neohesperidoside
apigénine ou apigénol	
Kaempférol	Kaempférol-glucoside

Tableau 3. Equivalences et Synonymes des génines et aglycones de certains flavonoïdes

4.1.1.2 Les flavonoïdes dans les pépins et la pulpe de *Citrus paradisi*

Au sein des pépins de pamplemousse, la quantité de naringine serait très variable, (Drewnoski A. & Gomez-Carneros C., 2000), car présente à hauteur de 295 à 2677 mg/kg de matière.

Les concentrations de naringine les plus importantes seraient retrouvées dans la pulpe et l'albédo du pamplemousse où elles pourraient atteindre 15592 mg/kg, (Drewnoski A. & Gomez-Carneros C., 2000).

4.1.1.3 Extraction

Classiquement, l'extraction des flavonoïdes est réalisée, après broyage et séchage de la matière première, par des solvants (méthanol, un mélange eau : 30-10 / méthanol : 70-90 ou un mélange acétonitrile eau). Pour séparer les génines des

hétérosides il suffit ensuite de procéder à une extraction liquide-liquide ou une extraction sur phase solide, (Bruneton J., 2009).

4.1.2 L'acide ascorbique : la vitamine C

4.1.2.1 Généralités sur la vitamine C

La vitamine C est connue sous le nom scientifique d'acide L-ascorbique. Elle est synthétisée par les végétaux à partir du D-glucose. L'homme est en revanche, incapable de fabriquer cette vitamine, c'est pourquoi elle doit lui être apportée par son alimentation, (Bruneton J., 2009).

La vitamine C est impliquée dans de nombreuses réactions biologiques, (Allain P., 2008a), notamment dans la synthèse du collagène et de la carnitine, dans les processus de métabolisation de la dopamine, de la noradrénaline et de l'hémoglobine, dans la régénération de la vitamine E, dans l'absorption intestinale du Fer, etc.

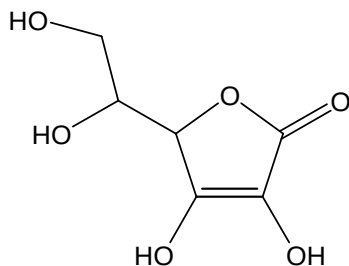


Figure 7. Représentation de l'acide ascorbique

C'est une vitamine hydrosoluble, elle est donc extractible par un solvant polaire.

4.1.2.2 La vitamine C dans les pépins et la pulpe de *Citrus paradisi*

La vitamine C serait présente dans la pulpe et dans les pépins de *Citrus paradisi*, (Zdenka C. & Sanda W.K., 2004).

Uckoo R.M. *et al.*, (Uckoo R.M. *et al.*, 2011), ont mesuré une concentration de 250,82 µg/ml de vitamine C dans un jus de *Citrus paradisi*. Le jus ayant été préparé à partir d'un pamplemousse pelé et mixé, il pouvait être considéré du même ordre que la pulpe.

Une étude, menée par Nagy , (Nagy S., 1980), sur la composition en vitamine C des jus de fruits des *Citrus* et notamment sur une sélection de neuf *Citrus paradisi*, avait révélé qu'ils contenaient de 375 à 555 µg de vitamine C par ml de jus.

De même que précédemment, nous considérerons que ces valeurs, attribuées au jus du pamplemousse, sont transposables à la pulpe.

Les pépins de pamplemousse renfermeraient quand à eux 1,7g de vitamine C par 100 g de poids frais, (Nagy S., 1980).

4.1.3 Les limonoïdes

4.1.3.1 Généralités sur les limonoïdes

Les limonoïdes sont, comme les flavonoïdes, des métabolites secondaires des *Citrus*. Ce sont des composés tri-terpéniques. Ils sont responsables, en particulier la limonine, de l'amertume des jus d'agrumes qui se développe après leur préparation, (Bruneton J., 2009)

La structure terpène est une chaîne de 10 carbones (C-10), elle est synthétisée à partir de 2 héli-terpènes (C-5) : l'isopentényl-pyrophosphate (IPP) et le diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP). Les tri-terpènes sont donc des molécules à 30 carbones ; ils sont issus des modules IPP et DMAPP qui s'arrangent en une structure de base

pour les tri-terpènes : le squalène. Selon son mode de cyclisation, le squalène donne naissance à de nombreuses molécules, dont les stérols et les limonoïdes.

Les limonoïdes existent sous deux états : les aglycones, constitués d'une fraction acide et d'une fraction neutre, et les hétérosides, caractérisés par une liaison 17-béta-D-glycopyranoside, (Trillini B., 2000).

Pour Jean Bruneton, ces molécules ne présentent « aucun intérêt thérapeutique », (Bruneton J., 2009).

4.1.3.2 Les limonoïdes dans les pépins et la pulpe de *Citrus paradisi*

Les pépins et la pulpe de *Citrus paradisi* contiendraient des limonoïdes, (Hasegawa S. *et al.*, 1989), (Hasegawa S. & Miyake M., 1996), (Trillini B., 2000). Ces trois études avaient révélé que les aglycones et les hétérosides constituaient chacun 0,8% à 1% du poids sec du pépin. Parmi les aglycones, la fraction acide correspondait à 23% des limonoïdes extraits et était constituée à 86% d'acide nomilique, à 8% d'acide isolimonique et à 5 % d'acide diacetyl-nomilique. La fraction neutre était plus conséquente puisqu'elle représentait 77% des limonoïdes extraits, dont 76% de limonine, 15% de nomiline, 8% de diacetyl-nomiline et 1% d'obacunone. Les hétérosides étaient constitués à partir des génines énumérées précédemment, soient : la limonine, la nomiline, la diacetyl-nomiline et l'obacunone ; et d'un sucre : le pyranose. L'hétéroside de la nomiline était le plus représenté, devant l'hétéroside de la limonine.

Une quatrième étude, (Ozaki Y. *et al.*, 1991), avait démontré que les aglycones contenus dans les pépins de *Citrus paradisi* étaient présents à hauteur de 23,86 mg/g de poids sec, avec la répartition suivante : Limonine 19,06 mg/g, Nomiline 1,84 mg/g, Obacunone 1,86 mg/g, Diacetyl-nomiline 1,10 mg/g. Les pépins de *Citrus paradisi* contenaient 7,28 mg d'hétérosides par gramme de matière sèche dans les proportions suivantes : 0,75mg/g d'acide Diacétyl-nomilique glucosique ; 2,01 mg/g de nomiline glycosique ; 0,89 mg/g d'acide nomilique glucosique ; 0,86 mg/g d'obacunone glucosique ; 1,48 mg/g de limonine glucosique ; 0,68 mg/g de diacétyl-nomilique glucosique.

Une autre source, (Drewnowski A. & Gomez-Carneros C., 2000), indiquait que la limonine serait présente dans les pépins de pamplemousse, organes les plus concentrés en ce limonoïde, à hauteur de 1188 à 1885 mg/kg. On en trouverait également dans la pulpe, en quantité inférieure variant de 11,6 à 65 mg/kg.

Les limonoïdes aglycones seraient répartis de manière indépendante entre les pépins et les tissus du fruit, (Hasegawa S. *et al.*, 2000). La répartition des hétérosides serait en revanche variable selon le tissu. Il en résulterait que le ratio aglycones/hétéroside est de 1/150 dans les tissus du fruit et de 2/1 dans les pépins. Selon leur type, les hétérosides seraient répartis différemment : la limonine glycoside constituerait l'hétéroside principal des tissus du fruit tandis que la nomiline glucoside serait l'hétéroside majoritaire des pépins.

4.1.4 Autres constituants

La pulpe et les pépins de *Citrus paradisi* seraient également constitués de tocophérols (vitamine E), acide citrique, stérols et minéraux, (Zdenka C. & Sanda V.K., 2004).

4.2 ... et des Extraits de Pépins de Pamplemousse !

Comme dans de très nombreux produits issus du monde végétal, la composition chimique des EPP est complexe.

A l'image de leur fabrication, la composition exacte des EPP est un secret bien gardé, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Ces deux aspects sont liés car la méthode de fabrication conditionne la composition finale de l'EPP. Ceci induit, de plus, que les EPP commercialisés, souvent fabriqués par différents laboratoires, sont susceptibles de varier dans leur constitution, d'une marque à une autre.

Les notices et étiquettes de nos six EPP, sont unanimes sur la présence de citroflavonoïdes (ou bioflavonoïdes) et de vitamine C comme « composés actifs », et de glycérine végétale en tant qu'excipient.

Certaines études pointent du doigt la présence de conservateurs chimiques dans un grand nombre d'EPP.

D'autres, quand à elles, attribuent aux EPP des composés supplémentaires tels que les limonoïdes, le tocophérol, l'acide citrique et les stérols.

4.2.1 Processus de fabrication des EPP

Après avoir pris contact avec de nombreux laboratoires fabricant ou commercialisant les EPP grâce à fourni-labo.fr : BG Pharma, Terrocéan, les Labo, Ardex, Ewear Extraction, Prod'Hyg SA laboratoires ; ainsi qu'avec les laboratoires classiquement représentés dans les officines : Sanitas (Citrobiotic®), GSE (Citroplus®), Nutrisanté (Extrait de pépins de pamplemousse®), Santé Verte (EPP 700® et EPP 800+®), 3 Chênes Bio (Bio-Extrait de pépins de pamplemousse®), nous n'avons pu obtenir aucune information sur les procédés d'extraction et de fabrication des EPP.

Des recherches sur Internet nous ont conduits sur de nombreux sites de vente, forums et blogs exposant tous le même processus d'obtention des EPP, sans doute issu d'une publication parue dans la revue « Journal Alternative Complementary Medicine » de Juin 2002, (Reagor L. *et al.*, 2002).

Il faudrait récupérer la pulpe et les pépins du *Citrus paradisi*, les déshydrater et les broyer, afin d'obtenir une fine poudre. Une dissolution de cette poudre dans de l'eau distillée, suivie d'une filtration, permettrait d'éliminer les fibres et la pectine résiduelles.

Une pulvérisation et une déshydratation, à basse température, de la pâte obtenue précédemment nous donnerait une poudre concentrée.

A nouveau, nous dissoudrions cette poudre concentrée, dans de la glycérine végétale, puis nous la chaufferions. Enfin nous ajouterions de la vitamine C et du chlorure d'ammonium, dans la limite du cadre défini par la réglementation des additifs alimentaires, qualitativement au « Codex alimentarius », (Codex Alimentarius,

2011), et quantitativement. Puis le mélange serait chauffé sous pression. Après quoi il serait ajouté de l'acide chlorhydrique et des enzymes, avant de refroidir le mélange, de le filtrer et de le traiter aux ultraviolets.

Le produit final contiendrait, en fin de réaction entre 15 et 19 % de chlorure d'ammonium et entre 25mg/g et 30mg/g de vitamine C. En revanche il n'y aurait plus aucune trace d'acide chlorhydrique, (Reagor L. *et al.*, 2002).

Remarquons que ce processus est succinct, sans détails précis de doses, de temps, de températures, ni d'identifications qualitative et quantitative des produits intermédiaires et finaux. Le crédit apporté à ce procédé est d'autant plus faible qu'il n'est confirmé dans aucune autre source scientifique.

De plus, le fruit utilisé pour la confection de l'extrait de pépins de pamplemousse conditionne la qualité et donc l'« efficacité » de ce dernier.

Le fabricant doit donc être intraitable sur cette matière première, d'autant plus que les « actifs » qui la composent varient en quantité et en qualité selon plusieurs facteurs ; la variété de *Citrus paradisi*, les conditions climatiques (chaleur, température, humidité), la qualité du sol, la période de récolte et donc la maturité du fruit, *etc*, sont autant de ces facteurs, (Nagy S., 1980).

L'optimisation du rendement passe par le choix du fruit disposant des meilleures qualités pour réaliser la plus grande quantité d'EPP tout en répondant aux exigences du marché. C'est la tâche de l'industriel ; le consommateur, et même le distributeur, ne sont pas acteurs à ce niveau là, c'est pourquoi nous n'entrerons pas dans les causes et conséquences de ces variabilités de composition.

4.2.2 Constituants végétaux des EPP

4.2.2.1 Les flavonoïdes

L'ensemble des EPP de notre panel contient des flavonoïdes, dont la teneur totale est indiquée sur leur étiquette. Cependant, les laboratoires les commercialisant n'en précisent pas la composition qualitative.

Les informations, tirées de l'analyse des étiquettes de notre échantillon de 6 EPP, relatives à leur constitution en flavonoïdes, sont regroupées dans le tableau suivant.

EPP: Nom commercial (laboratoire)	Concentration en flavonoïdes (mg/100ml)
Citrobiotic® (Sanitas)	400
Citroplus® (GSE)	800
Extrait de Pépins de Pamplemousse (Nutrisanté)	400
Bio Extrait de Pépins de Pamplemousse® (3 Chênes Bio)	400
EPP 700® (Santé verte)	700
EPP 800+® (Santé verte)	800

Tableau 4. Concentration en flavonoïdes des 6 EPP de notre panel

Des études menées sur un EPP, le Citridial®, confirment ces informations et donnent des détails sur sa composition qualitative et quantitative en citroflavonoïdes, (Reagor L. *et al.*, 2002). Deux analyses par CLHP avaient été réalisées par le laboratoire Bio-Chem Research de Lakeport en Californie sur le Citridial®, Extrait de Pépins de Pamplemousse fabriqué et commercialisé par ce même laboratoire. Il avait été démontré que les flavonoïdes contenus dans les EPP étaient la naringine, l'hespéridine, la neo-hespéridine, le Kaempférol-glycoside, la poncirine, le quercétol, le rutoside et l'apigénine.

Une publication parue dans Fitopérapia en 2004, (Giamperi L. *et al.*, 2004), avait étudié la composition quantitative des flavonoïdes dans un EPP particulier. Ils étaient présents à hauteur de 6700 mg/kg dans l'EPP étudié, et répartis de la manière suivante : naringine 4990mg/kg, neonaringine 1040 mg/kg, hespéridine 490 mg/kg, poncirine 80 mg/kg, quercétol 100 mg/kg.

La quantité de naringine étant de 4990mg/kg, elle constituait le flavonoïde le plus représenté, avec une proportion de près de 75%, dans cet EPP.

4.2.2.2 La vitamine C

La vitamine C est un élément majoritaire dans la composition des EPP. Les laboratoires communiquent précisément sur sa présence et même souvent sur sa teneur. L'étude de l'étiquette de nos six compléments alimentaires vendus comme extraits de pépins de pamplemousse le confirme. La présence de vitamine C est spécifiée pour chacun des six EPP. Cinq d'entre eux ajoutent une notion quantitative, la concentration de vitamine C oscille alors entre 2 et 3 grammes par 100ml de produit.

Une étude scientifique, (Armando C. *et al.*, 1998), testant l'activité antioxydante d'un EPP fabriqué par le laboratoire Citrade Co avait publié en ce sens. Il était indiqué qu'Inmatol Plus ® contenait 4,92 grammes d'acide et diacide ascorbique par 100 g de poids sec.

4.2.3 Un excipient : la glycérine

4.2.3.1 Qu'est ce qu'un excipient ?

« Un excipient désigne une substance associée au principe actif d'un médicament, dont la fonction est de faciliter d'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption » (Larousse, 2011).

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques.

4.2.3.2 Généralités sur la glycérine

La glycérine, également appelée glycérol ou propan-1,2,3-triol, est comme son nom l'indique un alcool. C'est un liquide sirupeux incolore et inodore mais de saveur chaude et sucrée, (Drut-Grevoz G. & Laubriet A., 2007).

Son caractère sucré en fait un excipient de choix pour les préparations au goût désagréable ; elle joue alors le rôle d'édulcorant, (Le Hir *et al.*, 2009). D'un point de vue galénique, la glycérine possède un fort caractère hydrophile et un pouvoir solvant très étendu, (Le Hir *et al.*, 2009). Elle est classiquement utilisée comme excipient en tant qu'humectant, émollient et stabilisant des émulsions L/H, dans les laits, crèmes, savons, émulsions et lotions, (Drut-Grevoz G. & Laubriet A., 2007). Notons que ces formes galéniques sont destinées à être appliquées sur la peau.

4.2.3.3 La glycérine dans les EPP

La glycérine interviendrait dans le processus de fabrication des EPP, cité précédemment. Elle est effectivement présente dans les 6 EPP qui constituent notre panel.

Son caractère sucré est intéressant, il contrebalance l'amertume des EPP. La naringine, l'hespéridine et la néo-hespéridine sont, en effet, réputées pour être très amères, (Drewnowski A. & Gomez-Carneros C., 2000). La glycérine présente également l'intérêt de posséder un large pouvoir solvant. Ce pouvoir tient à la fois de celui de l'eau que de l'alcool, (Le Hir *et al.*, 2009).

Les composants végétaux de l'EPP, les flavonoïdes et la vitamine C, peuvent donc être dissouts dans la glycérine.

La glycérine est inscrite à la Pharmacopée Européenne et dénuée de toxicité, (Le Hir *et al.*, 2009), son usage dans un complément alimentaire n'est donc pas contestable.

4.2.4 Les conservateurs ?

Certaines études évoquent la présence de produits synthétiques et notamment de conservateurs dans les EPP commercialisés.

Sept publications, parues entre 1999 et 2008, (Von Woedkte T. *et al.*, 1999), (Takeoka G.R. *et al.*, 2001), (Takeoka G.R. *et al.*, 2005), (Ganzera M. *et al.*, 2006), (Avula B. *et al.*, 2007), (Bekiroglu S. *et al.*, 2008) et (Sugimoto N. *et al.*, 2008) avaient

indiqué que certains EPP contenaient, du chlorure de benzethonium, et/ou du chlorure de benzalkonium, et/ou du triclosan, et/ou du méthyl-paraben.

Comme nous le verrons dans la suite de cet exposé, tous ne sont pas des conservateurs *stricto sensu*. Pour une facilité de rédaction le terme « conservateurs » englobera l'ensemble des substances énoncées précédemment, sauf mention contraire.

4.2.4.1 Les ammoniums quaternaires

4.2.4.1.1 Généralités sur les ammoniums quaternaires

Les ammoniums quaternaires ont une structure chimique NR_4^+X^- , où R est un groupement alkyle et X^- un contre-anion halogéné, qui leur confère des propriétés antimicrobiennes et tensioactives. Ils sont alors utilisés comme conservateurs et herbicides, et entrent dans la composition des après-shampooings et assouplissant textiles.

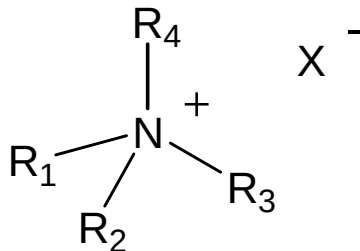
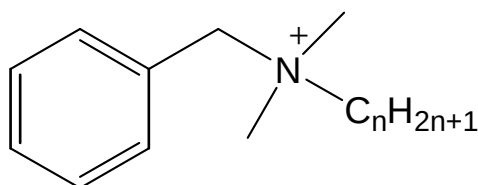


Figure 8. Représentation d'un ammonium quaternaire

Dans notre cas, il s'agit de chlorures d'ammoniums quaternaires, le contre anion X^- est donc un ion Chlore, Cl^- .

4.2.4.1.1.1 Le chlorure de benzalkonium



$$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$$

Figure 9. Représentation du chlorure de benzalkonium

Les chlorures d'ammoniums sont bien connus dans le monde de la pharmacie d'officine ; le chlorure de benzalkonium, notamment. Il entre, en effet, dans la composition d'un grand nombre de médicaments, où il tient le rôle d'antiseptique local. On le retrouve dans, (Vidal L., 2011) :

- des antiseptiques au sens strict du terme, comme la Biseptine®,
- des collyres, tels que Acular®, Cromoptic®, Flucon®,
- des sprays nasaux, parmi lesquels Deturgylone®, Rhinofluimicil®,
- un spermicide, Pharmatex®.

L'utilisation du chlorure de benzalkonium en externe, aux doses médicamenteuses, n'est donc pas un danger, encore que son emploi répété puisse provoquer des manifestations allergiques.

En revanche la prise orale de ce chlorure d'ammonium serait nocive pour de nombreuses espèces animales, à des doses inférieures à celle tolérées en application cutanée. Une ingestion humaine massive de chlorure de benzalkonium a eu une conséquence fatale pour l'individu, (Bonnard N. *et al.*, 2005).

Enfin ce composé n'appartient pas à la liste des additifs alimentaires autorisés dans l'alimentation humaine, (Codex Alimentarius, 2011).

Au vu de ces informations, il est raisonnable de conclure que la présence de chlorure de benzalkonium dans un complément alimentaire n'est pas autorisée.

4.2.4.1.1.2 Le chlorure de benzethonium

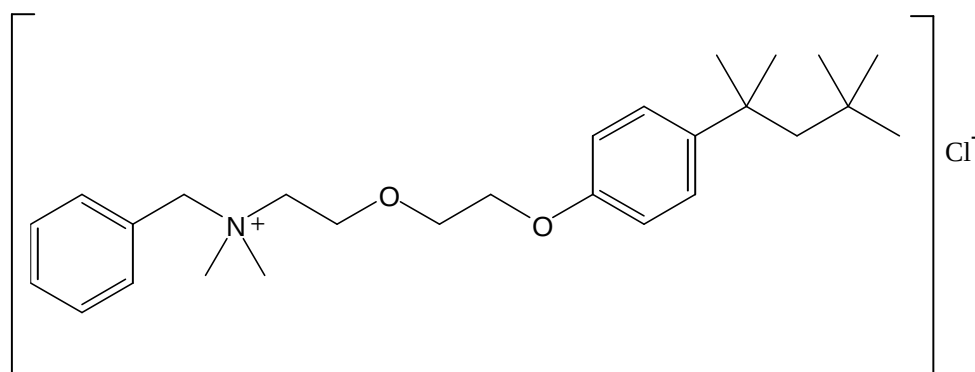


Figure 10. Représentation du chlorure de benzethonium

Le chlorure de benzethonium ne compose aucune des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France, contrairement à son homologue benzalkonium.

Cette substance présenterait une toxicité non négligeable lorsqu'elle entre en contact avec les muqueuses respiratoires, cutanées, oculaires et digestives, (PISSC, 1993).

Le chlorure de benzethonium n'est pas, non plus, un additif alimentaire (Codex Alimentarius, 2011), nous en concluons donc qu'il n'est pas admis que le chlorure de benzethonium soit présent dans un complément alimentaire.

4.2.4.1.2 Les chlorures d'ammonium dans les EPP

Sur les sept publications évoquées en préambule de ce chapitre, toutes avaient affirmé la présence de chlorure de benzethonium dans les EPP et deux d'entre elles y avaient associé le chlorure de benzalkonium, (Takeoka G.R. *et al.*, 2005), (Ganzera M. *et al.*, 2006).

Dans l'une d'entre elles, (Ganzera M. *et al.*, 2006), le chlorure de benzalkonium avait été identifié dans 2 échantillons d'EPP différents, par méthode chromatographique, à hauteur de 0,2% et 1,8%.

Le chlorure de benzethonium avait été détecté par méthodes chromatographiques ou RMN (Résonance Magnétique Nucléaire), mais dans des proportions plus importantes et plus variables selon les EPP. Selon les études, (Avula B. *et al.*, 2007), (Ganzer M. *et al.*, 2006), (Sugimoto N. *et al.*, 2008), le chlorure de benzethonium était présent dans les EPP de 0,008% à 21,84%. La teneur moyenne était de 3,5% et la médiane de 0,7%.

4.2.4.1.3 Origines évoquées des ammoniums quaternaires

Ceux qui défendent la thèse de l'EPP complément alimentaire « naturel », (Reagor L. *et al.*, 2002), avancent l'explication que les composés flavonoïdes qui le constituent seraient instables. Dès lors, ils seraient eux même métabolisés en une substance plus stable appartenant au groupe des ammoniums quaternaires.

Pour certains, (Sims J., 2001), cette substance serait un complexe d'hydroxybenzène de diphénol.

Ce complexe serait alors la molécule active de l'EPP, (Semprini P. *et al.*, 2004), et lui conférerait ainsi ses propriétés antibactériennes, antifongiques, antiparasitaires et antivirales. L'hydroxybenzène de diphénol serait sans danger pour l'animal.

Pour d'autres, (Jintu, 2007), il s'agit du chlorure de benzethonium mais ce dernier ne serait pas ajouté à la préparation ; il serait formé par un « processus d'ammoniation » à partir des citroflavonoïdes.

La véracité de ces informations est fortement remise en cause, puisque nous n'avons trouvé aucune information scientifique confirmant la dégradation naturelle des flavonoïdes en ammoniums quaternaires. L'hydroxybenzène de diphénol est une molécule « floue » : sa structure chimique et ses propriétés physicochimiques ne sont détaillées nulle part. Enfin le « processus d'ammoniation » ne semble pas être une réaction chimique connue, puisque aucun document n'en précise les réactifs et produits, les conditions de réalisation ni même le principe.

Parallèlement, pour l'ensemble des auteurs qui démontrent la présence de chlorures d'ammonium dans les EPP, (Takeoka G. *et al.*, 2001), celle-ci n'est pas « naturelle ».

4.2.4.2 Le triclosan

4.2.4.2.1 Généralités sur le triclosan

Le triclosan également appelé 2,4,4'-Trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether, est une molécule chimique aux larges propriétés antifongiques et antibactériennes, (Glaser A., 2004).

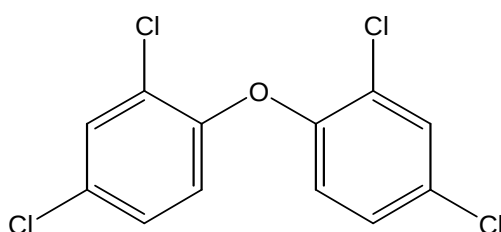


Figure 11. Représentation du triclosan

On le retrouve dans un grand nombre de produit de consommation courante : literie, sacs poubelles, jouets d'enfants ; et dans de nombreux produits vendus en pharmacie tels que les déodorants, savons et dentifrices. Remarquons que l'ensemble de ces produits n'est pas destiné être ingéré.

Le triclosan peut engendrer des réactions cutanées allergiques et est considéré comme un perturbateur endocrinien. Les doses tolérées par voie orale et cutanée, chez l'animal, sont de l'ordre de 5000mg/kg.

Il n'entre pas dans la composition de spécialités pharmaceutiques et n'appartient pas à la liste des additifs alimentaires autorisés, (Codex Alimentarius, 2011).

Il convient alors d'admettre que les compléments alimentaires doivent être dépourvus de cette substance.

4.2.4.2.2 Le triclosan dans les EPP

Le triclosan avait été considéré comme constituant des EPP dans quatre publications sur sept, (Von Woedkte T. *et al.*, 1999), (Takeoka G.R. *et al*, 2001), (Takeoka G.R. *et*

al., 2005), (Avula B. *et al.*, 2007); il y avait été détecté par méthode chromatographique. Une seule, (Avula B. *et al.*, 2007), avait donné une notion de concentration, avec deux échantillons positifs à 0,009% et 1,13%.

4.2.4.2.3 Origine du triclosan

Aucune publication n'émet d'hypothèses sur la raison de la présence de triclosan dans les EPP, qu'elle soit la conséquence d'un ajout volontaire, ou le résultat d'un processus métabolique « naturel » comme évoqué pour les ammoniums quaternaires.

4.2.4.3 Le méthyl-paraben

4.2.4.3.1 Généralités sur le méthyl-paraben

Le méthyl-paraben, ou para-hydroxybenzoate de méthyle, fait partie de la grande famille des Parabens.

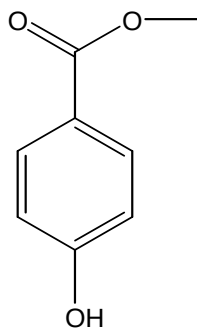


Figure 12. Représentation du méthyl-paraben

Les parabens sont des conservateurs largement utilisés dans les secteurs industriels de l'alimentaire, du médicament et de la cosmétique (Corre C. *et al.*, 2009). En effet, le para-hydroxybenzoate de méthyle est un additif alimentaire, et plus précisément

un conservateur (au sens strict du terme), qui peut être employé dans de nombreuses catégories d'aliments à des doses maximales variant de 36 à 1500mg/kg d'aliments, (Codex Alimentarux, 2011), soit 0,0036% à 0,15%.

La toxicité des parabens est, à ce jour, un sujet polémique (Skalli K., 2011). Certains les pointent du doigt comme étant un perturbateur endocrinien (Corre C. *et al.*, 2009) et (INCa, 2009) , tandis que l'AFSSaPS, (AFSSaPS, 2009), indique qu'ils sont « bien tolérés par voie orale ».

Dans ces conditions, on admettra que la présence de methyl-paraben dans un complément alimentaire est envisageable, dans la limite des doses fixées par la réglementation. Il est aussi compréhensible que le client en exige l'absence pour des convictions personnelles, sans pour autant espérer n'y être jamais en contact au vue de sa large utilisation dans de nombreux domaines.

4.2.4.3.2 Le methyl-paraben dans les EPP

Comme pour le triclosan, quatre publications, (Von Woedkte T. *et al.*, 1999), (Takeoka G.R. *et al.*, 2005), (Ganzera M. *et al.*, 2006), sur sept avaient dénoncé la présence de methyl-paraben dans certains EPP. A nouveau une seule, (Ganzera M. *et al.*, 2006), l'avait quantifiée. Sur deux échantillons d'EPP, le methyl-paraben avait été retrouvé à des concentrations de 0,1% et 1,4%. A 0,1%, la concentration de methyl-paraben est encore encadrée par les limites données au paragraphe précédent ; mais à 1,4% celles-ci sont dépassées, ce qui n'est pas acceptable pour un complément alimentaire.

4.2.4.3.3 Origine du méthyl-paraben

Comme dans le cas du triclosan, aucune publication n'émet d'hypothèses sur l'origine de la présence de methyl-paraben dans les EPP.

4.2.4.4 Conclusion

La controverse au sujet des conservateurs fait du tort à la crédibilité des EPP et surtout à leur sécurité ; c'est pourquoi, de plus en plus, les laboratoires affichent l'absence de ces produits sur leurs étiquettes et/ou leurs notices. Il est d'ailleurs conseillé au consommateur d'y être attentif, car ces mentions sont les seules garantissant que l'EPP choisi en est exempt.

Sur notre échantillon de six EPP, nous avons relevé les mentions :

- « sans benzethonium » : pour 4 EPP,
- « sans benzalkonium » : pour 3 EPP,
- « sans triclosan » : pour 3 EPP,
- « sans conservateurs », donc sans méthyl-paraben : pour 3 EPP,
- « sans pesticides » : pour 4 EPP.

Le tableau suivant répertorie ces données.

EPP	Sans BZT	Sans BZK	Sans triclosan	Sans conservateurs	Sans pesticides	AB
Citrobiotic®	+	+	+		+	+
Citroplus®	+			+		+
EPP®						
Bio EPP®						+
EPP 700®	+	+	+	+	+	+
EPP 800+®	+	+	+	+	+	

Tableau 5. Mentions révélant la présence de conservateurs dans les 6 EPP de notre panel

Notons que seulement deux échantillons étudiés présentent l'ensemble des mentions, tandis que deux autres ne donnent aucune indication de cet ordre.

4.2.5 Autres composants éventuels

Certaines sources, (Armando C. *et al.*, 1998), indiquent que d'autres composés, en plus de ceux déjà détaillés, entrent dans la constitution des EPP, notamment les limonoïdes, le tocophérol, l'acide citrique et les stérols. Aucun d'entre eux n'apparaît sur l'étiquette des EPP de notre panel.

Même si l'ensemble de ces molécules est présent dans les pépins et/ou la pulpe de *Citrus paradisi* (Zdenka CL & Sanda V.K., 2004), cela ne suffit pas à garantir leur présence dans l'extrait final.

De plus, ces informations sont peu développées et ne sont pas croisées avec d'autres sources.

Il est alors admis que la composition de base des EPP est la suivante : flavonoïdes, vitamine C et glycérine. Selon les marques la présence de conservateurs peut être à craindre.

Partie B : Propriétés pharmacologiques et Usages des Extraits de Pépins de Pamplemousse.

Les laboratoires commercialisant les EPP leur attribuent un certain nombre de propriétés dont découlent les usages. Nous tenterons, dans ce paragraphe, de porter un œil critique sur les activités antimicrobiennes, immunostimulantes, antiulcéreuses, antioxydantes et anti-inflammatoires revendiquées par ces laboratoires pour les EPP, que nous confronterons aux données de la littérature scientifique.

Nous utiliserons à nouveau notre panel de six échantillons, ainsi que des informations tirées des sites officiels des laboratoires et de certains sites de vente des EPP.

1 Activité antimicrobienne

Comme nous le constaterons, l'activité antimicrobienne des EPP est la propriété la plus développée par les laboratoires, d'où notre intérêt particulier vis à vis de celle-ci. De plus, Allan Sachs les aurait qualifiés de « remède antimicrobien miracle ».

Nous chercherons alors à établir quelles sont les bases scientifiques et cliniques des activité(s) antibactérienne, antifongique, antiseptique et/ou antivirale sous-jacentes à cette expression.

1.1 Usages et allégations présentées par les laboratoires

Le laboratoire Santé Verte, commercialisant les spécialités EPP 700® et EPP 800+®, communique principalement sur cette activité antimicrobienne. Il la spécifie sur la notice fournie avec le produit en ces termes : « incroyable spectre d'action : combat plus de 800 souches de bactéries et virus et 100 souches de champignons

ainsi qu'un grand nombre de parasites unicellulaires et s'est révélé d'une efficacité supérieure ou égale à 30 antibiotiques puissants et 18 antimycosiques ».

L'ensemble des « indications » en rapport avec une activité antimicrobienne et dans lesquelles l'EPP peut être utilisé par le consommateur sont présentées sous ces termes :

- « usage interne : rhume et grippe, infections alimentaires, mycoses du système digestif, candidoses, infections urinaires »
- « usage externe : toux et angines, bouton de fièvre, acné, pellicules, poux, tiques, champignons ».

Ce laboratoire est donc assez explicite sur les usages de ses spécialités, comme vous pouvez le constater sur leurs conditionnements secondaires, représentés ci-après.



Figure 13. Représentation du conditionnement de la spécialité EPP 700® issue du « Dossier Scientifique » fourni par le laboratoire Santé Verte

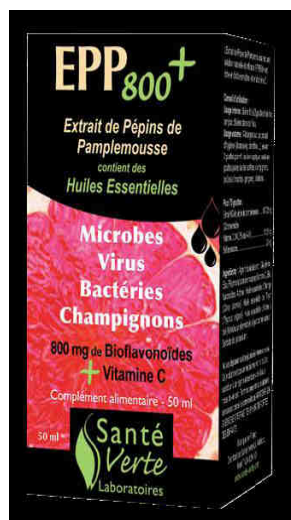


Figure 14. Représentation du conditionnement de la spécialité EPP 800+® issue du « Dossier Scientifique » fourni par le laboratoire Santé Verte

D'autres, comme les laboratoires 3 Chênes et Nutrisanté sont beaucoup moins explicites. Ils indiquent, sur l'étiquette, que leur EPP possède « une action protectrice », mais ne précisent pas vis à vis de quoi. Si Nutrisanté n'apporte pas plus de précision sur son site Internet, le laboratoire 3 Chênes, au contraire, attribue à son EPP un rôle de « désinfectant naturel » et des propriétés antifongiques et antimicrobiennes.

Les laboratoires Sanitas et GSE, commercialisant respectivement Citrobiotic® et CitroPlus® n'associent aucun usage antimicrobien à leur produit. En revanche les revendeurs de ces produits, notamment les boutiques en ligne - *Ma Boutique Bio*, *Ombelle Nature* et *Origine Naturelle* -, ne tarissent pas d'éloge sur chacun de ces produits : « antibiotique et antiviral naturels », « antibactérien, antifongique, antimicrobien, antiviral, anti-parasites et conservateur », « usage interne : antibactérien naturel ; usage externe : rhume, pharyngite, acné, pellicules, verrues, panaris, etc. ».

1.2 Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations

1.2.1 Activité anti-bactérienne

1.2.1.1 Activité préférentielle des EPP contre les bactéries gram-positif

Une étude *in vitro*, menée par une équipe de scientifiques croates (Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S., 2004), avait été réalisée à partir d'un extrait de pépins de pamplemousse « maison », testé sur une sélection de micro-organismes.

Elle avait pour objectif de tester cet EPP sur :

- dix souches de bactéries gram-positif : *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Sarcina flava*, *S. lutea*, 2 souches de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sp.* et *Listeria monocytogenes* ;
- dix souches de bactéries gram-négatif : *Escherichia coli* O:157, *E. coli* O:128, *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* et *Pseudomonas aeruginosa* ;
- dix souches de levures.

Les antibiogrammes réalisés (après diffusion sur gélose) avaient montré que l'EPP inhibait la croissance bactérienne de façon sélective, avec une zone d'inhibition variant de 10 à 16 millimètres pour les bactéries gram-positif, tandis que les cultures de bactéries gram-négatif ne présentaient aucune zone d'inhibition. Cette première observation avait permis de conclure que les bactéries gram-positif étaient sensibles à l'EPP au contraire des bactéries gram-négatif.

La deuxième partie de l'étude consistait à définir la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de l'EPP pour chaque germe. Pour cela la méthode des dilutions d'EPP en milieu liquide avait été appliquée. Cette fois ci l'ensemble des souches de bactéries s'était révélé sensible à l'EPP, aucune ne se développant à une concentration en EPP de 16,5% (m/V).

Les CMI de l'EPP sur les souches gram-positif étaient de 4,13% pour trois d'entre elles et de 8,25% pour les sept autres.

Sur les souches gram-négatif, les CMI lues étaient plus variables : 2.06% pour une souche, 4.13% pour deux souches, 8.25% pour quatre souches et 16.50% pour trois souches. Même si la souche la plus sensible était une souche gram-négatif - *Salmonella enteritidis* - cette catégorie semblait, malgré tout, plus résistante à l'EPP que les bactéries gram-positif.

Dans cette étude, il est important de noter que c'est un EPP « maison » qui avait été testé. Cet EPP avait été préparé par extraction de pulpe et de pépins de *Citrus paradisi* par de l'éthanol à 70°. Composé de flavonoïdes et exempt de conservateur (Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S., 2004), l'EPP « maison » est différent des EPP retrouvés dans le commerce et semble présenter une activité antimicrobienne.

Notons par ailleurs que cette étude avait révélé une sensibilité à l'EPP des germes principalement incriminés dans :

- les infections urinaires : *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* et *Klebsiella oxycita*,
- les panaris : *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus sp*,
- les infections bactériennes cutanées en général : *Staphylococcus aureus*.

1.2.1.2 Activité des EPP contre les Staphylocoques dorés sensibles et résistants à la méthicilline

L'utilisation systématique d'antibiotiques, comme la méthicilline, pour prendre en charge les infections cutanées à Staphylocoques a entraîné un phénomène de résistance, via l'émergence des SARM - *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline. (Pôle Santé Sécurité Soins du Médiateur de la République)

Edward-Jones avait donc cherché à mesurer, dans une étude parue en 2004, (Edwards-Jones V. *et al.*, 2004), l'activité antibactérienne d'un EPP, le Citridial®, seul ou en association avec diverses huiles essentielles, contre trois types de *S. aureus* :

- Oxford *Staphylococcus* : souche sensible,
- EMSRA 15 : souche résistante type 15,
- MRSA : souche résistante non typée.

Il en était ressorti que le Citridial® possédait une activité sur l'ensemble des souches testées, à un niveau relativement similaire à celui des huiles essentielles testées.

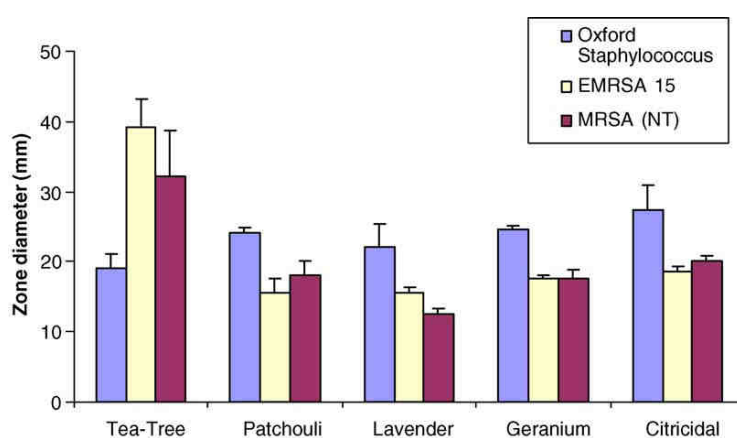


Figure 15. Zones d'inhibition des trois souches de *Staphylococcus aureus* après contact avec chaque produit testé individuellement, d'après Edwards-Jones V. *et al.*, 2004

Son efficacité maximale envers les souches résistantes se manifestait lorsqu'il était associé à l'huile essentielle d'une espèce de Géraanium et que les souches étaient soumises à leurs vapeurs et non à un contact direct.

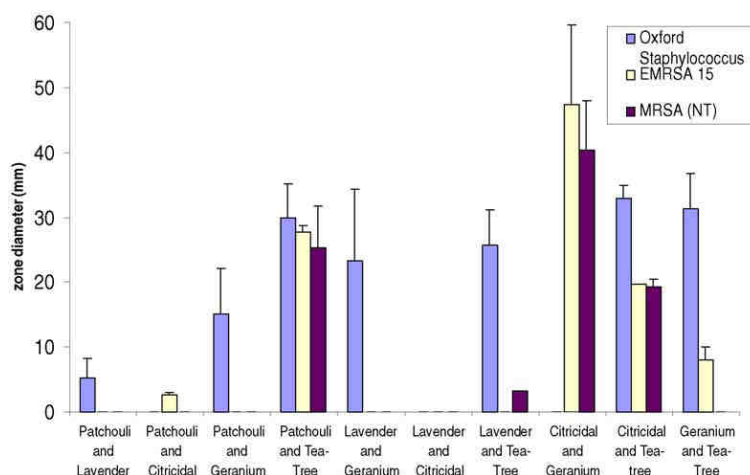


Figure 16. Zone d'inhibition des trois souches de *Staphylococcus aureus* après contact avec les vapeurs des produits testés en association, d'après Edwards'Jones V. et al., 2004

1.2.1.3 Activité antibactérienne des pépins de pamplemousse appliquée à des cas d'infections urinaires

Dans une étude récente, (Oyelami O.A. et al., 2005), quatre cas d'infections urinaires à *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* ont donné lieu à un traitement à base de pépins de *Citrus paradisi*.

Dans le premier cas, ce traitement avait été envisagé car la souche de *P. aeruginosa* isolée était résistante aux antibiotiques traditionnels. Le patient avait mâché des pépins de pamplemousse selon une posologie mal définie (décrite comme « autant que supportable » par les auteurs) pendant deux semaines. L'efficacité ne s'était pas révélée totale, car, à l'issue de ce traitement, le patient présentait toujours une

bactériurie ; mais les auteurs avaient conclu que le traitement était tout de même intéressant car la souche isolée n'était plus résistante et les symptômes avaient disparu.

Dans les trois autres cas, le choix du traitement avait été conditionné par un motif économique, en dépit de la sensibilité des souches respectivement isolées aux traitements antibiotiques classiques. Les patients avaient mâché 5 à 6 pépins toutes les 8 heures pendant deux semaines. Le résultat fut déclaré probant puisque tous témoignaient de la disparition des symptômes, et présentaient une urine stérile à l'issue de ces quinze jours.

Lors de ces expériences, aucun effet indésirable n'avait été remarqué.

Remarquons qu'il s'agissait dans cette étude de l'utilisation de pépins de pamplemousse entiers et non pas d'EPP sous forme commerciale. Nous avons déjà expliqué pourquoi leurs compositions ne peuvent être superposées. Cette activité « antibiotique » des pépins peut donc difficilement être attribuée aux EPP.

1.2.1.4 Mécanisme d'action des EPP

Selon Cvetnic & Vladimir-Knezevic, (Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S., 2004), les EPP entraîneraient une perturbation de l'organisation structurale de la membrane des bactéries, responsable de la fuite des éléments cytoplasmiques. Le micro-organisme, dépourvu de ces éléments, mourrait alors.

1.2.1.5 Controverse et discussions

Nous avons déjà évoqué le fait que certains auteurs ont apporté la preuve de la présence de conservateurs dans certains EPP. D'autres vont plus loin, et tentent de démontrer non seulement leur présence, mais le fait que ce sont eux et eux seuls qui supportent l'activité antibactérienne de l'EPP.

En effet, une étude menée sur six EPP commercialisés, (Von Woedkte T. *et al.*, 1999), avait révélé que le seul d'entre eux exempt de conservateurs, était également le seul à ne posséder aucune activité inhibitrice contre les souches bactériennes

sélectionnées. Un extrait « maison » également testé avait présenté ce même résultat, à l'inverse des cinq EPP contenant au moins un conservateur.

Paradoxalement, la première publication citée dans ce chapitre indiquait qu'un extrait « maison » possède une activité antibactérienne. Dans ce cas, on pourrait envisager que les flavonoïdes contenus dans les EPP, connus pour présenter une activité antibactérienne (Cushnie T. & Lamb A.J., 2005), soient impliqués dans cette activité.

1.2.2 Activité antifongique

1.2.2.1 Un spectre large

L'extrait de pépins de pamplemousse « maison » étudié dans l'étude présentée en première partie de ce chapitre avait aussi été testé pour mesurer son efficacité vis-à-vis d'une sélection de 10 souches de champignons (levures), (Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S., 2004). Trois souches de *Candida albicans*, deux de *Candida krusei* et de *Candida tropicalis*, une souche de *Candida parapsilosis*, de *Saccharomyces cerevisiae* et de *Kluyveromyces fragilis* avaient ainsi été testées.

De la même façon, l'étude croate, (Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S., 2004), avait révélé pour l'ensemble de ces souches, des zones d'inhibition s'échelonnant de 9 à 13 mm, et des CMI de 8,25% et 16,5% réparties de manière homogène : il avait donc été conclu que ces souches étaient toutes sensibles, *in vitro*, à cet EPP « maison ».

1.2.2.2 Une activité préférentielle vis à vis de *Candida albicans*

Une étude polonaise, (Krajewska-Kulak E. *et al.*, 2001), réalisée sur des levures et moisissures, avait mis en œuvre des tests menés sur des souches de *Candida*, dont *Candida albicans*, et sur des dermatophytes. Certains de ces germes étaient issus de patients symptomatiques de candidose ou dermatophytie. Cette étude *in vitro*

avait révélé que l'EPP testé possédait une réelle activité antifongique contre les souches de *Candida*. En revanche cette activité antifongique était moindre envers les dermatophytes et autres moisissures.

1.2.2.3 Controverse et discussions

A nouveau nous pouvons transposer ici les observations faites au sujet de l'activité antibactérienne de l'EPP.

En effet, l'étude menée sur six EPP issus du commerce, (Von Woedtke T. *et al.*, 1999), avait également révélé que le seul d'entre eux exempt de conservateurs, était également le seul à ne posséder aucune activité inhibitrice contre la souche de *Candida* testée. L'extrait « maison » avait présenté ce même résultat, à l'inverse des cinq EPP contenant au moins un conservateur.

De même que pour l'activité antimicrobienne, il est envisageable que cette activité soit associée à la présence de flavonoïdes, (Cushnie T. & Lamb A.J., 2005).

1.2.3 Activité antiseptique

1.2.3.1 Appliquée au traitement des gingivites

La gingivite est une pathologie qui touche les gencives, caractérisée par une inflammation ou une infection du tissu gingival. Elle est engendrée par les dépôts de plaque dentaire et de tartre qui sont constitués de bactéries. Une bonne hygiène bucco-dentaire et des détartrages réguliers suffisent normalement à prévenir l'apparition de la gingivite. Dans le cas contraire, l'utilisation d'une solution antiseptique, usuellement appelée bain de bouche, est conseillée, (Studio dentaire, 2008).

Une publication parue dans une revue de stomatologie, (Vervelle A. *et al.*, 2010), avait fait part du développement de bains de bouche à base d'extraits naturels, notamment d'extraits de pépins de pamplemousse. Les qualités antiseptiques, mais aussi antioxydantes et régulatrices de pH de l'EPP avaient ici été mises à profit. Il était apparu que ces extraits devaient être micro-encapsulés pour atteindre les tissus cibles et assurer une bonne rémanence.

Une fois de plus, la présence des flavonoïdes dans les EPP pourrait expliquer cette activité, (Cushnie T. & Lamb A.J., 2005).

1.2.3.2 Autres applications

L'activité antiseptique de l'EPP a été démontrée dans de nombreux domaines d'applications, notamment alimentaire. Il permettrait, en effet, de réduire la contamination des viandes de poulet, (Riedel C.T. *et al.*, 2009), et de porc, (Hong Y.H. *et al.*, 2009), des plats cuisinés, (Del Nobile M.A. *et al.*, 2009), des fruits et légumes, (Cho S.H. *et al.*, 1993), notamment des fraises et des laitues, (Lopez L. *et al.*, 2001)

1.2.4 Activité antivirale

L'étude de l'activité antivirale de l'EPP est motivée par son utilisation dans le traitement de l'herpès labial, selon le laboratoire Santé Verte. L'herpès labial, ou bouton de fièvre est causé par les virus *Herpès Simplex*, HSV-1 et HSV-2.

Aucune publication scientifique ne témoigne de cette activité, car il semble qu'aucune étude n'ait été menée pour approfondir le sujet.

En revanche, les flavonoïdes sont reconnus pour leur activité antivirale, notamment anti-HSV. Il n'est, en revanche, pas question des virus incriminés dans les affections hivernales ORL et bronchiques, (Cushnie T. & Lamb A.J., 2005).

1.2.5 Conclusion

En résumé, il semble que les pépins de pamplemousse ingérés tels quels possèdent un pouvoir inhibiteur *in vivo* contre certaines bactéries. Les extraits commercialisés présentent, *in vitro*, une activité antibactérienne large, notamment anti- SARM, une activité antifongique, surtout vis-à-vis des levures, et une activité antiseptique mise à profit dans divers domaines. Mais la composition exacte des EPP testés n'est pas détaillée ; certains rattachent donc son efficacité à la présence de conservateurs, tandis que d'autres l'associent aux flavonoïdes. L'activité antivirale des EPP, bien que non documentée, peut être rattachée aussi aux flavonoïdes.

Notons enfin que la démonstration d'une activité antimicrobienne *in vitro* ne permet pas de conclure à une activité telle *in vivo*.

Au vu de ces informations, aucune des allégations fournies par les laboratoires ne peut être affirmée avec certitude.

2 Activité immunostimulante

2.1 Rappel sur l'immunité

2.1.1 Qu'est ce que l'immunité ?

L'immunité est la capacité de l'individu à résister aux maladies, principalement d'origine infectieuse : c'est un mécanisme de défense. Elle est soutenue par le système immunitaire constitué d'un ensemble de cellules, tissus et molécules. En réalité, cette défense s'organise en deux temps : l'immunité naturelle ou innée et l'immunité adaptative ou acquise. L'arrivée un agent pathogène déclenche ces deux mécanismes, (Abbas A.K. & Lichtman A.H., 2005a).

2.1.2 Immunité naturelle et immunité acquise

2.1.2.1 Immunité naturelle

L'immunité naturelle est assurée par les barrières épithéliales et endothéliales, les macrophages, le système du complément et les cellules NK. Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme et combat les agressions de manière immédiate, en quelques heures, mais de façon non spécifique, (Abbas A.K. & Lichtman A.H., 2005a).

La communication entre ces cellules est assurée par des médiateurs chimiques appelés « cytokines ». L'interleukine 1 ou IL-1, par exemple, est sécrétée par les macrophages, les cellules endothéliales et certaines cellules épithéliales, dans le but d'activer les cellules endothéliales et de déclencher les processus de la coagulation et de l'inflammation. Les interférons, notamment les interférons α et β , sont sécrétés par les macrophages et les fibroblastes et activent les cellules NK, (Abbas A.K. & Lichtman A.H., 2005b).

2.1.2.2 Immunité acquise

L'immunité acquise intervient au contraire de manière spécifique, d'où une installation plus longue, en quelques jours. Elle est stimulée par les micro-organismes responsables de l'infection. Deux voies sont alors développées : l'immunité à méditation cellulaire et l'immunité à médiation humorale. L'immunité à méditation cellulaire met en jeu les lymphocytes T et concerne les micro-organismes intracellulaires, tandis que l'immunité humorale fait intervenir les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps contre des micro-organismes extracellulaires. La mémoire immunitaire, médiée par les lymphocytes-mémoires, permet une réaction spécifique et rapide ; elle est conditionnée par une première rencontre avec l'antigène, (Abbas A.K. & Lichtman A.H., 2005a).

La communication entre les cellules impliquée dans l'immunité adaptative se fait également par des cytokines. Elle est aussi facilitée par des récepteurs particuliers, les CMH-I et CMH-II, et des cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques.

2.2 Usages et allégations présentées par les laboratoires

L'ensemble des laboratoires, commercialisant les EPP de notre panel, communique sur leur activité immunostimulante, à l'exception des sociétés GSE (CitroPlus®) et Sanitas (Citrobiotic®).

Ils utilisent alors les expressions « renforcer les défenses naturelles » (Santé Verte, Nutrisanté) ou « propriétés stimulantes » (3 Chênes). Sur le site officiel du laboratoire Nutrisanté, son EPP est même disponible dans la rubrique « défenses naturelles ».

Une fois de plus, les revendeurs de CitroPlus® et Citrobiotic®, *Origine Naturelle*, *Ma boutique Bio* et *Ombelle Nature*, accordent leur faveur à ces produits : « augmente la résistance de l'organisme et soutient le métabolisme surtout lors des changements de saison », « prévention ».

C'est donc effectivement un rôle préventif qui est attribué aux EPP, et non plus curatif comme il était question dans le chapitre précédent. L'utilisation des EPP est alors conseillée sous forme de cures.

Comme indiqué dans le paragraphe sur l'activité antivirale des EPP, leur utilité dans le traitement préventif ou curatif de l'herpès labial, n'a pas été démontrée. Cependant, les manifestations cliniques de l'herpès sont le résultat de réactivations ou récurrences. Elles font souvent suite à un affaiblissement du système immunitaire. La communication du laboratoire Santé Verte sur l'activité anti-herpétique de son EPP sous-entend donc une activité immunostimulante.

2.3 Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations

Aucune publication ne démontre l'activité immunostimulante des EPP. Mais connaissant leurs constituants, nous allons rechercher si la vitamine C et les flavonoïdes peuvent être les porteurs de cette activité.

2.3.1 Activité immunostimulante de la vitamine C

De nombreuses publications, (Siegel B.V. & Morton J.I., 1977), indiquent que la vitamine C tient un rôle important dans la réponse immunitaire et dans la stimulation de cette réponse.

Nous allons en détailler quelques unes, qui nous permettront de comprendre la place et l'intérêt de cette vitamine vis-à-vis du système immunitaire.

Un article de la littérature, (Banic S., 1982), avait révélé que la vitamine C possédait des effets stimulants de certains mécanismes de défenses naturelles vis à vis des infections. Il avait ainsi été admis que la vitamine C augmentait le chimiotactisme des

granulocytes et des macrophages, et qu'elle augmentait aussi leur pouvoir de phagocytose.

Il avait également été démontré, (Ströhle A. *et al.*, 2011), que les cellules immunocompétentes accumulaient la vitamine C, nécessaire à leur activité. Il était apparu une étroite relation entre la supplémentation en vitamine C et l'activité des cellules immunitaires ; en particulier les cellules phagocytaires et les lymphocytes T. Une déficience en vitamine C diminuait la résistance de l'organisme vis-à-vis de nombreux agents pathogènes, tandis qu'un apport en vitamine C augmentait l'activité des anticorps et la résistance à l'infection.

2.3.2 Activité immunostimulante des flavonoïdes

D'une manière générale les flavonoïdes ont des propriétés immunostimulantes.

Certains flavonoïdes, (Havsteen B.H., 2002), stimulent différentes étapes de la synthèse des anticorps via la production de cytokines, ils empêchent la synthèse des prostaglandines, participent à l'activation des cellules NK et des lymphocytes-T cytotoxiques. Ils exercent également une action directe sur la synthèse de certaines cytokines, comme l'IL-1, en stimulant l'induction du gène responsable de sa synthèse, et des interférons qui assurent une protection particulière contre les infections virales.

Le quercétol en particulier, possède une activité immunostimulante, qui se traduit par une action sur les leucocytes ou globules blancs et les signaux intracellulaires mis en place dans le système immunitaire, (Chirumbolo S., 2010).

Néanmoins, la quantité négligeable de quercétol dans les EPP, nous amène à penser qu'elle ne peut, à elle seule, être responsable de l'activité immunostimulante des EPP.

2.3.3 Conclusion

Les EPP, du fait de leur concentration en vitamine C et flavonoïdes, peuvent prétendre à être des compléments alimentaires immunostimulants. En revanche l'absence d'études comparatives ne permet pas d'affirmer qu'ils soient plus efficaces que la vitamine C seule par exemple.

3 Activité antiulcéreuse

3.1 Rappel sur l'ulcère gastroduodéal

3.1.1 Qu'est ce qu'un ulcère gastroduodéal ?

L'adjectif « gastroduodéal » implique une atteinte gastrique (de l'estomac) et/ou duodénale (du duodénum, partie supérieure de l'intestin grêle)

« L'ulcère, qu'il soit gastrique ou duodéal, est une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire. Il guérit en laissant une cicatrice », (Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008).

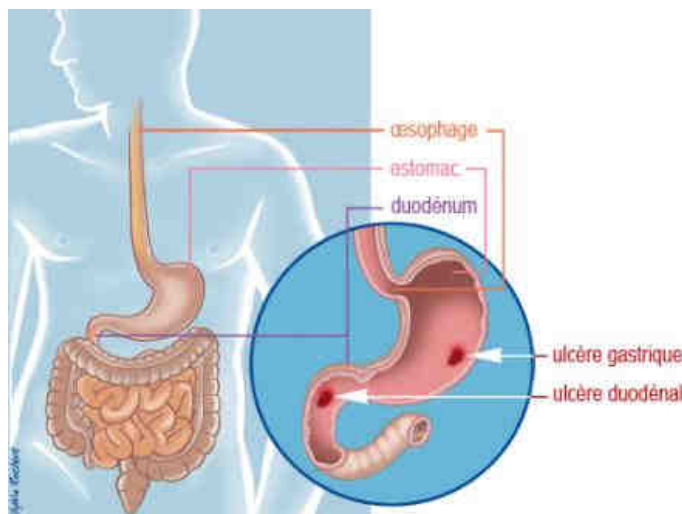


Figure 17. Ulcère Gastro-Duodéal d'après Erik Möller

Au niveau gastrique, on retrouve trois types de cellules :

- les cellules pariétales, dont le rôle est de sécréter l'acide chlorhydrique, HCl. Cette sécrétion est stimulée par la gastrine et la stimulation vagale ; et est inhibée par la somatuline.
- les cellules principales
- les cellules accessoires, qui assurent un rôle de tampon chimique et mécanique vis-à-vis de l'acidité gastrique. Elles sécrètent les bicarbonates et le mucus, (Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008).

3.1.2 Physiopathologie

L'ulcère, qu'il siège au niveau gastrique ou duodénal, est le résultat d'un déséquilibre entre des facteurs protecteurs et de facteurs favorisants.

3.1.2.1 Facteurs protecteurs

Les facteurs protecteurs s'opposent à l'agression acide de la muqueuse, (Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008), via :

- la sécrétion des prostaglandines, qui sont responsables de la protection mécanique de la muqueuse, grâce à la stimulation de la synthèse de mucus. Elles permettent aussi une protection chimique par la stimulation de la synthèse des bicarbonates,
- la production de mucus,
- l'intégrité de l'épithélium de surface,

La bonne vascularisation de la muqueuse lui confère également une protection. Elle est notamment assurée par les prostaglandines qui augmentent le débit sanguin.

Le maintien de l'intégrité de la muqueuse et le débit sanguin gastrique sont également sous le contrôle de neurones nerveux sensitifs, (Holzer P. *et al.*, 1991), qui exercent leur action via un neurotransmetteur : le CGRP (Calcitonine Gene-Related Peptide).

3.1.2.2 Facteurs favorisants

Certains facteurs favorisant l'apparition d'un ulcère gastro-duodéal relèvent de processus physiologiques ou physiopathologiques, (Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008), tels que :

- l'acidité gastrique via l'acide chlorhydrique libérant des ions H^+ , agressifs pour la paroi gastrique.
- une infection à *Helicobacter pylori*. *H. pylori* est une bactérie gram négatif découverte en 1982. Elle est isolée dans 90% des ulcères gastriques et dans 70% des ulcères duodénaux. Elle est responsable d'un phénomène inflammatoire chronique. Notons que la présence d'*H. pylori* au niveau gastrique n'est pas nécessairement synonyme d'ulcère. Il existe de nombreux porteurs asymptomatiques. Cette bactérie est effectivement présente chez 20 à 30% de la population européenne et atteint 90% dans les populations des pays en voie de développement. Elle est contractée pendant l'enfance et associée à des conditions d'hygiène précaires.
- l'âge.

D'autres facteurs sont la conséquence de nos habitudes hygiéno-diététiques, (Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2008), comme :

- la consommation d'AINS (Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens). Ils inhibent la synthèse des prostaglandines et limitent donc la synthèse du mucus gastrique protecteur. De même l'ensemble des médicaments gastro-toxiques représente un facteur de risque.
- le tabagisme et la consommation d'alcool, car ils augmentent la sécrétion acide,

La limitation des facteurs favorisants est bénéfique pour le patient, c'est pourquoi ils sont un axe important dans la stratégie thérapeutique.

3.2 Usages et allégations présentées par les laboratoires

Parmi les six EPP de notre panel, aucun des laboratoires ne communique clairement sur une éventuelle activité antiulcéreuse.

Le laboratoire Santé Verte, sur son site officiel, évoque un usage interne des EPP qu'il commercialise, dans le maintien de l'« équilibre digestif ». En revanche ni GSE, ni Nutrisanté, ni les 3 Chênes, ni Sanitas ne mentionnent une quelconque indication dans la prise en charge de l'ulcère ou plus généralement dans l'amélioration du confort digestif.

Cependant à la demande d'informations auprès des laboratoires, différents documents nous ont été transmis. Le laboratoire commercialisant le Citrobiotic®, nous a fourni un document intitulé « Exclusive information only for the professionals : Grapefruit Seed extract a vital natural substance », dans lequel il mentionne l'intérêt de l'utilisation de son EPP dans la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. Il nous a également été transmis un exemplaire d'un livret rédigé par Jens Meyer-Wegener, présentant les qualités du Citrobiotic® dans le traitement de l'ulcère de l'estomac, (Meyer-Wegener J., 2007). Il y est effectivement indiqué que l'administration de 10 à 15 gouttes d'EPP trois fois par jours pendant 15 jours permet d'éradiquer le germe *H. pylori*. De plus cet EPP posséderait une action inhibitrice sur la sécrétion acide de l'estomac.

Pour *Ombelle Nature*, le Citroplus® pourrait être utilisé en interne dans le cadre de «dysfonctionnements intestinaux, infections du système digestif, gastrites, ulcère de l'estomac et du duodénum »

Tandis que les sites *Origine Naturelle* et *Ma Boutique Bio* ne mentionnent aucun usage de ce genre.

Etant donné la communication restreinte sur l'usage des EPP comme antiulcéreux, on pourrait penser que cette activité est peu documentée scientifiquement et donc peu crédible. Nous allons voir que c'est tout à fait l'inverse et que ce créneau devrait être plus exploité, au vu des données scientifiques disponibles.

3.3 Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations

3.3.1 Relatifs aux EPP eux-mêmes

3.3.1.1 Action sur la muqueuse gastrique

Dans une première étude, (Dembinski A. *et al.*, 2004), il avait été démontré que l'EPP, présentement testé (Citro®, laboratoire Herb-Pharma, Slovaquie), limitait les conséquences pancréatiques d'une ischémie/reperfusion induite chez le rat. Le mécanisme ayant été invoqué était l'activation d'un mécanisme entraînant une amélioration du débit sanguin pancréatique.

Il semblerait que cet effet puisse préjuger d'une activité similaire au niveau gastrique, et donc être responsable d'une amélioration du débit sanguin gastrique.

Trois publications, (Zavachkivska O.S. *et al.*, 2004) (Zavachkivska O.S. *et al.*, 2005), (Zavachkivska O.S., 2006), relatives à l'activité antiulcéreuse d'un EPP, avaient fait part de son efficacité en tant qu'agent « gastro-protecteur ». Pour cela l'EPP avait été administré à des rats, avant que des lésions ulcéreuses aiguës gastriques ne leur soient causées par de l'éthanol pur. Il avait été observé qu'un pré-traitement par EPP réduisait ces lésions de manière dose-dépendante, et qu'il entraînait une augmentation du débit sanguin gastrique. L'activité cyto-protectrice de cet EPP aurait été due à l'augmentation de la microcirculation au niveau gastrique, elle-même stimulée par des nerfs sensitifs dépendant du NO.

Il était dans ce cas question d'une utilisation de l'EPP à titre préventif.

Une autre étude, (Brzozowski T. *et al.*, 2005), parue dans le World Journal of Gastroenterology en novembre 2005, était arrivée aux mêmes conclusions, tant sur la réduction des lésions que sur l'accroissement du débit sanguin gastrique. Brzozowski *et al.* avaient également fait de nouvelles observations :

- les lésions diminuaient de 50% avec un pré-traitement par un EPP, aux doses de 28mg/kg.
- les résultats obtenus après un pré-traitement par ce même EPP se révélaient identiques à ceux obtenus après un pré-traitement par analogues des prostaglandines E_2 , qu'il s'agissait de l'évolution des lésions ou du débit sanguin gastrique.
- l'ensemble de ces résultats pouvait être transposé à des lésions induites par le WRS, Water Strains Stress, soit un stress induit par une tension sur l'estomac créée par l'eau.

Il était également apparu que la production d'acide gastrique diminuait proportionnellement avec l'augmentation des doses d'EPP, malgré l'augmentation de la gastrine plasmatique. D'après Brzozowski *et al.*, l'EPP testé dans cette étude, (Brzozowski T. *et al.*, 2005), pouvait donc être utilisé dans le traitement des pathologies gastriques incriminant un excès d'acidité.

D'un point de vu mécanistique, une hypothèse nerveuse avait été envisagée, (Brzozowski T. *et al.*, 2005) : l'efficacité de EPP testé s'était révélée nulle sur les rats ayant subi une dénervation des neurones sensitifs gastriques ; mais celle-ci avait été restaurée dès lors que le rat recevait un traitement suppléant cette dénervation.

Enfin, un autre mécanisme avait été présenté, (Brzozowski T. *et al.*, 2005): cet EPP était responsable d'un accroissement la synthèse de PgE_2 endogènes. En effet la co-administration d'indométacine, inhibiteur de synthèse des prostaglandines, avait annulé l'effet de l'EPP.

3.3.1.2 Action sur *Helicobacter pylori*

L'activité antimicrobienne vis-à-vis de *H. pylori* n'a pas été analysée ni démontrée dans aucune étude. *H. pylori* étant une bactérie gram négatif, une activité antimicrobienne des EPP à son encontre n'est pas certaine, en raison de la controverse autour de la présence des conservateurs

Enfin, si de nombreuses publications attestent de l'efficacité de traitements phytothérapeutiques à base de jus de canneberge, (Zhang L. *et al.*, 2005) (Burger O.

et al., 2000), d'huiles essentielles (Ohno T. et al., 2003) ou d'autres extraits végétaux (Mahady G.B. et al., 2005) (Li Y. et al., 2005), aucune n'évoque, en revanche, l'activité potentielle des EPP contre *H. pylori*.

Etant données ces informations et les positions prises préalablement, nous ne pouvons pas considérer que les EPP possèdent une activité démontrée vis à vis d'*Helicobacter pylori*. Nous ne nous intéresserons donc qu'à l'action éventuelle des constituants végétaux des EPP sur la protection et la réparation de la muqueuse gastrique.

3.3.2 Relatifs aux constituants végétaux des EPP

3.3.2.1 La vitamine C

Il semblerait que la quantité de vitamine C gastrique soit plus élevée chez les patients présentant une endoscopie normale, par rapport aux patients souffrant d'affections gastriques telles un cancer gastrique, un ulcère duodénal, un ulcère gastrique ou une anémie pernicieuse. Le lien entre ces deux phénomènes, serait que la pathologie gastrique induit une diminution de la concentration de vitamine C dans l'estomac, et non l'inverse, (O'Connor H.J. et al., 1989).

L'intérêt d'un apport en vitamine C en traitement ou prévention d'un ulcère gastrique et/ou duodénal n'est donc pas démontré à ce jour.

3.3.2.2 Les flavonoïdes

Comme précisé dans le paragraphe sur la composition des EPP, la naringine et l'hespéridine sont les citroflavonoïdes les plus représentés. Une étude, (Drozdowicz D. et al., 2009), s'était donc intéressée à comprendre dans quelle mesure ces substances auraient pu exercer une action sur :

- la sécrétion d'acide gastrique,

- les lésions gastriques induites par l'aspirine,
- le temps de guérison de lésions déjà existantes.

Différents paramètres avaient ainsi été étudiés, mesurés et analysés.

Il était apparu que la naringine et l'hespéridine possédaient une activité gastro-protectrice, notamment vis à vis des lésions chimio-induites, et un impact dans la guérison de l'ulcère. Ces citroflavonoïdes, responsables de la protection de la muqueuse gastrique et de l'accélération de la guérison de l'ulcère, impliqueraient des mécanismes de diminution de la sécrétion acide, d'inhibition de la peroxydation des lipides et d'activation des neurones sensitifs relarguant le CGRP.

Notons que les effets et mécanismes observés sont identiques à ceux attribués aux EPP eux-mêmes.

3.3.3 Conclusion

L'activité antiulcéreuse des EPP est pour l'instant l'une des propriétés avancées qui semble être la plus prometteuse. Les extraits de pépins de pamplemousse, via les flavonoïdes qui les constituent, possèdent en effet une action sur la muqueuse gastrique. La naringine et l'hespéridine assurent sa protection et sa réparation.

En revanche aucune activité inhibitrice des EPP sur *H. pylori* n'est démontrée.

Il nous manque également des notions de doses minimales efficaces pour évaluer la pertinence de la posologie préconisée par Jens Meyer-Wegener (Meyer-Wegener J., 2007), soit 10 à 15 gouttes trois fois par jour pendant 15 jours,

4 Activité anti-oxydante

4.1 Rappels sur les radicaux libres

4.1.1 Que sont les Radicaux Libres ?

4.1.1.1 Des dérivés de l'oxygène ou de l'azote

Les Radicaux Libres ou RL sont « des espèces chimiques caractérisées par un électron libre sur leur orbitale externe ». Ils peuvent être des dérivés de l'oxygène, on les appelle alors les ROS (Reactive Oxygen Species) ou des dérivés de l'azote. Ce sont des entités très réactives car elles cherchent à appareiller leur électron célibataire.

Voici quelques radicaux oxygénés et azotés rencontrés en biologie :

$O_2^{\cdot -}$: Anion superoxyde

$\cdot NO$: Monoxyde d'azote

H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène

$ONOO^{\cdot -}$: Peroxynitrite

$HO^{\cdot}$: Radical hydroxyle

Les réactions donnant naissance à ces molécules sont appelées réactions radicalaires, (Lemarchand P., 2008).

Le monoxyde d'azote est issu du catabolisme de la L-arginine par les NO-synthases. Sa réaction avec l'anion superoxyde entraîne la formation de peroxynitrite, (Allain P., 2008b).

Les dérivés oxygénés sont les produits de la réduction univalente d'une molécule de dioxygène, O_2 , au sein des cellules lors de processus biologiques. Ces réactions se déroulent de façon spontanée ou sont catalysées par des oxydases ou la superoxyde dismutase (SOD).

Ils sont synthétisés dans :

- les cellules phagocytaires lors des réactions de défense de l'organisme, (Lemarchand P., 2008), (Allain P., 2008b);
- les cellules de structures. Lors de la respiration mitochondriale environ 2% d'O₂⁻, d'H₂O₂ et d'HO° sont formés. L'activité d'enzymes telles que, le couple xanthine oxydase/xanthine déshydrogénase, l'aldéhyde oxygénase, la galactose oxydase, les lipooxygénases, les cyclooxygénases, les monoamine-oxydases et la NADPH oxydase génèrent également des RL, (Lemarchand P., 2008), (Allain P., 2008b), (Pietri S.).

4.1.1.2 Des entités chimiques réactives

4.1.1.2.1 Ayant un rôle physiologique...

Les radicaux libres participent aux mécanismes de défense et endossent le rôle de second messager. Ils activent certains facteurs de transcription, parmi lesquels le NFkB, (Lemarchand P., 2008).

4.1.1.2.2 ... mais responsables d'effets toxiques

Ils sont responsables du stress oxydatif qui correspond à « l'ensemble des mécanismes par lesquels l'oxygène ou des formes dérivées de l'oxygène provoquent des perturbations au niveau d'une cellule, d'un organe ou d'un organisme », (Lemarchand P., 2008).

Plus précisément, ils ont des effets directs sur l'ADN en induisant une rupture du double brin et/ou des mutations ponctuelles, responsables respectivement de la mort cellulaire et d'anomalies de transcription, (Lemarchand P., 2008).

Les anomalies sur les protéines sont dues aux anomalies transcriptionnelles et à l'action directe de radicaux libres. Elles sont caractérisées par des altérations de structure et de conformation, des modifications de charge et d'activité et une augmentation de leur dégradation, (Lemarchand P., 2008).

Les radicaux libres entraînent également une rigidification des membranes cellulaires, qui a pour conséquence une modification de leur perméabilité et de leur affinité pour les protéines. Le mécanisme en cause est la peroxydation des lipides, principaux constituants des membranes de nos cellules, (Lemarchand P., 2008).

Ils augmentent également la synthèse des eicosanoïdes, molécules pro-inflammatoires, (Havsteen B.H., 2002).

Dans les conditions physiologiques normales, les ROS sont produits en faibles concentrations, ce qui est nécessaire pour le maintien de l'activité des cellules. Un système endogène de défense vis à vis de ces ROS est mis en place, en cas d'augmentation de leur production, pour limiter la survenue d'effets délétères, (Benavente-Garcia O. & Castillo J., 2008).

4.1.2 Comment notre organisme se protège-t-il ?

Les antioxydants nous protègent des effets néfastes de radicaux libres. Ils agissent selon trois axes.

4.1.2.1 Inhibition de l'interaction entre le RL et une autre entité chimique

Des molécules agissent comme pièges à radicaux, on les appelle les « scavenger », parmi eux on retrouve les vitamines A, E et C ainsi que le glutathion et l'acide urique, (Lemarchand P., 2008), (Pietri S.).

A cet arsenal, s'ajoutent des chélateurs des métaux de transitions permettant d'inactiver les réactions radicalaires, (Lemarchand P., 2008).

4.1.2.2 Transformation des RL en métabolites moins toxiques

Une cascade enzymatique permet de dégrader l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, puis le peroxyde d'hydrogène en eau, (Lemarchand P., 2008.) La superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase permettent le bon déroulement de cette cascade, (Lemarchand P., 2008), (Pietri S.).

4.1.2.3 Réparation des lésions induites par les RL

Les mécanismes de réparation sont spécifiques selon les atteintes de la cellule. Lors d'une atteinte de l'ADN, la réparation des bases nucléotidiques ou le système excision/remplacement est mis en place. Si la membrane cellulaire est endommagée, les régions lésées sont supprimées, ou la phospholypase A₂ et la peroxydase interviennent, (Lemarchand P., 2008).

4.1.3 Ont-ils un rôle pathologique ?

Les radicaux libres sont impliqués dans certaines pathologies par le biais du stress oxydatif qu'ils génèrent. Ils sont ainsi incriminés dans certaines maladies cardiovasculaires, neurologiques et respiratoires, dans les cancers et dans l'ulcère gastrique, (Lemarchand P., 2008).

Il semblerait que les radicaux libres aient également un rôle important dans le phénomène de vieillissement. On entend par vieillesse, « la diminution des capacités d'adaptation à l'effort et au stress, la détérioration progressive des processus métaboliques et physiologiques et l'atrophie cutanée ». Néanmoins, si de nombreuses études ont en effet été menées afin de confirmer ces corrélations, les résultats obtenus ne sont pas unanimes du fait de la diversité des modèles cellulaires, des protocoles et des méthodes d'analyses, (Pietri S.).

4.2 Usages et allégations présentées par les laboratoires

Les EPP du laboratoire Santé Verte sont depuis le début ceux dont les étiquettes et notices fournissent le plus d'informations sur leurs propriétés et usages. Mais en ce qui concerne l'activité anti-oxydante, ni l'étiquette, ni la notice, ni le site officiel du laboratoire n'y font allusion. Néanmoins, nous pourrions concevoir, que ces EPP possèdent cette propriété, puisqu'ils seraient actifs contre l'ulcère gastrique. Or nous avons expliqué, et nous confirmerons à nouveau, comment le stress oxydatif est en partie responsable de cette pathologie. Par extrapolation nous pourrions ainsi associer l'action anti-ulcéreuse de ces EPP à leur activité antioxydante, si celle-ci est démontrée.

Comme à son habitude, GSE ne mentionne aucune propriété de ce type à propos du CitroPlus®. Sanitas, quand à lui, ne communique pas sur l'activité antioxydante du Citrobionic® à même l'étiquette, mais en détaille les modalités sur un document à destination du grand public : « propriétés antioxydantes, car les antioxydants neutralisent dans le corps les molécules oxydantes, appelées « radicaux libres » qui agressent nos cellules ».

L'activité antioxydante de l'extrait de pépins de pamplemousse des 3 Chênes n'est pas précisée explicitement ; l'étiquette et le site Internet font part de « propriétés protectrices », ou de « soutien du métabolisme », qui pourraient être associés à cette éventuelle activité.

Au contraire, Nutrisanté affiche clairement cette propriété, dès l'étiquette : « l'extrait de pépins de pamplemousse possède une action antioxydante ».

Les sites *Origine Naturelle*, *Ombelle Nature* et *Ma Boutique Bio* affirment l'usage des EPP en tant qu'antioxydant. Deux d'entre eux associent cette propriété à la présence de vitamine C et de flavonoïdes : « richesse en bioflavonoïdes et vitamine C, [...] deux antioxydants qui possèdent entre autres la propriété de prévenir des effets des radicaux libres », « les bioflavonoïdes et la vitamine C sont des antioxydants puissants permettant de prévenir des effets des radicaux libres ».

4.3 Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations

4.3.1 Relatifs aux EPP eux-mêmes

4.3.1.1 Activité anti-oxydante *in vitro*

Deux études, (Trillini B., 2000), (Giamperi L. *et al.*, 2004) avaient étudié l'activité antioxydante de certains EPP. Elles avaient mis en œuvre différents tests permettant d'investiguer, *in vitro*, l'activité antioxydante d'une substance : le test au DPPH° (2,2-diphenyl-picryl-hydrazil), le test à la 5-lipooxygénase et le test à la chimiluminescence. L'ensemble de ces tests s'était révélé positif, il avait donc été conclu que les EPP testés possédaient une activité antioxydante *in vitro*.

In vivo cette activité avait également été étudiée dans plusieurs domaines.

4.3.1.2 Activité anti-oxydante *in vivo*

Selon Brzozowski *et al.*, (Brzozowski T. *et al.*, 2005) l'activité antioxydante des EPP permettrait d'expliquer leur usage dans la prise en charge de l'ulcère. En effet, un pré-traitement par un EPP chez des rats souffrant d'ulcère provoqué, avait entraîné :

- une diminution la concentration de MDA, qui est un marqueur de peroxydation des lipides,

- une augmentation de l'activité de la SOD, enzyme de dégradation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène ; par rapport à ceux non pré-traités.

Il avait également été remarqué une diminution des lésions induites chez les rats pré-traités, par ce même EPP.

Ces observations avaient alors permis de conclure que l'EPP testé possédait une activité antioxydante et qu'elle était, en partie responsable, de son activité antiulcéreuse.

L'activité antioxydante *in vivo* d'un EPP avait également été mise en exergue par sa capacité à limiter certains effets indésirables causés par un traitement par épirubicine, (Saalu L.C., *et al.*, 2007). L'épirubicine est une antracycline, utilisée dans les protocoles de chimiothérapie ; elle est notamment responsable d'une toxicité testiculaire. Comme souvent, il apparaît que cette toxicité est due à son mécanisme d'action. L'épirubicine inhibe la synthèse d'ADN et entraîne la formation de radicaux oxygénés responsables de dommages oxydatifs sur le tissu testiculaire. Dans cette étude, le pré-traitement par un « EPP maison » chez des rats traités par épidoxorubicine avait provoqué :

- une diminution des concentrations de MDA,
- une diminution des spermatozoïdes anormaux,
- peu de modifications histologiques ; par rapport aux rats non pré-traités.

Il avait été conclu que l'EPP diminuait les dommages testiculaires engendrés par l'épidoxorubicine, grâce à son activité antioxydante.

4.3.2 Relatifs aux constituants végétaux des EPP

4.3.2.1 La vitamine C

La vitamine C est une vitamine connue pour son pouvoir antioxydant. Nous avons tout de même voulu confirmer cette information par des publications l'attestant et l'expliquant.

La vitamine C réagit avec les radicaux libres, notamment les radicaux peroxy, (Sies H. *et al.*, 1992). Physiologiquement, elle réduit le tocopéroxy, radical de la vitamine E, qui est également une vitamine dotée d'une grande capacité antioxydante. La vitamine C garantit l'activité antioxydante de la vitamine E en permettant sa régénération. Sa capacité antioxydante est donc à la fois directe, par réduction du radical tocopéroxy, et indirecte, par stimulation d'une vitamine elle-même antioxydante. Après son oxydation, la vitamine C est également régénérée, par des réactions de réduction non radicalaires grâce à différents systèmes redox,

dont les couples glutathion/glutathion peroxydase, dihydrolipoate/lipoate, NADPH/NAPD⁺ et NADP/NAD⁺.

En quantité supra-physiologique, la vitamine C renforce la résistance de l'organisme face aux ROS. Une étude, (Naziroglu M. *et al.*, 2010), avait effectivement démontré qu'une supplémentation en vitamine C (et vitamine E) diminuait la quantité de ROS présents dans l'organisme. De plus, cette vitamine assurerait l'intégrité des membranes cellulaires en protégeant les lipides de la peroxydation, (Frei B., 1994). Enfin, l'activité antioxydante de la vitamine C avait été mise à profit comme référence, (Mishra A. *et al.*, 2011), dans certains essais cherchant à tester l'activité antioxydante de certains extraits de plantes. Elle y était considérée comme une molécule de référence, possédant une capacité antioxydante importante.

Il semble que la vitamine C exerce son action par un mécanisme de chélation, (Jomova K. & Valko M., 2011), responsable de la diminution de la génération de radicaux libres. En captant les métaux, la vitamine C empêcherait de synthèse des RL.

Il est toutefois important de noter que la vitamine C présente un paradoxe, *in vitro*, (Osiecki M. *et al.*, 2010). Elle jouerait à la fois le rôle d'anti et de pro oxydant, selon des conditions de doses, de temps d'imprégnation et de types de cellules.

4.3.2.2 Les flavonoïdes

La découverte de l'activité antioxydante des flavonoïdes date de 1966, (Peterson J. & Dwyer J., 1998). Elle avait été mise en évidence, en premier lieu, par leur capacité à jouer sur le système de peroxydation des lipides, en l'inhibant.

Dans un premier temps, notons que les flavonoïdes possèdent un potentiel redox, ils ont la capacité de réduire une molécule en s'oxydant en quinones. Ils sont donc accepteurs d'oxygène et protègent ainsi les acides gras insaturés.

Ils présentent également une activité antiradicalaire qui s'exprime, *in vitro*, (Havsteen B.H., 2002), par :

- un rôle de piègeurs,
- une capacité à inhiber de la synthèse de peroxy-nitrite,
- une protection des LDL contre l'oxydation,
- l'inhibition de la synthèse d'HMG-CoA réductase, et donc la diminution de synthèse du cholestérol.

La présence d'acides gras insaturés, et la diminution de la cholestérolémie sont autant de facteurs qui diminuent le risque cardio-vasculaire (RCV).

La place des flavonoïdes dans la prévention du RCV avait été confirmée dans une étude, (Benavente-Garcia O. & Castillo J., 2008), qui tendait à démontrer qu'ils diminuaient le risque de survenue des pathologies cardiaques coronariennes. Leurs propriétés antioxydantes leur permettaient, en effet, d'améliorer la coronarodilatation, de diminuer l'agrégation plaquettaire et de protéger les LDL de l'oxydation.

Une autre étude, (Nijveldt R.J. *et al.*, 2001), avait confirmé l'activité antioxydante des flavonoïdes en démontrant leur intervention sur le NO et la xanthine oxydase. L'utilisation des citroflavonoïdes dans la prise en charge de l'ulcère gastrique était alors à nouveau évoquée.

L'activité antioxydante de l'EPP serait en réalité portée par deux citroflavonoïdes : l'hespéridine et la naringine. Leurs aglycones respectifs agiraient dans le même sens, (Trillini B., 2000).

La quercétol est également un flavonoïde antioxydant. Il avait été, tel la vitamine C, utilisé comme molécule de référence standard dans une étude objectivant l'activité antioxydante de certains extraits végétaux, (Mishra A. *et al.*, 2011). Il y était également considéré comme une molécule antioxydante de référence.

Enfin, une étude, (Havsteen B.H., 2002), avait révélé que certains flavonoïdes pouvaient se comporter comme des agents pro-oxydants, sous conditions de présence de Fe^{3+} et de hautes concentrations en flavonoïdes. Ces observations avaient été faites pour le quercétol et le kaempférol, flavonoïdes présents dans les EPP, mais à des concentrations négligeables.

4.3.3 Conclusion

Il ne fait pas de doute que les EPP présentent une activité antioxydante. Leur composition laissait d'ailleurs préjuger et présager de l'ensemble des informations recueillies.

Comme dans le cas de l'activité antiulcéreuse, nous manquons de publications sur les doses efficaces, et de données de comparatives. Nous pouvons pertinemment nous interroger sur l'intérêt de l'usage des EPP par rapport à la vitamine C ou même à d'autres compléments alimentaires enrichis en flavonoïdes.

5 Activité anti-inflammatoire

5.1 Rappel sur l'inflammation

5.1.1 Qu'est ce que l'inflammation ?

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme, vis à vis d'éléments étrangers, mettant en jeu de nombreux acteurs constitués de cellules et de médiateurs, (Abbal M. *et al.*, 2007). Elle se déroule en trois temps : l'initiation, l'amplification et la réparation, (Bach K., 2009).

La réaction inflammatoire est aiguë si le corps étranger est éliminé, ou chronique s'il persiste ; la phase de réparation n'est alors pas résolutive, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Les mécanismes mis en place lors d'une réaction inflammatoire sont complexes et variables, c'est pourquoi nous étudierons successivement les acteurs qui les constituent, (Bach K., 2009).

5.1.2 Les cellules de l'inflammation

Deux types de cellules sont à distinguer :

- les cellules circulantes, qui comme leur nom l'indique sont mobiles. Elles transitent via la circulation sanguine vers les tissus cibles lors de la réaction inflammatoire, (Abbal M. *et al.*, 2007).

- les cellules résidentes. Au contraire des cellules circulantes, elles sont cantonnées à leur tissu de résidence, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Nous verrons que selon leur type, elles libèrent des substances cytotoxiques et bactéricides et/ou des médiateurs de l'inflammation parmi lesquels des cytokines, et/ou possèdent un pouvoir de phagocytose, (Bach K., 2009).

5.1.2.1 Les cellules sanguines circulantes

Les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, les monocytes, les lymphocytes, les plasmocytes et les plaquettes constituent les cellules inflammatoires circulantes, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Les polynucléaires neutrophiles sont des cellules phagocytaires. Ils jouent un rôle important dans l'inflammation. Leur activation entraîne leur migration vers le site de l'inflammation et la libération de nombreux produits de sécrétion telles des radicaux libres et des eicosanoïdes.

Les monocytes sont également des cellules phagocytaires. Elles sont l'équivalent circulant des macrophages, mais on une durée de vie beaucoup plus courte que ces derniers : 24h versus 2 à 4 mois.

5.1.2.2 Les cellules tissulaires résidentes

Les cellules tissulaires résidentes sont les macrophages, les histiocytes, les mastocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Les macrophages sont des cellules dotées du pouvoir de phagocytose. Leur activation, par des cytokines, anticorps ou éléments étrangers, a pour conséquence la libération de nombreuses substances parmi lesquelles des enzymes, des cytokines, des radicaux libres, des composants du complément, etc. Ces substances sont impliquées dans de nombreux mécanismes inflammatoires.

Certains macrophages, appelés cellules dendritiques, ont la capacité de présenter un ou plusieurs fragment(s) issu(s) du matériel digéré à leur surface, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Les cellules endothéliales sont les cellules constituant la paroi des vaisseaux sanguins. Elles interviennent par elles-mêmes ou par les produits qu'elles synthétisent, dans la vasoconstriction et la vasodilatation des vaisseaux, l'adhésion

et la migration des cellules inflammatoires, la coagulation et la réparation post-inflammatoire.

5.1.3 Les médiateurs cellulaires de l'inflammation

Les médiateurs cellulaires sont sécrétés par certaines cellules et agissent sur d'autres. La libération d'un médiateur est conditionnée par lui-même par rétrocontrôle, et/ou par un autre médiateur, (Abbal M. *et al.*, 2007).

L'histamine, les eicosanoïdes, les radicaux libres oxygénés et le monoxyde d'azote, les cytokines, la substance P, la neurokinine, la sérotonine et certaines enzymes sont des médiateurs de l'inflammation.

L'histamine est synthétisée par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Elle entraîne une vasodilatation responsable d'une perméabilité vasculaire et d'un œdème, et stimule la production d'eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes sont constitués des prostaglandines (Pg), leucotriènes (Lt) et des thromboxanes (Tx). Les prostaglandines sont les médiateurs principaux de l'inflammation, notamment la PGE_2 responsable d'une vasodilatation et de la médiation de la douleur. Le LTB_4 active les cellules phagocytaires et la migration des polynucléaires. Enfin, le thromboxane A_2 est un vasoconstricteur impliqué dans l'agrégation plaquettaire, (Abbal M. *et al.*, 2007).

Les eicosanoïdes sont issus des phospholipides membranaires et leur synthèse dépend de la phospholipase A_2 (PLA_2), des cylo-oxygénases (cox) et des lipo-oxygénases (lox), selon le schéma suivant, (Abbal M. *et al.*, 2007).

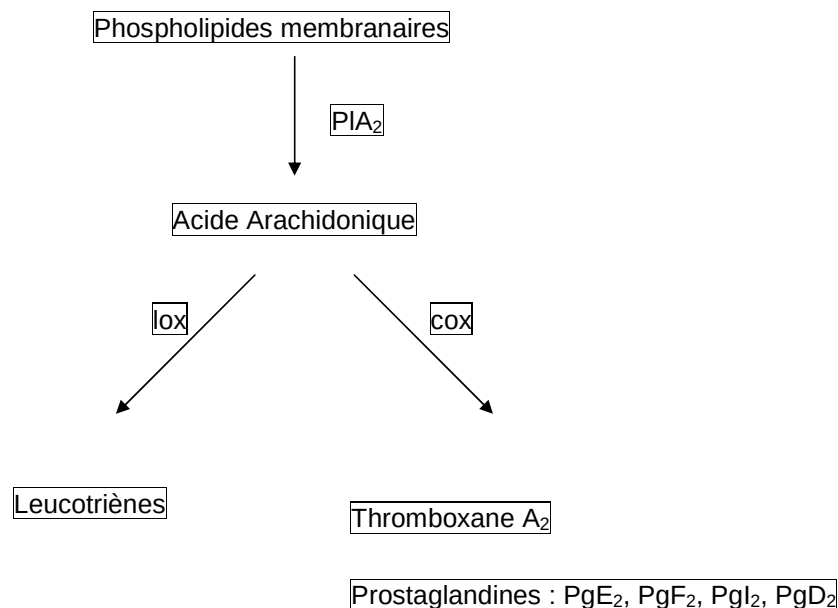


Figure 18. Représentation de la synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires, d'après Abbal M. *et al.*, 2007

Les radicaux libres ont été étudiés dans le chapitre sur l'activité antioxydante des EPP. Notons que leur synthèse augmente lorsque les neutrophiles entrent en phagocytose, (Abbal M. *et al.*, 2007). La quantité de monoxyde d'azote augmente également lors de la réaction inflammatoire ; c'est un puissant vasodilatateur responsable d'œdèmes et d'érythème, (Abbal M. *et al.*, 2007)

Les cytokines sont des protéines solubles, très impliquées dans l'inflammation. Elles jouent le rôle de messagers chimiques entre les cellules. Parmi la quarantaine de cytokines identifiées, l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et les interférons (dont le TNF) sont des médiateurs pro-inflammatoires, c'est à dire qu'ils activent un ou plusieurs mécanisme(s) de la réaction inflammatoire, (Abbal M. *et al.*, 2007).

D'autres sont, au contraire, anti-inflammatoires ; l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, (Bach K., 2009).

5.2 Usages et allégations présentées par les laboratoires

Sur les conditionnements des 6 EPP constituant notre panel, aucune information explicite ne traduit une propriété anti-inflammatoire de ces produits.

En revanche, une activité anti-inflammatoire peut être envisagée selon certains usages thérapeutiques pour lesquels les EPP sont préconisés. Les maux de gorges, les aphtes, les piqûres et morsures d'insectes, les ampoules, l'eczéma et le psoriasis sont des symptômes ou pathologies dans lesquels le syndrome inflammatoire prédomine.

EPP 700® et EPP 800+® de Santé Verte répondent à tous ces usages, selon leur notice.

En revanche, Sanitas, Nutrisanté, GSE et les 3 chênes n'associent aucune de ces indications à son EPP.

Origine Naturelle et *Ma Boutique Bio* clament l'utilisation en externe du Citrobiotic® dans les traitements l'acné, l'eczéma, le psoriasis, les ampoules, les maux de gorges, des aphtes et autres pathologies courantes caractérisées par une réaction inflammatoire locale.

Ombelle Nature indique ces mêmes usages pour Citroplus®, ainsi qu'une utilisation en interne pour combattre « les inflammations ».

5.3 Travaux scientifiques en rapport avec ces allégations

5.3.1 Relatifs aux EPP eux-mêmes

Aucune publication scientifique n'atteste de l'activité anti-inflammatoire des EPP.

Aucune n'associe, non plus, l'usage des EPP à la prise en charge des maux de gorge, des aphtes, du psoriasis, etc.

En revanche, une étude réalisée par Ionescu *et al.*, (Ionescu G. *et al.*, 1990), avait conclu à l'efficacité *in vivo* et *in vitro* d'un EPP, la ParaMycrocidin®, sur l'atopie. Deux expériences avaient été menées, démontrant l'activité bactéricide et/ou bactériostatique de cet EPP contre des bactéries intestinales, dont l'implication dans la dermatite atopique avait été récemment prouvée.

Cependant il n'était question d'amélioration du SCORAD, qui est le test de référence dans l'évaluation de la symptomatologie de la dermatite atopique, (Fondation Dermatite Atopique).

Etant données nos conclusions relatives à l'activité antimicrobienne des EPP, et l'absence de notion de SCORAD dans l'étude de Ionescu *et al.*, nous ne pouvons pas confirmer la pertinence de l'usage des EPP dans la prise en charge de l'eczéma.

Comme lors de l'étude de l'activité immunostimulante de l'EPP, nous rechercherons si une activité anti-inflammatoire peut être portée la vitamine C et/ou les flavonoïdes.

5.3.2 Relatifs aux constituants végétaux des EPP

5.3.2.1 La vitamine C

Dans une étude parue en 2010 dans le journal Nutrition Research, (Chao C.L. *et al.*, 2010), la vitamine C était considérée comme « un agent anti-inflammatoire bien connu ». Il avait été démontré, (Grimble R.F., 1997), qu'elle possédait des propriétés anti-inflammatoires chez l'homme et l'animal.

In vitro la vitamine C inhiberait l'activation du NFκB, (Grimble R.F., 1997). En temps normal, le TNFα stimule la transcription du NFκB, via une cascade de signaux impliquant des kinases. Ce NFκB est un facteur de transcription, il permet donc de réguler l'expression de certains gènes. En l'occurrence il joue un rôle important dans le processus inflammatoire, (Carcamo J.M. *et al.*, 2002), car il entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment, (Grimble R.F., 1997).

Par inhibition de ce facteur de transcription, la vitamine C possède donc une activité anti-inflammatoire, *in vitro*.

In vivo, l'activité anti-inflammatoire de la vitamine C avait été expliquée et mise en application dans la prévention de la survenue des aphtes, dans une étude japonaise publiée en 2010, (Yasui K. *et al.*, 2010). Cette étude avait été réalisée sur des enfants souffrant d'aphtes mineurs et récurrents. Il leur avait été administré de la vitamine C par voie orale à hauteur de 2000mg/m²/jour, ce qui représentait 3700 mg de vitamine C par jour pour un adulte mesurant 1,75m et pesant 70kg, dont la surface corporelle a été calculée selon la formule de Dubois, sur le site : <http://www.cato.eu/surface-corporelle.html>.

L'expérience avait conclu à une diminution de 50% de la fréquence de survenue des lésions, accompagnée d'une diminution de la douleur ressentie.

Cette action avait été expliquée par une diminution du recrutement des neutrophiles lors de la phase inflammatoire, grâce à l'acide ascorbique.

Notons que la concentration maximale en vitamine C présente dans les EPP de notre panel est de 3g/100ml. L'adulte de référence devrait donc consommer environ 125ml de cet EPP par jour pour obtenir l'effet souhaité.

5.3.2.2 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent une activité anti-inflammatoire *in vitro*, par inhibition des Cox et donc inhibition de la synthèse des prostaglandines. Cela leur conférerait une indication dans le traitement de certaines pathologies rhumatismales, comme la polyarthrite rhumatoïde, (Havsteen B.H., 2002).

A ce niveau de l'inflammation, le quercétol inhiberait à la fois les Cox et Lox, tandis que l'apigénine, le kaempférol, la naringénine et la rutine inhiberaient seulement les Lox, (Havsteen B.H., 2002). En plus d'avoir une action sur les Cox et Lox, le quercétol aurait également une activité inhibitrice sur la première enzyme de la cascade inflammatoire, la PLA₂, et permettrait un blocage de la libération d'histamine, (Formica J.V. & Regelson W., 1995).

Enfin, l'hespéridine, citroflavonoïde très étudié pour son activité anti-inflammatoire, exercerait également son activité par inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation, les PGE_2 , PGF_2 et le TxA_2 , (Benavente-Garcia O. & Castillo J., 2008).

Deux études, parues dans *Il Farmaco*, en 1998 et en 2001, (Pelzer L.E. *et al.*, 1998) (Guardia T. *et al.*, 2001), avaient également cherché à démontrer l'activité anti-inflammatoire, *in vivo*, de certains de ces flavonoïdes.

Dans l'étude parue en 2001, (Guardia T. *et al.*, 2001), le quercétol et la rutine avaient été testés, ainsi qu'un citroflavonoïde, l'hespéridine, en comparaison avec une molécule anti-inflammatoire de référence, la phénylbutazone, chez le rat. Il était ressorti que la rutine était plus efficace que le quercétol, lui-même plus efficace que l'hespéridine. Chacune de ces molécules possédait une activité anti-inflammatoire supérieure à la phénylbutazone. Notons que les doses de flavonoïdes administrées quotidiennement étaient de 80mg/kg, ce qui correspondrait pour un être humain de 70kg à une quantité de 5600mg.

D'après la composition des EPP en flavonoïdes, détaillée dans ce manuscrit, il faudrait donc environ:

11 kg d'EPP pour obtenir 5600mg d'hespéridine,

56 kg d'EPP pour obtenir 5600mg de quercétol.

De plus dans l'expérience analysée, l'administration avait été réalisée par injection intra péritonéale. Nous pouvons imaginer que la quantité à ingérer, *per os*, afin d'obtenir une équivalence de concentration après injection devrait être considérablement plus importante.

5.3.3 Conclusion

Les usages des EPP indiqués par les laboratoires qui les commercialisent, dans l'application de leur éventuelle activité anti-inflammatoire, ne sont pas confirmés scientifiquement.

L'analyse pharmacologique des constituants qui les composent, nous informe que la vitamine C et les flavonoïdes possèdent incontestablement une activité anti-inflammatoire *in vitro*. *In vivo*, les flavonoïdes et la vitamine C, sont également

considérés comme des agents anti-inflammatoires intéressants. En revanche les quantités de substances susceptibles d'entraîner un effet à l'échelle humaine seraient démesurées et non applicables, principalement pour les flavonoïdes.

L'activité anti-inflammatoire des EPP est donc considérée comme probable, mais il serait nécessaire de procéder à d'autres investigations chez l'homme, de manière à évaluer objectivement les posologies nécessaires pour prétendre exercer une telle activité.

6 Conclusion

Même si les laboratoires commercialisant les EPP restent généralement vagues sur leurs propriétés, les sites de vente, blogs et autres forums ont tendance à en dresser un tableau panégyrique. Ainsi, à première vue, les EPP semblent être le « remède miracle ».

L'analyse bibliographique réalisée ici montre que sur les 5 principales propriétés qui leur sont accordées par les laboratoires et sites de vente, l'activité anti-inflammatoire est justifiée *in vitro*, mais semble difficilement applicable chez l'homme, tandis que trois autres sont démontrées par des publications scientifiques : le caractère immunostimulant, la capacité à être un antioxydant et l'effet protecteur gastrique. Cependant, nous pouvons nous interroger sur l'intérêt d'utiliser des EPP comme immunostimulants ou antioxydants, par rapport à d'autres compléments alimentaires enrichis en vitamine C ; son usage, seule, ne suffirait-il d'ailleurs pas à garantir ces activités ? A ce sujet, il semblerait que la vitamine C dispose d'une meilleure biodisponibilité lorsqu'elle est associée à des « extrait de *Citrus* », riches en flavonoïdes ; par rapport à son administration seule, (Vinson A. & Bose P., 1988).

Enfin la définition des EPP comme antibiotiques, antifongiques, antiseptiques et antiviraux e, car repose sur des publications ou expériences biaisées par la présence éventuelle de conservateurs ou sur l'absence d'investigations.

Avancer des propriétés pharmacologiques non prouvées et en déduire des indications correspond à pratiquer le charlatanisme. Or la lutte contre le charlatanisme, mentionnée à l'article R 4235-10 Code de Déontologie, est un des « devoirs généraux » des professionnels de santé que sont les pharmaciens.

Notons que cet argument du charlatanisme ne concerne pas les revendeurs non pharmaciens et que les compléments alimentaires, dont les EPP, peuvent être vendus en dehors du circuit pharmaceutique. Qu'ils soient assimilés à des « produits - charlatans » ou non, la question de leur innocuité se pose. Nous nous interrogerons donc sur les éventuels effets indésirables des EPP et principalement sur leur pouvoir inhibiteur enzymatique et les conséquences qu'engendrerait cette propriété.

Partie C : Les EPP présentent-ils un risque d'interaction ? Sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?

Comme nous le verrons dans la suite de ce manuscrit, le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur enzymatique de certains isoformes du cytochrome P450 et est ainsi impliqué dans un nombre non négligeable d'interactions médicamenteuses.

Les extraits de pépins de pamplemousse étant issus, en partie, de la pulpe de *Citrus paradisi*, nous nous demanderons si ce type d'activité peut également leur être attribué, ce qui pourrait avoir des répercussions sur la santé de leurs consommateurs.

Des pré-requis concernant la pharmacocinétique des médicaments et notamment leur métabolisation sont indispensables pour comprendre et analyser les mécanismes responsables des interactions médicamenteuses et plus particulièrement de l'inhibition enzymatique.

1 L'inhibition enzymatique

1.1 Rappels pharmacocinétiques

La pharmacocinétique appartient au large domaine de la pharmacologie. Elle peut être définie comme l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination.

De nombreuses voies d'administration existent. Par exemple, la voie orale, majoritaire, consiste à prendre un médicament par la bouche ; la voie cutanée consiste à appliquer le médicament directement sur la peau et la voie parentérale à administrer un médicament directement dans la circulation générale (par injection notamment). Après administration, le destin du médicament est d'exercer une action locale ou générale. L'action générale d'un médicament est conditionnée par son

passage dans la circulation générale, on parle alors d'usage interne, par opposition à l'usage externe réservé aux médicaments dont l'activité est exclusivement locale.

Dans notre cas nous nous focaliserons sur la pharmacocinétique des médicaments administrés par voie orale (*per os*) et à usage interne.

Nous verrons donc qu'une fois « avalé », le médicament libère son principe actif, passe dans la circulation générale, est distribué dans différents tissus de l'organisme, puis est enfin éliminé. L'ensemble de ces phases seront décrites successivement pour une facilité de compréhension, bien qu'elles puissent être concomitantes, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.1.1 Absorption

Le médicament administré *per os* va suivre le trajet du tube digestif, qui constitue une des plus grandes surfaces d'échange de l'organisme. Les médicaments passent la barrière digestive, principalement au niveau de l'intestin grêle, mais aussi au niveau de l'estomac afin d'atteindre la circulation générale. Les molécules traversent cette barrière selon différents mécanismes de diffusions et de transports. Le mode de « passage » dépend de la molécule elle-même (taille, poids moléculaire, charge, lipo/hydrophilie, valeur du pKa, *etc.*) et du milieu, notamment de son pH.

La glycoprotéine P (gp P), localisée dans les cellules endothéliales intestinales, est impliquée dans l'absorption des principes actifs, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.1.2 Distribution

Les médicaments ayant franchi la barrière intestinale sont pris en charge par la veine porte qui les conduit jusque dans le foie. Après un séjour au niveau hépatique, ils rejoignent la circulation générale via la veine hépatique, ou retournent vers le tube digestif via le canal cholédoque: c'est le cycle entéro-hépatique. Certaines molécules traversent donc plusieurs fois la barrière intestinale et séjournent plusieurs fois au niveau hépatique, leur métabolisation est alors d'autant plus importante.

Le sang est le véhicule des médicaments à travers tout l'organisme et permet de les acheminer jusqu'aux tissus cibles. Ils sont transportés sous deux formes : une forme libre, dissous dans le plasma et une forme liée, fixés aux protéines plasmatiques.

Notons que la fraction libre, dissoute dans le plasma, est nécessairement hydrosoluble et constitue la fraction diffusible vers les cellules cibles : c'est la forme active de la molécule. En revanche, la fraction liée, liposoluble, est non diffusible et inactive. A nouveau les caractéristiques physico-chimiques de la molécule conditionnent le ratio fraction libre/fraction liée ; les états « lié » ou « libre » d'une molécule sont réversibles et en équilibre l'un par rapport à l'autre. De même le passage de la fraction active du sang vers le tissu cible est réversible, et la concentration plasmatique de cette forme active conditionne son entrée dans le tissu cible ou sa sortie.

Notons également que l'affinité tissulaire, la vascularisation et le volume tissulaire sont autant de facteurs dont dépend la quantité de médicament présente dans les différents tissus de l'organisme. Enfin, une molécule pénètre dans de nombreux tissus de l'organisme, sans y exercer nécessairement son activité. Ces tissus, qui ne font que stockés la molécule, sont des « lieux de réserve », (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.1.3 Métabolisation

Pour commencer, il est important de comprendre que la métabolisation d'un médicament est une étape clé dans son élimination. Ces deux étapes seront cependant décrites séparément, pour plus de clarté.

La métabolisation est la transformation de la molécule initiale, ou substrat, en une ou plusieurs autre(s) molécule(s) appelée(s) métabolite(s). Notons que tous les médicaments ne sont pas forcément métabolisés, et que le cas échéant cette transformation peut être partielle ou totale, selon la substance. Certaines peuvent subir plusieurs métabolisations successives. Ces transformations sont classées en deux types de réactions : des réactions de types I et des réactions de types II. Les réactions de types I sont essentiellement des réactions d'oxydation, de réduction,

d'hydrolyse et de décarboxylation, tandis que les réactions de types II sont des réactions de conjugaison.

Le processus de métabolisation peut donner lieu à la formation d'une molécule plus active, on parle de métabolisation activatrice, ou au contraire produire une molécule moins active, on parle alors de métabolisation inactivatrice.

La métabolisation a essentiellement lieu aux niveaux hépatique et intestinal. Elle est sous le contrôle de nombreux systèmes enzymatiques, et dépend notamment du cytochrome P450, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.1.4 Elimination

Le sort ultime d'un médicament est d'être éliminé de l'organisme. La forme initiale ainsi que l'ensemble des éventuels métabolites sont éliminés. Chacun d'entre eux est éliminé individuellement par un ou plusieurs émonctoire(s), selon ces caractéristiques physico-chimiques.

Les émonctoires principaux sont :

- le rein, via les urines, pour les substances hydrosolubles,
- le foie, via la bile, pour les molécules amphiphiles possédant un PM > 300,
- les poumons, via l'air expiré, pour les molécules volatiles,
- les glandes mammaires, via le lait, pour les acides faibles de PM < 200.

Les glandes salivaires, sudoripares, lacrymales, bronchiques, génitales, les phanères, l'estomac et le gros intestin sont des émonctoires plus confidentiels.

La rapidité d'élimination d'un médicament est caractérisée par un indice, la demi-vie plasmatique d'élimination ou $t_{1/2}$. Ce $t_{1/2}$ est défini comme le « temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié ». Cette valeur est uniquement dépendante de la valeur de la « constante d'élimination » de la molécule, qui est une constante qui lui est propre. En aucun cas la dose administrée peut faire varier le $t_{1/2}$. Ainsi, on considère que le médicament n'est plus présent dans le plasma lorsque que le temps écoulé depuis son administration atteint 5 fois la valeur du $t_{1/2}$, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.2 Un équipement performant : le cytochrome P 450 et la glycoprotéine P

1.2.1 Le cytochrome P450

1.2.1.1 Sa structure

Les cytochromes sont des hémoprotéines localisés dans le réticulum endoplasmique et plus précisément dans les microsomes des hépatocytes et entérocytes essentiellement.

La structure centrale du cytochrome est donc une structure « hème ».

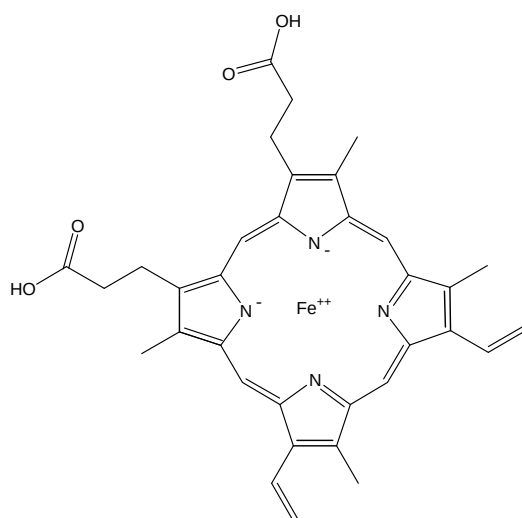


Figure 19. Représentation de l'hème.

A la différence de la structure ci-dessus le cytochrome P450 possède une valence supplémentaire sur l'atome de Fer, rendue possible par la présence d'un atome de Fer III, Fe³⁺, (Dangoumau J. et al., 2006).

1.2.1.2 Son activité

Le cytochrome P450 également appelé mono-oxygénase est une enzyme responsable de l'oxydation des médicaments, réaction de transformation de type I. Rappelons que la réaction d'oxydation libère un (des) électron(s), tandis que la réaction de réduction en consomme(nt) ; c'est pourquoi les deux sont liées et dépendantes l'une de l'autre.

Dans le mécanisme d'oxydation des médicaments, le couple NADPH/NADP⁺ fournit un électron à la CYP réductase (nommée flavoprotéine sur le schéma suivant) qui le transmet au complexe CYP-médicament. En présence d'O₂, le médicament est oxydé et une molécule d'eau est formée.

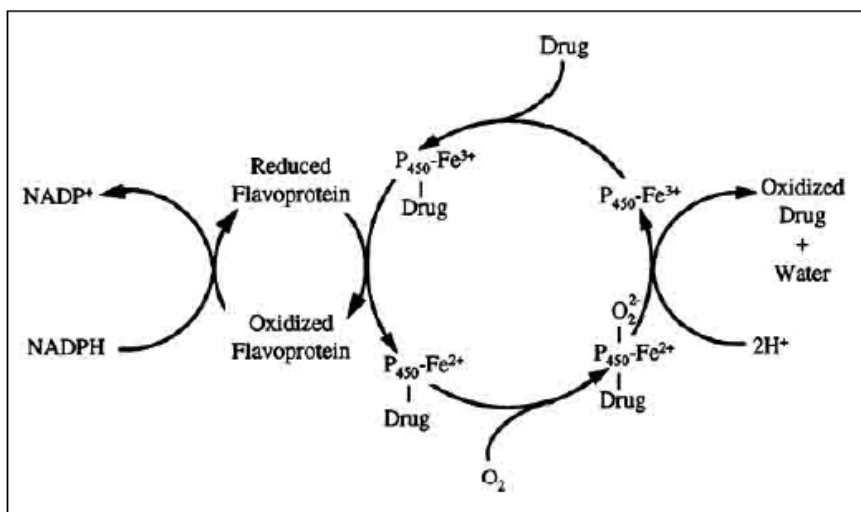


Figure 20. Schéma représentant l'oxydation d'un médicament par un cytochrome P450, d'après Kalra B.S., 2007

1.2.1.3 Ses différents isoformes

Il existe plusieurs variantes du cytochrome P 450, appelées isoformes ou isoenzymes. Les cytochromes P 450 sont une « super famille » au sein de laquelle on retrouve successivement plusieurs familles, sous familles, isoformes. Cette super famille est le résultat de l'expression d'un gène possédant plusieurs allèles codant

chacun pour un isoforme particulier. Du point de vue de la nomenclature, la super famille cytochrome est dénommée CYP, puis suit une combinaison de « un chiffre - une lettre - un chiffre », caractérisant respectivement « la famille - la sous famille - l'isoforme ». Ainsi dans l'organisme, on dénombre de nombreux isoformes du cytochrome P 450, dont le CYP 3A4, considéré comme l'isoforme principale, le CYP 1A2, le CYP 2C9, le CYP 2C19 (quelquefois confondu avec le 2C9), le CYP 2D6 et le CYP 2E1.

L'expression de ces enzymes étant sous contrôle génétique, le matériel enzymatique d'un individu lui est propre. Ainsi des variabilités interindividuelles peuvent exister en matière de métabolisation des médicaments, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.2.2 La glycoprotéine P

La glycoprotéine P ou gp P est une protéine présente dans de nombreuses cellules de notre organismes :

- les cellules endothéliales intestinales,
- les hépatocytes,
- les cellules glomérulaires rénales,
- certaines cellules placentaires,
- certaines cellules endothéliales cérébrales, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

La glycoprotéine P est une " pompe ATP-dépendante " de la famille des ABC protéines (ATP Binding Cassette), (Robert J., 2011). Physiologiquement elle joue le rôle de transporteur et permet de faire passer une molécule de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Ainsi, au niveau de l'intestin, elle rejette la molécule vers la lumière et limite son passage à travers la barrière intestinale, donc son absorption. Au niveau hépatique, elle rejette la molécule vers le canalicule biliaire entraînant ainsi une augmentation de son élimination.

De même que pour les cytochromes, l'expression de la gp P est sous contrôle génétique et donc variable d'un individu à un autre, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

Cette protéine est en réalité peu exploitée en pharmacocinétique. Elle est surtout connue pour provoquer une résistance à certains traitements anticancéreux. En effet, cette protéine est surexprimée à la surface de certaines cellules tumorales, dans le but de les protéger vis à vis de l' « agression extérieure » que représente la chimiothérapie. Ainsi présente, elle expulse le médicament en dehors de la cellule cible, provoquant une diminution de l'action du traitement. Ce mécanisme est à l'origine du phénomène de MDR : Multi-Resistance Drug, (Dangoumau J. *et al.*, 2006).

1.3 L'inhibition enzymatique : une interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique

1.3.1 Qu'est ce qu'une interaction médicamenteuse?

L'administration de deux médicaments peut parfois entraîner une modification de leurs effets thérapeutiques ou indésirables : c'est une interaction médicamenteuse (IM)

Une interaction médicamenteuse se traduit donc par des modifications des concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre voire des deux médicaments, responsables d'effets cliniquement observables, (Levêque D., 2010).

L'AFSSaPS indique en effet que "pour être retenue, une interaction médicamenteuse doit avoir une traduction clinique significative".

Les IM peuvent être d'origine, (Levêque D., 2010) :

- pharmacodynamique : l'activité du médicament est modifiée par un autre médicament dont le mécanisme d'action est le même ou antagoniste,
- pharmacocinétique : l'activité du médicament est modifiée par un autre médicament qui influe sur la cinétique du médicament (absorption, distribution, métabolisation, élimination).

Les IM sont classées par l'AFSSaPS, (AFSSaPS, 2011b), selon la gravité des effets qu'elles engendrent.

Une interaction est alors qualifiée comme une :

- contre-indication : elle ne doit pas être transgressée, car elle présente un risque vital ou de séquelles pour le patient.
- association déconseillée : elle doit être évitée autant que possible. L'analyse du cas dans lequel se présente cette interaction doit être réalisée en considérant le rapport bénéfice/risque pour un patient en particulier. Une surveillance étroite et l'éducation du patient sont de rigueur.
- précaution d'emploi : les effets engendrés par ce type d'interaction peuvent être limités sous conditions de surveillance du et/ou par le patient et du respect de certaines consignes. Les IM entraînant une précaution d'emploi sont les plus fréquemment rencontrées.
- association à prendre en compte : les effets survenant suite à de type d'interaction sont une majoration des effets indésirables dont l'intensité est variable d'un patient à l'autre.

Une inhibition enzymatique peut être à l'origine de nombreuses IM.

1.3.2 Mécanismes de l'inhibition enzymatique et conséquences

Nous avons précédemment détaillé les mécanismes impliqués dans l'activité des CYP et de la gp P. Nous nous intéresserons désormais aux mécanismes responsables de l'inhibition de ces activités.

1.3.2.1 Inhibition des cytochromes P450

1.3.2.1.1 Inhibiteur d'un CYP et conséquences

Un médicament inhibiteur des CYP est une substance diminuant l'activité d'un ou plusieurs isoformes des CYP. En présence d'une telle substance, les médicaments

métabolisés par cette(s) enzyme(s), voient leurs concentrations plasmatiques augmenter tandis que les concentrations de leurs métabolites diminuent.

L'inhibition enzymatique peut donc être responsable d'une augmentation de l'activité du médicament, et donc des ses effets indésirables, si la molécule active est la molécule "d'origine". Mais elle peut également entraîner une diminution de son activité, si la molécule active est l'un de ses métabolites.

Remarquons, qu'un inhibiteur enzymatique n'est pas nécessairement métabolisé par l'(les) CYP(s) qu'il inhibe, et inversement, un médicament métabolisé par un isoforme particulier ne possède pas forcément une activité inhibitrice vis à vis de ce dernier.

D'un point de vue mécanistique, deux cas de figures existent : les inhibitions réversibles et les inhibitions non réversibles. Dans ces deux cas, elles résultent d'une liaison de l'inhibiteur sur le site de fixation du substrat, (Levêque D., 2010).

1.3.2.1.1.1 Inhibition réversible

Dans ce cas, l'inhibiteur se fixe de manière réversible au cytochrome qu'il inhibe. Il y a alors équilibre entre les complexes "inhibiteur-CYP" et "substrat-CYP", selon les concentrations de chacun et l'affinité de l'inhibiteur et du substrat pour l'enzyme. La durée de l'inhibition est conditionnée par la cinétique d'élimination de l'inhibiteur et son $t_{1/2}$. Plus les concentrations de l'inhibiteur diminuent plus le CYP est libre d'engager des liaisons avec le substrat, (Levêque D., 2010).

1.3.2.1.1.2 Inhibition irréversible

A ce niveau, l'inhibition est due à une liaison covalente, donc irréversible, entre l'inhibiteur et le CYP, au détriment d'une liaison avec le substrat. Généralement l'inhibiteur responsable d'une telle inhibition est un des métabolites issu de la métabolisation d'un médicament, (Fontana E., 2005).

Les deux complexes "inhibiteur-CYP" et "substrat-CYP" sont également en équilibre selon leur affinité pour l'enzyme et leurs concentrations respectives. L'inhibition est cependant plus longue puisque la métabolisation du substrat est soumise à la

synthèse de nouvelles enzymes, (Levêque D., 2010). On parle « d'inhibition suicide », (Fontana E., 2005).

Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs réversibles, tandis que l'érythromycine, le diltiazem et le ritonavir sont des inhibiteurs irréversibles, (Levêque D., 2010).

1.3.2.2 Inhibition de la glycoprotéine P

1.3.2.2.1 Inhibiteur de la gp P et conséquences

Un médicament inhibiteur de la gp P, va entraîner une diminution de sa fonction de transporteur.

Au niveau intestinal, les molécules seront moins expulsées vers la lumière intestinale. Il en résulte une augmentation de leur absorption et donc de leur concentration plasmatique.

De la même façon, au niveau hépatocytaire les molécules sont moins rejetées vers le canalicule biliaire, ce qui se traduit par une diminution de leur élimination et donc une augmentation de leur concentration plasmatique, (Levêque D., 2010).

1.3.2.2.2 Inhibition compétitive

L'inhibition de la glycoprotéine P est principalement une inhibition compétitive. Selon l'inhibiteur les mécanismes sont différents. Elle peut résulter d'une liaison directement avec le site de liaison du substrat, ou d'une liaison avec le site de fixation de l'ATP, ou d'un blocage de l'hydrolyse de l'ATP.

Dans ces deux derniers cas, l'inhibiteur bloque le fonctionnement de l'enzyme en interférant avec les éléments nécessaires à son activité, (Levêque D., 2010).

1.3.3 Facteurs influençant le risque de survenue d'une interaction.

Nous avons déjà évoqué le fait que l'expression des CYP et de la gp P est sous contrôle génétique et peut donc varier d'un individu à l'autre, entraînant ainsi une variabilité interindividuelle au regard de la susceptibilité de survenue des interactions médicamenteuses. Mais d'autres facteurs conditionnent également ce risque.

Le risque d'interaction est d'autant plus important qu'une enzyme définie est exclusivement ou principalement impliquée dans le métabolisme d'un médicament. Un médicament métabolisé à 80% par un cytochrome hépatique sera plus à risque d'interaction qu'un médicament éliminé majoritairement par voie rénale.

De plus, certains médicaments sont métabolisés par une seule isoenzyme, comme la ciprofloxacine, métabolisée par le CYP 1A2. Au contraire, le ritonavir est métabolisé par les CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 2B6 et gp P. Le risque d'interaction n'est pas tant proportionnel au nombre de ces enzymes qu'à leur qualité. En gardant cet exemple, la ciprofloxacine métabolisée par un CYP impliqué dans peu de réactions de métabolisation, est moins à risque d'interaction que le ritonavir qui est métabolisé par le CYP 3A4 impliqué dans plus de 50% des réactions de métabolisation. De fait, plus une enzyme est engagée dans de nombreux processus de métabolisation, plus les médicaments métabolisés par cette enzyme sont à risque d'interaction, (Levêque D., 2010).

2 Le jus pamplemousse est un inhibiteur enzymatique

Le jus de pamplemousse, c'est-à-dire le jus de pomelo puisqu'il s'agit du jus de *Citrus paradisi*, (Fuhr U., 1998), est connu pour être un inhibiteur, parfois qualifié de puissant, du cytochrome P450 3A4, (Kesawa Y. *et al.*, 2011) (Diaconu C.H. *et al.*, 2011), (Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance Genève, 2011). Il est également considéré par certains ouvrages, (Dorosz P., 2010), comme un inhibiteur du CYP 1A2 et de la glycoprotéine P.

2.1 Un peu d'histoire

C'est en 1989 que l'interaction du jus de pamplemousse avec un médicament fut pour la première fois envisagée, (Bailey D.G. *et al.*, 1989). Une fois encore, la sérendipité fut à l'origine de cette découverte. Bailey et son équipe, (Bailey D.G. *et al.*, 1989), voulant étudier et analyser les interactions entre la félodipine (inhibiteur calcique) et l'alcool, avaient utilisé le jus de pamplemousse comme « masqueur de goût » de l'alcool. La présence exclusive de jus de pamplemousse dans le réfrigérateur aurait conditionnée ce choix. Lors de cette étude, il avait été remarqué une diminution de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence des hypotensions orthostatiques chez les patients traités par félodipine+alcool (+jus de pamplemousse) par rapport à ceux traités par félodipine seule. Ceci pouvait traduire une augmentation de l'activité de la félodipine, classée comme anti-angoreux et anti-hypertenseur dans le dictionnaire Vidal, (Vidal L., 2011). Il avait également été observé que les informations pharmacocinétiques tirées de ces expériences ne correspondaient pas à celles déjà décrites aux mêmes doses d'utilisation de la félodipine. D'éventuelles erreurs d'administration dans les doses ou les produits avaient été évoquées, mais finalement écartées, (Bailey D.G. *et al.*, 1998). Face à cette observation Bailey conclut, en 1989, (Bailey D.G. *et al.*, 1989), que « des concentrations plasmatiques de félodipine exceptionnellement supérieures à celles

attendues pouvaient être expliquées par une interaction pharmacocinétique avec le véhicule utilisé, le jus de pamplemousse ».

Effectivement les concentrations plasmatiques de félodipine étaient 2 à 3 fois plus élevées avec du jus de pamplemousse plutôt qu'avec de l'eau. Le jus d'orange, en revanche, n'entraînait aucune modification du profil pharmacocinétique, (Bailey D.G. *et al.*, 1998).

2.2 Comment ?

2.2.1 Par quel mécanisme ?

En 1998, Bailey et son équipe, (Bailey D.G. *et al.*, 1998), avait montré que le jus de pamplemousse diminuait le métabolisme de la félodipine par un mécanisme de down-regulation de l'expression du cytochrome P450 3A4 au niveau des entérocytes de l'intestin grêle. La diminution du métabolisme de la félodipine induisait une diminution de sa dégradation et donc une augmentation de sa fraction libre de sa concentration sérique, d'où un accroissement de son activité anti-hypertensive.

Cette thèse, d'une inhibition par down regulation sélective du jus de pamplemousse sur les cytochromes P 450 3A4 intestinaux fut reprise par Uwe Fuhr, la même année, (Fuhr U., 1998). Il indiquait que l'ensemble des médicaments affecté par la prise de jus de pamplemousse avait la particularité d'être métabolisé par les CYP 3A4 intestinaux, lors de la phase I de biotransformation. Il avait été observé, pour ces médicaments, une augmentation de leur concentration plasmatique sans modification de leur demi-vie. Ceci aurait indiqué que le jus de pamplemousse inhibait leur métabolisation intestinale, sans interférer sur la métabolisation hépatique. Fuhr avait alors confirmé cette information par le fait que la biodisponibilité de médicaments administrés par IV n'était pas affectée par la prise de jus de pamplemousse, à la différence de la biodisponibilité de ces mêmes médicaments après une administration orale. Enfin, il avait indiqué, que l'administration de jus de pamplemousse diminuait de 62% la quantité des CYP 3A4 intestinaux, sans modifier l'activité de ces mêmes cytochromes au niveau hépatique.

Levêque, (Levêque D. *et al.*, 2001), quand à lui, avait expliqué l'action du jus de pamplemousse par une « inhibition suicide » du jus de pamplemousse vis-à-vis du CYP 3A4, entraînant sa destruction.

Ces trois auteurs avaient également remarqué une notion de variation interindividuelle dans l'action du jus de pamplemousse, selon l'expression « de base » du CYP 3A4 : plus un individu possédait une quantité importante de CYP 3A4, plus le jus de pamplemousse pouvait y exercer son activité, (Bailey D.G. *et al.*, 1998) (Fuhr U., 1998) (Levêque D. *et al.*, 2001)

L'activité inhibitrice du jus de pamplemousse vis à vis du CYP 3A4 hépatique, avait cependant été démontrée, *in vitro*, (Kim H *et al.*, 2006). La capacité d'hydroxylation du midazolam par le CYP 3A4 avait été mesurée, sur des microsomes hépatiques en présence de plusieurs jus de fruits. Il était apparu que le jus de pamplemousse (*Citrus paradisi*) possédait le plus grand pouvoir inhibiteur devant les jus de mûre (*Morus nigra*), raisin (*Vitis coignetiae*), de grenade (*Punica granatum*) et de *Rubus coreanus*. En revanche les jus de tomate (*Lycopersicum esculentum*), soja (*Glycine max*), carotte (*Daucus carota*), mandarine (*Citrus unshiu* Marcovitch), abricot (*Prunus mume*) et orange (*Citrus sinensis*) s'étaient révélés exempts de ce type d'activité.

2.2.2 Quelle dose ?

Il semblerait qu'un seul verre de jus de pamplemousse suffise à diminuer la métabolisation de la félodipine, (Bailey D.G. *et al.*, 1998).

L'effet serait maximal lors d'une absorption concomitante ou proche (dans l'heure suivante) de l'administration du médicament, (Fuhr U., 1998).

2.2.3 Quels composés incriminés ?

Pour Fuhr, (Fuhr U., 1998), bien que la naringénine et le quercétol fussent de potentiels inhibiteurs du CYP 3A4, ils n'étaient pas les principaux responsables de cette activité. En effet le jus de pamplemousse privé de naringénine possédait encore une activité inhibitrice. Pour cet auteur, la 6',7'-dihydrobergamotone aurait été le constituant porteur cette activité.

Une étude, menée sur des microsomes hépatiques humains, par des scientifiques de l'Université d'Otago en Nouvelle-Zélande, (Ho P.C. & Salville D.J., 2001), avait confirmé que certains flavonoïdes, dont le quercétol, la naringénine et le kaempférol possédaient une activité inhibitrice du CYP3A4. Il avait également été démontré que les furanocoumarines, dont le bergaptène, la bergamotone (BG) et la 6',7'-dihydrobergamotone (6',7'-DBG) inhibaient le CYP3A4, et ce jusqu' à 6 fois plus que la naringénine.

Notons tout de même que ces expériences avaient été réalisées *in vitro*, leurs résultats ne pouvaient donc que préjuger d'une telle activité *in vivo*, ce qu'indiquait l'auteur en conclusion. De plus l'action du jus de pamplemousse intervenait au niveau des cytochromes des entérocytes, et non des hépatocytes.

L'équipe de Paine, (Paine M.F. *et al.*, 2005), avait quand à elle, réalisé des expériences sur ces entérocytes. Les caractéristiques de l'inhibition du CYP 3A4 par la BG et 6',7'-DBG avaient alors été comparées. Il avait semblé que la 6',7'-DBG pénétrait plus rapidement au sein de l'entérocyte par rapport à la BG. De plus la 6'-7'-DBG aurait inhibé quasi instantanément le CYP 3A4, au contraire de la BG qui aurait agi avec un délai plus long. Au final le caractère inhibiteur du CYP3A4 était du à la primo action de la DBG et pérennisé par l'action plus lente de la BG.

De leur côté Zou *et al.*, (Zou L. *et al.*, 2002), avaient testé l'activité inhibitrice enzymatique de plusieurs composés issus de « sources naturelles », parmi lesquels des constituants du jus de pamplemousse : la bergamotone, la 6',7'-dihydrobergamotone et la naringénine. Ces tests, *in vitro*, réalisés sur des cytochromes recombinants humains, furent plus larges que ceux précédemment décrits, puisqu'il s'agissait d'étudier l'impact de ces composés sur 5 isoformes du CYP350 : CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Il avait été conclu que :

- la bergamotine était un puissant inhibiteur de l'ensemble de ces isoformes,
- la 6',7'-dihydrobergamotine était un inhibiteur puissant de tous les isoformes excepté du CYP 1A2, dont il était un inhibiteur modéré,
- la naringénine était un inhibiteur puissant des CYP 2C9 et 2C19 et modéré du CYP 3A4.
- La bergamotine, la 6',7'-dihydrobergamotine et la naringénine étaient des inhibiteurs du CYP 3A4, dans cet ordre décroissant de puissance.

Ainsi, les furanocoumarines étaient considérées comme des inhibiteurs enzymatiques plus puissants que la naringénine, surtout vis à vis de l'isoforme 3A4.

A l'image de Fuhr, (Fuhr U., 1998) nous concluons que bien que l'activité inhibitrice enzymatique du jus de pamplemousse ait été expérimentalement démontrée *in vivo*, l'implication d'un composé particulier est difficile à affirmer. En effet, les différentes études *in vitro*, indiquent que les furanocoumarines, notamment la bergamotine et la 6',7'- dihydrobergamotine, seraient les principaux responsables de cette activité. D'un autre coté, la naringénine est également au centre de cette discussion, mais elle semblerait n'avoir qu'une implication mineure.

Une fois de plus, ces résultats *in vitro* devraient être confirmés *in vivo*.

2.3 Quels sont les médicaments concernés ?

2.3.1 Généralités

Cette interaction concerne la félodipine, mais également l'ensemble des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, c'est à dire 60 % des médicaments administrés par voie orale, (Flanagan D., 2005).

Si nous nous référons au dictionnaire Dorosz, (Dorosz P., 2010), les substrats du CYP3A4 sont nombreux :

analgésiques : fentanyl, buprénorphine, codéine, méthadone, tramadol,
antialdostérones,
antiarythmiques : amiodarone, quinidine,
antiasthmatiques : salmétérol, montelukast,
anticancéreux : cyclophosphamides, doxorubicine, etoposide, imatinib, tamoxifène,
taxoïdes, vinca-alcaloïdes,
antidépresseurs : amitriptiline, mirtazapine, sertraline,
antidiabétiques : glitazones, répaglinide,
antiémétisants : aprépitant, cisapride, dompéridone,
antihistaminiques : loratadine, mizolastine, astémizole,
antimigraigneux : ergotamine, triptans,
antiviraux : antiprotéases, efavirenz, nevirapine,
anxiolytiques : benzodiazépines, buspirone,
hormones : éthinyl estradiol, hydrocortisone, progestatifs, testostérone,
hypnotiques : benzodiazépines, zolpidem,
immunosupresseurs : ciclosporine, sirolimus, tacrolimus,
inhibiteurs calciques : dihydropyridines, vérapamil, diltiazem,
inhibiteurs de la PDE5 : sildenafil, tadalafil, vardenafil,
macrolides,
neuroleptiques : aripiprazole, halopéridol, clozapine, pimozide,
sartans : losartan,
statines sauf la pravastatine,
autres : carbamazépine, coxibs, corticoïdes, digoxine, finastéride, phénytoïne,
quinine, rétinoïdes, terbinafine, warfarine.

Comme il a déjà été évoqué, l'action inhibitrice enzymatique du jus de pamplemousse est étendue au CYP 1A2 et à la glycoprotéine P. Ceci induit une interaction du jus de pamplemousse avec les médicaments métabolisés par ces structures, soit un grand nombre des médicaments cités ci-dessus ainsi que la caféine, la théophylline, le naproxène, le propranolol, le ropinirole, la

dexaméthasone, la dompéridone, la fexofénadine, l'ivermectine et le lopéramide, (Dorosz P., 2010).

En réalité les médicaments sensibles à cette inhibition sont moins nombreux, car l'impact clinique de cet effet est d'autant plus important que, (Neuman M., 2002) :

- la biodisponibilité orale du médicament est initialement faible. En prenant l'exemple des antihypertenseurs, l'effet du jus de pamplemousse est maximal sur la félodipine, la nitrendipine et la nimodipine, dont la biodisponibilité orale est inférieure à 30%; tandis qu'il est nul pour l'amlodipine, biodisponible à plus de 80% après une administration orale.
- le médicament est fortement et exclusivement métabolisé et exclusivement par le CYP 3A4,
- sa marge thérapeutique est étroite,
- les conséquences engendrées sont préjudiciables pour l'individu d'un point de vue de la toxicité et/ou de l'efficacité du traitement. L'astemizole, le midazolam, et les statines voient leur toxicité augmentée à cause du jus de pamplemousse. Au contraire, il est responsable d'une diminution de l'efficacité des traitements par digoxine ou vinblastine.

L'AFSSaPS restreint encore un peu plus la liste en ne notifiant qu'onze médicaments à risque, dans sa mise à jour des Interactions Médicamenteuses dans un Thésaurus paru en Septembre 2011, (AFSSaPS, 2011c). Elle y précise la liste des médicaments dont la biodisponibilité peut être altérée en cas d'ingestion de jus de pamplemousse et qualifie le niveau de cette interaction.

La prise de jus de pamplemousse est alors :

- déconseillée avec l'aliskiren, par risque de diminution de l'activité de cet anti-hypertenseur ;
- à prendre en compte avec la lercanidipine, du fait d'un risque de majoration de la survenue d'œdèmes par augmentation des concentrations sanguines de lercanidipine ;
- à prendre en compte avec le vérapamil par risque de survenue d'effets indésirables par diminution du métabolisme du vérapamil.
- déconseillée avec l'ivabradine, par risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine et de majoration de ses effets indésirables

- à prendre en compte avec l'atorvastatine, par risque d'augmentation des concentrations sérique d'atorvastatine et donc de survenue de rhabdomyolyse ;
- déconseillée avec la simvastatine, par risque d'augmentation des concentrations sérique de simvastatine et donc de survenue de rhabdomyolyse ;
- à prendre en compte avec la buspirone, par risque de majoration des concentrations sériques et augmentation des effets indésirables de la buspirone ;
- déconseillée avec la carbamazépine, par risque d'augmentation des effets indésirables ;
- déconseillée avec le cisapride, à cause du risque de torsade de pointe qui pourrait être engendré par une augmentation de la biodisponibilité du cisapride ;
- déconseillée avec l'halofantrine, à cause du risque de torsade de pointe en cas de diminution du métabolisme de l'halofantrine ;
- déconseillée avec certains immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus), par risque d'augmentation de leur biodisponibilité et par conséquent de leurs effets indésirables ;

2.3.2 Cas des immunosuppresseurs

Cette interaction est particulièrement redoutée avec les immunosuppresseurs administrés par voie orale, car elle entraîne une augmentation sérique de leur concentration et donc une augmentation des effets secondaires potentiellement graves, (Megarbane B. & Kontar L., 2006).

Même bien informé, il faut rester extrêmement vigilant. L'exemple d'un médecin, victime d'un sévère surdosage en tacrolimus, en est la preuve. Traité par cette molécule suite à une transplantation hépatique, il avait consommé une confiture d'agrumes maison contenant du pamplemousse pour moitié, (Charpiat B. *et al.*, 2008).

Parfois, le jus de pamplemousse est utilisé sciemment avec l'un de ces immunosuppresseurs, la ciclosporine, de manière à en diminuer la posologie et donc sa néphrotoxicité, (Neuman M., 2002). Cela est initialisé en milieu hospitalier et est conditionnée par une surveillance rigoureuse de la ciclosporinémie.

2.3.3 Cas des AVK

Le Dorozs, (Dorozs P, 2010), spécifie une interaction avec un seul AVK, la warfarine. Or Les Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, (Desmard M. *et al*, 2009), ont rapporté un cas de surdosage grave en fluindione (Previscan), entraînant un épisode hémorragique sévère, suite à l'absorption concomitante de jus de pamplemousse. Une femme de 48 ans, traitée par acébutolol, flécaïnide et fluindione depuis 1 an, avait été admise aux urgences en choc hémorragique et présentait à ce moment là un INR à 11. Depuis l'instauration du traitement par AVK, ses INR étaient stables, en témoignait le dernier réalisé atteignant 2,6. La patiente assurait n'avoir pas modifié ces habitudes alimentaires, hormis l'ingestion exceptionnelle de 3 litres de jus de pamplemousse 48h auparavant. L'équipe soignante, l'ayant prise en charge et tirée d'affaire, s'était interrogée sur cette éventuelle interaction. Elle mit en évidence l'action du jus de pamplemousse sur les cytochromes hépatiques, puisque la métabolisation de la fluindione se déroulait exclusivement à ce niveau. Parallèlement, l'importante quantité de jus ingéré mit en exergue le faible risque que cette interaction se reproduise.

Au vu de la gravité de ce cas et malgré l'absence d'explication mécanistique, l'interaction jus de pamplemousse – fluindione avait été confirmée.

3 Et les Extraits de Pépins de Pamplemousse ?

Au vu des informations récoltées sur le jus de pamplemousse il est naturel de s'interroger sur l'existence d'une éventuelle activité inhibitrice enzymatique des EPP. Nous essayerons de répondre à cette question, et d'expliquer quels pourraient être les composés responsables de cette propriété.

3.1 Les EPP sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?

3.1.1 Cas rapporté

Un seul cas –double- d'interaction entre un traitement anticoagulant oral par warfarine et la prise d'un EPP a été spontanément rapporté à la pharmacovigilance suédoise, (Brandin H. *et al.*, 2007a). Il s'agissait d'un couple, dont la femme âgée de 54 ans était traitée depuis 4 ans par warfarine et dont le mari, âgé de 58 ans, était traité depuis 18 ans. Leurs INR, contrôlés régulièrement, étaient stables. Alors qu'ils se sentaient affaiblis et craignaient une « affection hivernale », ils décidèrent de s'automédiquer avec un EPP de marque italienne (Estratto Di Semillas di Pompelmo du laboratoire Lakshmi, Italie). Ils prirent chacun quelques gouttes de cet EPP pendant trois jours puis stoppèrent ce traitement. Trois jours après l'arrêt, la femme remarqua qu'elle avait un hématome et alla donc vérifier son INR, qui s'avéra largement déséquilibré avec une valeur de 7,9. Son mari, ne souffrant d'aucun symptôme, fit également contrôler son INR, qui avait alors atteint une valeur de 5,1. Finalement tout rentra dans l'ordre, sans dommages sévères pour ces deux patients, après arrêt temporaire de la warfarine.

Étant donnée la chronologie des événements et la concomitance de cet épisode avec la prise de l'EPP, il a été conclu par la pharmacovigilance suédoise, que ce dernier était responsable de ce surdosage. Notons que la warfarine est métabolisée majoritairement par le CYP 2C9 en un métabolite inactif. Une diminution de sa métabolisation a donc pour conséquence logique une élévation de la concentration

plasmatique de warfarine qui se traduit par une augmentation de son action anticoagulante, caractérisée par une augmentation des valeurs de l'INR et l'apparition d'hématomes. Le mécanisme invoqué a alors été une activité inhibitrice de l'Extrait de Pépins de Pamplemousse vis à vis de ce cytochrome, tel le jus issu du même fruit, entraînant une augmentation des concentrations sériques de warfarine, responsables des élévations des valeurs de l'INR et de la survenue de l'épisode hémorragique localisé.

3.1.2 Etudes *in vitro*

Le cas, présenté ci-dessus, a convaincu Brandin et son équipe de réaliser des tests *in vitro*, (Brandin H. *et al.*, 2007a), pour élucider l'impact de trois EPP du commerce sur le CYP 2C9. L'EPP italien incriminé dans le surdosage à la warfarine faisait partie de cet échantillonnage, de même que le Citroseed® (Laboratoire Cintamani, Suède), et le Citricidal ® 100% (Laboratoire Sanitas, Allemagne). L'expérience avait conclu que ces 3 EPP possédaient une activité inhibitrice enzymatique du CYP 2C9 *in vitro*.

Un article paru dans *Phytotherapy Research* en 2007, (Brandin H. *et al.*, 2007b), avait présenté l'effet de certains compléments alimentaire issus de plantes, dont le Citroseed® suédois, sur l'induction des CYP 1A2 et 3A4. Il y avait été conclu que parmi les 17 produits qui s'étaient révélés positifs aux testes réalisés, sur les 31 testés, le Citroseed® n'en faisait pas partie ; il ne pouvait donc pas être considéré comme un inducteur enzymatique des CYP 1A2 et 3A4.

3.1.3 Recommandations

Ni l'AFSSaPS, ni l'ANSE, ni l'HAS ne donnent de recommandations quand à la sécurité d'emploi des Extraits de Papins de Pamplemousse, par rapport à leur éventuel rôle dans la modification du métabolisme de certains médicaments.

En revanche, les Actualités Pharmaceutiques intègrent l'Extrait de Pépins de Pamplemousse dans la catégorie d'inhibiteur enzymatique, (Cuic-Marinier F., 2011), au même titre que le jus de pamplemousse. Leurs auteurs indiquent donc que « le jus de pamplemousse ainsi que l'extrait de pépins de pamplemousse, inhibiteurs de l'enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, sont fortement déconseillés lors de la prise de Tahor® ».

3.1.4 Conclusion

Ainsi, si l'activité inhibitrice enzymatique des EPP n'a pas été scientifiquement prouvée, bien que la littérature rapporte un cas de surdosage en warfarine suite à la consommation d'EPP, une étude *in vitro* a démontré l'activité inhibitrice de certains EPP sur le CYP 2C9. Néanmoins aucune ne semble avoir investigué leur action sur l'isoforme 3A4. Les instances de référence en matière d'interactions médicamenteuses et de compléments alimentaires ne donnent aucune recommandation vis à vis de ces produits.

3.2 Les constituants des EPP sont-ils inhibiteurs enzymatiques ?

Nous avons déjà étudié la composition des EPP et avons considéré qu'ils sont constitués principalement de vitamine C et de flavonoïdes et que certains pourraient être contaminés par des conservateurs.

La vitamine C n'a jamais été impliquée dans une interaction en rapport avec la métabolisation enzymatique, c'est pourquoi nous ne nous développerons pas ce sujet. En revanche, les flavonoïdes, déjà présentés comme inhibiteurs enzymatiques *in vitro* au chapitre 2.2.3., et les conservateurs pourraient jouer un rôle non négligeable de ce processus d'inhibition enzymatique ; nous tenterons donc d'éclaircir ce point.

3.2.1 Les flavonoïdes

Comme déjà évoqué dans le chapitre consacré au jus de pamplemousse, les flavonoïdes sont, *in vitro*, des inhibiteurs enzymatiques. Le quercétol, la naringénine et le kaempférol sont effectivement des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, (Ho P.C & Salville D.J., 2001). La naringénine entre également en interaction avec les isoformes 2C9, (Zou L. *et al.*, 2002).

Néanmoins, en l'absence de preuves cliniques, il semble que les flavonoïdes ne soient responsables d'une activité inhibitrice enzymatique que de manière anecdotique, *in vivo*.

3.2.2 Les conservateurs

3.2.2.1 Les ammoniums quaternaires

Dans l'étude, faisant suite à la survenue du surdosage en warfarine chez le couple de suédois, Brandin *et al.*, (Brandin H. *et al.*, 2007a), avaient conclu à l'implication de l'EPP et cherché à savoir quel(s) composé(s) pouvait(ent) être responsable(s) de cet incident.

Pour cela chacun des EPP de leur échantillonnage, tous issus du commerce et tous contenant du chlorure de benzethonium, avaient été testé en ce sens. Au final, les 3 produits avaient présenté *in vitro* une capacité d'inhibition du CYP 2C9. Cette inhibition était identique à celle d'une solution témoin exclusivement constituée de chlorure de benzethonium, testée à la même dose que celle mesurée dans l'EPP italien.

Les auteurs avaient ainsi conclu que le chlorure de benzethonium était le constituant de l'EPP responsable de la diminution du métabolisme de la warfarine, et donc de l'augmentation de ses concentrations sériques entraînant logiquement une augmentation des valeurs de l'INR.

3.2.2.2 Le triclosan

Le triclosan est un inhibiteur de la sulfo et de la glucurono – conjugaison, qui sont des étapes clés dans la métabolisation et l'élimination des xénobiotiques, (Wang L.Q. *et al.*, 2004). En revanche aucune publication n'indique qu'il pourrait être responsable de l'inhibition d'un CYP.

3.2.3 Conclusion

Parmi les constituants des EPP, il apparaît donc que seuls les conservateurs, notamment le chlorure de benzethonium, pourraient être responsable de l'activité inhibitrice enzymatique de l'EPP.

3.3 Conclusions : Recommandations

Etant données les informations recueillies nous prendrons le parti de traiter les EPP comme de potentiels inhibiteurs enzymatiques, à moins qu'ils ne soient dépourvus de conservateurs. Notons que nous ne possédons pas de données concernant l'interaction des EPP et/ou de leurs constituants avec la gp P.

Par principe de précaution et en l'état actuel des connaissances, nous considérerons donc que l'usage de tels produits nécessitera une vigilance d'autant plus importante que les consommateurs seront traités par un ou plusieurs principe(s) actif(s) cité(s) par l'AFSSaPS et énuméré(s) précédemment (chapitre 2.3.1).

Conclusion

D'une manière générale, l'analyse et l'évaluation de l'efficacité et de l'utilité des compléments alimentaires à base de plantes sont soumises à la complexité de leur composition et au « flou » qui règne autour de leur fabrication. Ce manuscrit a mis en exergue la difficulté à justifier les propriétés pharmacologiques des Extraits de Pépins de Pamplemousse du fait d'un procédé de fabrication vague et imprécis et d'une composition qui laisse planer le doute sur la présence de conservateurs.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il semble que les seuls EPP qui peuvent prétendre être dotés d'une activité antimicrobienne sont ceux contenant des conservateurs.

Parallèlement, la littérature scientifique a révélé que certains EPP possèdent des activités immunostimulantes, antiulcéreuses, antioxydantes et probablement anti-inflammatoires. Ces propriétés sont principalement dues à la vitamine C et aux flavonoïdes qui constituent les EPP. En revanche, la grande variabilité des EPP testés, le manque d'études *in vivo*, l'absence de résultats comparatifs vis à vis d'autres compléments alimentaires riches en vitamine C et/ou flavonoïdes et de données de posologies efficaces constituent autant de limites à la confirmation de telles propriétés pour l'ensemble des EPP commercialisés.

Il est également apparu que les EPP exempts de conservateurs ne représentaient pas un danger pour la santé des patients, notamment pour ceux traités par des médicaments sensibles à la métabolisation enzymatique. A nouveau, nous pouvons observer le manque d'investigations et de données *in vivo* à ce sujet.

Pour finir, nous insisterons sur le fait que le pharmacien d'officine a le devoir de proposer à ces patients et/ou clients des produits dont l'efficacité et l'innocuité sont justifiées scientifiquement. Il doit rester vigilant et faire valoir son esprit critique et analytique face aux propositions toujours plus nombreuses des laboratoires en matière de compléments alimentaires.

Table des Annexes

Annexe I - Extrait de Pépins de Pamplemousse - Laboratoire Nutrisanté

Annexe II - EPP 700® et EPP 800+® : Laboratoire Santé Verte

Annexe III - Citrobiotic ® : Laboratoire Sanitas

Annexe IV - CitroPlus® : Laboratoire GSE

Annexe V - Bio Extrait de Pépins de Pamplemousse : Laboratoire 3 Chênes

Annexe VI - Vitamines, minéraux, formules vitaminiques et substances minérales
pouvant être ajoutées aux denrées alimentaires

Annexe VII – Formulaire de déclaration de Nutrivigilance

Annexe I

Extrait de Pépins de Pamplemousse - Laboratoire Nutrisanté

Illustration du produit :



Site Internet du laboratoire : <http://www.nutrisante.fr>

Notice et/ou Etiquette: vendu sans notice

Annexe II

EPP 700® et EPP 800+® : Laboratoire Santé Verte

Illustrations des produits:



Site Internet du laboratoire : <http://www.sante-verte.com/>

Notices et/ou étiquettes :

EPP 700®

Composition pour 75 gouttes :

Extrait de pépins de pamplemousse (<i>Citrus paradisi</i>).....	487,5 mg
Dont bioflavonoïdes.....	26,25 mg
Vitamine C (187,5% des AJR).....	112,5 mg

Ingrédients :

Epaississant : glycérol ; Extrait de Pépins de Pamplemousse (*Citrus paradisi*) enrichi en bioflavonoïdes (minimum 700 mg de bioflavonoïdes / 100 ml), Acide ascorbique (minimum 3000 mg / 100 ml), Caramel colorant.

Conseils d'utilisation :

Usage interne :

15 à 25 gouttes 3 fois par jour diluées dans de l'eau ou du jus de fruit. (1 flacon correspond environ à 50 utilisations).

Usage externe :

Appliquer localement quelques gouttes, pures ou diluées.

- **Aphtes** : appliquer 1 à 2 gouttes pures
- **Irritation des gencives** : rincer la bouche et masser les gencives avec 20 gouttes diluées dans ½ verre d'eau. Pour une action locale, masser les gencives avec l'extrait pur
- **Boutons de fièvre** : appliquer 1 à 2 gouttes pures 2 à 3 fois par jour
- **Lèvres gercées** : appliquer 3 à 4 gouttes diluées dans une cuillère à soupe d'huile
- **Toux, maux de gorge** : réaliser des gargarismes avec 20 gouttes diluées dans ½ verre d'eau
- **Blessures légères** : appliquer quelques gouttes pures
- **Piqûres d'insectes** : appliquer quelques gouttes pures
- **Entretien du cuir chevelu (pellicules, irritations)** : ajouter 10 à 20 gouttes dans la main, avec la dose de shampoing
- **Poux** : appliquer quelques gouttes pures, directement sur le cuir chevelu
- **Ampoules** : appliquer 1 à 2 gouttes pures
- **Verrues** : appliquer 1 goutte pure 2 fois par jour
- **Champignons** : appliquer 1 à 2 gouttes pures 2 fois par jour jusqu'à amélioration
- **Tiques** : appliquer 1 goutte pure sur la tique
- **Puces** : ajouter 10 à 20 gouttes de produit dans la main avec la dose de shampoing

Autres utilisations :

- **Purification de l'eau** : D'une manière générale, il faut compter 1 goutte par millilitre d'eau. Ainsi dans un flacon de 100 ml, ajouter 100 gouttes d'EPP700 et compléter avec de l'eau.
- **En voyage** : prendre 15 à 30 gouttes à la fin des 3 repas durant tous le séjour.
- **Plantes** : contre les pucerons, les champignons, les moisissures... 30 à 50 gouttes / L d'eau à pulvériser sur les plantes.
- **Animaux** : 10 gouttes par jour pendant 1 semaine, à renouveler tous les mois.

Précautions :

Il est préconisé de commencer par les conseils d'utilisation les plus faibles puis d'augmenter la dose progressivement car, quand les bactéries meurent, elles libèrent des toxines pouvant entraîner un léger malaise et une certaine fatigue.

Ne pas utiliser pur en usage interne ou sur les muqueuses. Déconseillé aux personnes allergiques au pamplemousse.

Aucune toxicité. Produit d'origine naturelle. Convient aux végétariens. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Ce produit n'est pas un médicament et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain. Complément alimentaire avec édulcorants. Femmes enceintes et allaitantes, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. Maintenir soigneusement fermé. Tenir hors de portée des enfants.

EPP700®

Flacon de 50 ml

Référence : PHSV034

Code ACL : 4794161

EPP 800+®

Composition pour 75 gouttes :

Extrait de pépin de pamplemousse (<i>Citrus paradisi</i>)	497,25 mg
Vitamine C (acide ascorbique) soit 140,6% des AJR.....	112,5 mg
Bioflavonoïdes	30 mg
Huile essentielle d'Orange (<i>Citrus sinensis</i>)	4,875 mg
Huile essentielle de Thym (<i>Thymus vulgaris</i>)	1,875 mg
Huile essentielle d'Arbre à thé (<i>Melaleuca alternifolia</i>)	0,75 mg

Ingrédients :

Agent épaississant : Glycérine ; Eau, Pépins de pamplemousse, Vitamine C, Bioflavonoïdes, Arôme : Huile essentielle d'Orange (*Citrus sinensis*), Huile essentielle de Thym (*Thymus vulgaris*), Huile essentielle d'Arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) ; Agent conservateur : Sorbate de potassium.

Conseils d'utilisation :

Usage interne :

- Prendre 15 à 25 gouttes trois fois par jour, diluées dans de l'eau.
- Enfants à partir de 36 mois, compter 3 gouttes pour 10 kg de poids corporel.

Prendre en cas de :

- Infections : rhume et grippe, infections alimentaires, mycoses du système digestif, candidoses, infections urinaires
- Manifestations non infectieuses : allergies, inflammations

Usage externe :

Mélanger avec un produit d'hygiène (shampooing, dentifrice...), environ 2 gouttes par ml ; ou bien appliquer quelques gouttes pures en cas de :

- Toux et angines : réaliser des gargarismes avec 20 gouttes diluées dans ½ verre d'eau
- Aphtes et plaies buccales : appliquer 1 à 2 gouttes pures
- Gencives irritées : rincer la bouche et masser les gencives avec 20 gouttes diluées dans ½ verre d'eau. Pour une action locale, masser les gencives avec l'extrait pur
- Boutons de fièvre : appliquer 1 à 2 gouttes pures 2 à 3 fois par jour
- Irritations, rougeurs, gerçures : mélanger avec un gel ou crème cutané et appliquer
- Acné : nettoyer le visage avec 5 gouttes diluées dans ½ verre d'eau
- Entretien du cuir chevelu (pellicules, irritations) : ajouter 10 à 20 gouttes dans la main, avec la dose de shampooing ou d'après shampooing
- Poux : appliquer quelques gouttes pures, directement sur le cuir chevelu
- Piqûres d'insecte et blessures légères : appliquer quelques gouttes pures
- Tiques : appliquer 1 goutte pure sur la tique
- Ampoules : appliquer 1 à 2 gouttes pures
- Verrues : appliquer 1 goutte pure 2 fois par jour
- Champignons : appliquer 1 à 2 gouttes pures 2 fois par jour jusqu'à amélioration

Précautions d'emploi :

Il est préconisé de commencer par les conseils d'utilisation les plus faibles puis d'augmenter la dose progressivement car, quand les bactéries meurent, elles libèrent des toxines pouvant entraîner un léger malaise et une certaine fatigue.

Ne pas utiliser pur en usage interne ou sur les muqueuses. Déconseillé aux personnes allergiques au pamplemousse.

Convient aux enfants à partir de 36 mois. Femmes enceintes ou allaitantes, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Convient aux végétariens. Aucune toxicité. Produit d'origine naturelle. L'huile essentielle d'orange est photosensible, toutefois il n'y a pas d'effet indésirable notoire aux quantités utilisées dans ce produit. Eviter le contact avec les yeux. Ce produit n'est pas un médicament et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Maintenir soigneusement fermé. Tenir hors de portée des enfants.

EPP800+®

Flacon de 50 ml

Référence : PHSV078

Code ACL : 9728074

Annexe III

Citrobionic® : Laboratoire Sanitas

Illustration du produit :



Site Internet du laboratoire : <http://www.citrobionic.de/>

Notice et/ou Etiquette : vendu sans notice

Ingrédients: Extrait glycérique des pépins et de l'écorce de pamplemousse* (83%), eau, Antioxydant: acide ascorbique. *produit issu de l'agriculture biologique. Contrôle: DE-ÖKO-039

CitroBiotic®
Extrait de pépins de pamplemousse*

Source Claire
Distributeur France:
Source Claire s.a.r.l.
BP 32, F-91650 Breux-Jouy
Distribution certifiée par ECOCERT SAS F 32600
Fabriqué par:
sanitas GmbH & Co. KG
D-32839 Steinheim
www.sanitas.de
Un complément alimentaire ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré, varié et à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la quantité recommandée.
Conserver au sec et au-dessous de 25°C et hors de portée des enfants.

DE-ÖKO-039
Agriculture UE/non UE
ECOCERT
0288664 014014
4

Valeur nutritive moyenne en	Dose journalière conseillée	100 ml
Energie	5,4 kcal 22,6 kJ	243 kcal 1017 kJ
Protéines	0 mg	0 g
Glucides	2,1 g	98 g
Lipides	0 mg	0 g
Vitamine C	67,5 mg ¹	3.000 mg
bio-flavonoïdes de pamplemousse	9 mg ²	400 mg

¹ 84 % AJR (Apport Journalier Recommandé) conformément aux directives européennes (2008/100/EG)
² pas de données publiées sur le AJR

Conseil de consommation: 15 gouttes avec un peu d'eau ou de jus de fruits, à boire 3 fois par jour.

www.citrobiotic.fr
A consommer de préférence avant et N° du lot: voir fond du flacon ▼

Complément alimentaire **e** 50 ml

AB
AGRICULTURE BIOLOGIQUE

Informations à destination du consommateur :

Informations plus détaillées & contexte

Depuis le lancement de l'extrait de pépins de pamplemousse sur le marché allemand vers le milieu des années 90, il existe un très grand nombre d'informations de fond concernant ce thème. Cet extrait végétal aux utilisations multiples a ainsi déjà été mentionné dans divers articles de magazines et de revues spécialisées et fait l'objet de reportages télévisés.

Le professeur Hademar Bönkhof, expert en santé réputé, a également présenté de manière détaillée à la télévision l'extrait de pépins de pamplemousse dans une émission de la série « Spektrum Gesundheit ». Divers livres ont été publiés à ce sujet et traduits en plusieurs langues.

Développements récents

Depuis un certain temps, on trouve également sur le marché des « extraits de pépins de pamplemousse » qui contiennent comme ingrédient principal de l'alcool bio. Il faut savoir que toutes les études, compte rendu d'expérience, etc. publiées jusqu'à présent ont été réalisées exclusivement avec des extraits de pépins de pamplemousse sans alcool.

On ne peut donc en aucun cas transposer ces résultats positifs sur les extraits contenant de l'alcool. Il est par ailleurs conseillé d'adopter une attitude critique vis-à-vis des préparations à base d'alcool, car celles-ci ne sont pas recommandables pour les jeunes, les femmes enceintes et les personnes ayant des problèmes d'alcool.

La qualité et la sécurité

Pour **sanitas** la qualité et la sécurité du produit ont la priorité absolue. Pour juger de la qualité d'un extrait de pépins de pamplemousse, c'est la qualité des ingrédients bioactifs qui est décisive. Dans un extrait de pépins de pamplemousse, ce sont bien entendu, comme le nom l'indique, les pamplemousses.

Il est important de savoir que nous utilisons des pamplemousses bio issus essentiellement de France, pour la fabrication de **CitroBiotic®**. Nous extrayons en douceur la totalité du spectre des bioflavonoïdes se trouvant dans le fruit, par conséquent tel qu'il est naturellement présent dans le pamplemousse.

Grâce au contact personnel concernant les producteurs sur place, une récolte surveillée et le traitement ultérieur dans les conditions pharmaceutiques les plus sévères, la qualité **CitroBiotic®** qui est établie depuis de longues années est toujours garantie.

Nous tenons notre parole ! Avec **CitroBiotic®**, vous bénéficiez d'un extrait de pépins de pamplemousse certifié bio, dans une qualité de marque supérieure.

CitroBiotic® est un extrait de pépins de pamplemousse de qualité supérieure

- avec une formule établie depuis de longues années
- bien sûr sans alcool
- de qualité certifiée bio
- sans résidus de pesticides
- exempt de chlorure de benzéthonium, de chlorure de benzalkonium et de triclosan
- est fabriqué en Allemagne selon les réglementations les plus strictes en matière d'hygiène
- est soumis à un contrôle de qualité permanent

CitroBiotic®-Extrait de pépins de pamplemousse
15 gouttes avec un peu d'eau ou de jus de fruits, à boire 3 fois par jour.

20 ml | 50 ml | 100 ml | 250 ml

CitroBiotic®-Extrait de pépins de pamplemousse
3 comprimés par jour.

100 tabl.

Distributeur exclusif FRANCE

Vous pouvez acheter directement les produits **CitroBiotic** auprès de l'entreprise **Source Claire** :

Source Claire
Source Claire s.a.r.l.
33 rue de la Flèche
F - 91650 BREUX-JOUY
Tél. 0033 (0) 1 64 58 64 82
<http://www.source-claire.com>

sanitas
Gesundheit & Ernährung

CitroBiotic®
Extrait de pépins de pamplemousse de qualité supérieure

DE-ÖKO-039
Agriculture UE/non UE
www.citrobiotic.fr

AB
AGRICULTURE BIOLOGIQUE

Annexe IV

CitroPlus® : Laboratoire GSE

Illustration du produit :



Site Internet du laboratoire : <http://www.gse-vertrieb.de/>

Notice et/ou Etiquette : vendu sans notice

Documents destinés aux consommateurs :



Conseils d'utilisation

CitroPlus® est consommé dans le monde entier depuis des longues années. De nombreux tests et expériences ont conclu que cet extrait végétal est très recommandable. Pour compléter l'alimentation quotidienne et optimiser l'apport en nutriments, vous pouvez utiliser CitroPlus® de la manière suivante :

Mélangez 15 gouttes CitroPlus® dans un verre d'eau ou de jus de fruit trois fois par jour. Vous pouvez aussi remplacer la préparation par deux comprimés, trois fois par jour. CitroPlus® peut également être employé comme additif pour le shampoing ou le dentifrice. Il suffit d'en ajouter quelques gouttes, par exemple au shampoing dans la main. Aucun danger pour la santé n'a été rapporté jusqu'à présent en cas d'utilisation convenable. Pour éviter tout risque, il convient d'observer les points suivants : N'utilisez jamais CitroPlus® non dilué, en particulier au niveau des yeux. En cas d'accident, rincez abondamment à l'eau chaude et consultez un médecin, si nécessaire. Attention en cas d'allergie aux agrumes !

CitroPlus® est vendu en flacons de verre brun, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 75 et 300 comprimés.

CitroPlus® Extrait de Pépins de Pamplemousse:
15 gouttes, trois fois par jour, dans de l'eau ou du jus de fruit.

CitroPlus® Comprimés:
2 comprimés 3 fois avant ou pendant les repas avec de l'eau.

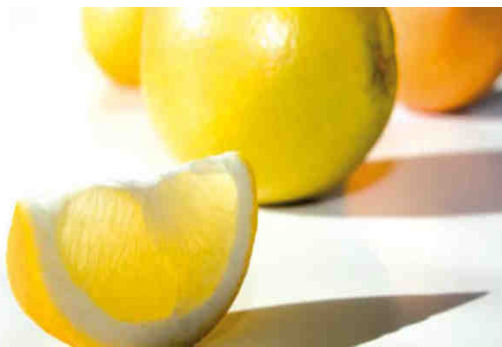
Conditionnement:
Flacons en verre de 50 ml
Flacons en verre de 100 ml
Flacons en verre de 250 ml
Flacons en verre de 75 comprimés
Flacons en verre de 300 comprimés

GSE Vertrieb GmbH • DE-66119 Sarrebruck
www.gse-vertrieb.de

CitroPlus®

Extrait de Pépins de Pamplemousse
issu de l'agriculture biologique





CitroPlus®

CitroPlus® – Premier Extrait de Pépins de Pamplemousse Bio

Dans les années 1980, la recherche des principes actifs végétaux a donné lieu à des études approfondies sur les agrumes. C'est au médecin et immunologiste Jacob Harich de Floride que l'on doit la découverte des propriétés des pépins de pamplemousse.

CitroPlus® est un complément alimentaire composé d'extrait de pépins et d'écorces de pamplemousse. Il renferme des précieux bioflavonoïdes du fruit dissous dans la glycérine végétale. Les flavonoïdes, également appelés substances végétales secondaires, sont des molécules végétales relativement grosses contenues dans les parties aériennes des plantes. On les trouve principalement dans les pépins et la peau des fruits et des légumes, c'est-à-dire dans les parties que l'on jette le plus souvent et dont on ne profite donc pas suffisamment, en général, dans le cadre de l'alimentation quotidienne. Tout comme les fibres, dont les propriétés sont également restées longtemps méconnues, les flavonoïdes ont un bienfait sur notre santé.

Les vitamines et les substances végétales secondaires sont les « secouristes » naturels de notre organisme, c'est pourquoi nous devons en consommer quotidiennement.

Il convient donc de veiller à une alimentation variée et équilibrée. Malheureusement, ce conseil ne peut souvent pas être respecté pour diverses raisons. Nous recommandons un apport supplémentaire de substances vitales pour renforcer les défenses corporelles sous la forme d'un complément nutritionnel. La prise d'extrait de pépins de pamplemousse assure la mise à la disposition de l'organisme d'une partie de ces substances vitales.

Quelle est la composition CitroPlus® ?

Les ingrédients principaux sont les substances végétales secondaires, les flavonoïdes, comme la naringine, l'isohesperidine, le limonène, etc. Ces composants sont véhiculés par de la glycérine végétale additionnée d'une faible quantité d'eau.

L'extrait est standardisé par rapport à la proportion de bioflavonoïdes provenant de pépins et d'écorces de pamplemousse. Pour 100 ml nous garantissons 600 mg de bioflavonoïdes.

Pureté

La meilleure qualité de CitroPlus® est assurée et garantie par des contrôles constants et des analyses faites par un laboratoire allemand indépendant de renom. Notre extrait est garanti sans conservateur ajouté. Le CitroPlus® est exempt de benzéthonium, de triclosan et de pesticides organochlorés ou organophosphoriques.

Annexe V

Bio Extrait de Pépins de Pamplemousse : Laboratoire 3 Chênes

Illustration du produit :



Site Internet du laboratoire : <http://www.3chenes.fr/>

Notice et/ou Etiquette : vendu sans notice

Annexe VI

Vitamines, minéraux, formules vitaminiques et substances minérales pouvant être ajoutées aux denrées alimentaires

Vitamines

Vitamine A	Acide pantothénique
Vitamine D	Vitamine B6
Vitamine E	Acide folique
Vitamine K	Vitamine B12
Vitamine B1	Biotine
Vitamine B2	Vitamine C
Niacine	

Minéraux

Calcium	Potassium
Magnésium	Sélénium
Fer	Chrome
Cuivre	Molybdène
Iode	Fluorure
Zinc	Chlorure
Manganèse	Phosphore
Sodium	

Formules vitaminiques

VITAMINE A

rétinol
acétate de rétinol
palmitate de rétinol
bêta-carotène

VITAMINE D

cholécalférol
ergocalciférol

VITAMINE E

D-alpha-tocophérol
DL-alpha-tocophérol
acétate de D-alpha-tocophérol
acétate de DL-alpha-tocophérol
succinate acide de D-alpha-tocophérol

VITAMINE K

phylloquinone (phytoménadione)

VITAMINE B1

chlorhydrate de thiamine
mononitrate de thiamine

VITAMINE B2

Riboflavine
riboflavine-5'-phosphate de sodium

NIACINE

acide nicotinique
nicotinamide

ACIDE PANTOTHÉNIQUE

D-pantothénate de calcium
D-pantothénate de sodium
dexpantothénol

VITAMINE B6

chlorhydrate de pyridoxine
pyridoxine-5'-phosphate
dipalmitate de pyridoxine

FOLATES

acide ptéroylmonoglutamique
L-méthylfolate de calcium

VITAMINE B12

cyanocobalamine
hydroxocobalamine

BIOTINE

D-biotine

VITAMINE C

acide L-ascorbique
L-ascorbate de sodium
L-ascorbate de calcium
L-ascorbate de potassium

L-ascorbyl-6-palmitate

Substances minérales

Carbonate de calcium

Chlorure de calcium

Sels de calcium de l'acide citrique

Gluconate de calcium

Glycérophosphate de calcium

Lactate de calcium

Sels de calcium de l'acide
orthophosphorique

Hydroxyde de calcium

Oxyde de calcium

Sulfate de calcium

Acétate de magnésium

Carbonate de magnésium

Chlorure de magnésium

Sels de magnésium de l'acide citrique

Gluconate de magnésium

Glycérophosphate de magnésium

Sels de magnésium de l'acide
orthophosphorique

Lactate de magnésium

Hydroxyde de magnésium

Oxyde de magnésium

Sulfate de magnésium

Carbonate ferreux

Citrate ferreux

Citrate ferrique d'ammonium

Gluconate ferreux

Fumarate ferreux

Diphosphate ferrique de sodium

Lactate ferreux

Sulfate ferreux

Diphosphate ferrique (pyrophosphate
ferrique)

Saccharate ferrique

Fer élémentaire

Carbonate de cuivre

Citrate de cuivre

Gluconate de cuivre

Sulfate de cuivre

Complexe cuivre-lysine

Iodure de sodium

Iodate de sodium

Iodure de potassium

Iodate de potassium

Acétate de zinc

Chlorure de zinc

Citrate de zinc

Gluconate de zinc

Lactate de zinc

Oxyde de zinc

Carbonate de zinc

Sulfate de zinc

Carbonate de manganèse

Chlorure de manganèse

Citrate de manganèse

Gluconate de manganèse

Glycérophosphate de manganèse

Sulfate de manganèse

Bicarbonate de sodium

Carbonate de sodium

Citrate de sodium	Citrate de potassium
Gluconate de sodium	Gluconate de potassium
Lactate de sodium	Glycérophosphate de potassium
Hydroxyde de sodium	Lactate de potassium
Sels de sodium de l'acide orthophosphorique	Hydroxyde de potassium
Sélénate de sodium	Sels de potassium de l'acide orthophosphorique
Hydrogénosélénite de sodium	Chlorure de chrome (III) et ses formes hexahydratées
Sélénite de sodium	Sulfate de chrome (III) et ses formes hexahydratées
Fluorure de sodium	Molybdate d'ammoniaque [molybdène (VI)]
Fluorure de potassium	Molybdate de sodium [molybdène (VI)]
Bicarbonate de potassium	
Carbonate de potassium	
Chlorure de potassium	

Annexes I et II de la directive 2002/46/CE

Directive 2006/37/CE modifiant l'annexe II de la directive 2002/46/CE

Annexe VII :

Formulaire de déclaration de Nutrivigilance



République française

Dispositif de Nutrivigilance

Déclaration d'effet indésirable
susceptible d'être lié à la consommation
de **complément(s) alimentaire(s)**
ou de **certains produits alimentaires** ¹

Art. L. 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la Santé Publique

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction de l'évaluation
des risques
Nutrivigilance
27-31 avenue du gal Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou FAX : 01 49 77 26 13

¹ Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont : les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Autre ☐ Autre, précisez

Nom *

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone

Télécopie

Adresse électronique

ou cachet du déclarant

B - Données relatives au consommateur

Nom * (2 premières lettres) Prénom (première lettre) Age OU Année de naissance (aaaa)

Sexe ☐ Homme ☐ Femme Grossesse en cours ☐ oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Poids en Kg (Nombre entier) Profession

Antécédents du consommateur ☐ sans information

C - Produits alimentaires suspectés

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*			
Marque - société			
N° de lot			
Usage - fonction Produit minceur, boisson énergisante...			
Composition (Plusieurs choix possibles)	☐ Vitamines - Minéraux ☐ Plantes ☐ Protéines-Acides Aminés ☐ Lipides-Acides gras ☐ Autre	☐ Vitamines - Minéraux ☐ Plantes ☐ Protéines-Acides Aminés ☐ Lipides-Acides gras ☐ Autre	☐ Vitamines - Minéraux ☐ Plantes ☐ Protéines-Acides Aminés ☐ Lipides-Acides gras ☐ Autre

Lieu d'achat

Produit 1	Produit 2	Produit 3
☐ France ☐ Hors France ☐ Internet ☐ Ne sait pas	☐ France ☐ Hors France ☐ Internet ☐ Ne sait pas	☐ France ☐ Hors France ☐ Internet ☐ Ne sait pas
Date du début de la consommation	/ /	/ /
Date de fin de la consommation	/ /	/ /
Dose de consommation (Exemple : 2 comprimés/jours)		
Réversibilité des effets à l'arrêt	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas	☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets

/ /

Durée de l'effet

Description, et évolution *

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ? (posologie, nom commercial...)

☐ sans information

Alcool

☐ Oui

☐ Non

☐ Ne sait pas

Quantité

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pourrez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction Santé Alimentation. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Bibliographie

Abbal M., Alric L., Cantagrel A., Delisle B. - 2007 - Réaction Inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir - Faculté de Médecine Toulouse – cours DCEM2 - module 8 – item 112 –

<http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/textel1.htm> - site consulté le 26 octobre 2011

Abbas A.K., Lichtman A.H. – 2005a – Introduction au système immunitaire - Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique – 2^{ème} Ed. Elsevier – Chapitre 1 - p. 1-19

Abbas A.K., Lichtman A.H. – 2005b – Introduction au système immunitaire – Immunité Naturelle – 2^{ème} Ed. Elsevier – Chapitre 2 - p. 34

Allain P. – 2008a – L'acide ascorbique ou vitamine C – <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa12.php> – site consulté le 25 septembre 2011

Allain P. – 2008b – Production de radicaux libres dans l'organisme - http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Oxygene_reactions_radicalaires3_2.php - site consulté le 25 octobre 2011

AFSSaPS – 2009 - Sécurité d'utilisation des parabens dans les médicaments : point d'étape - Vigilances n°44 : Bulletin de l'AFSSaPS mars 2009 – site consulté le 14 octobre 2011

AFSSaPS – 2011a – Glossaire AMM – Répertoire des spécialités pharmaceutiques - <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php> - site consulté le 5 septembre 2011

AFSSaPS – 2011b – Interactions Médicamenteuses – Les différents niveaux d'une interaction – [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) - site consulté le 28 octobre 2011

AFSSaPS – 2011c – Interactions Médicamenteuses – Thésaurus des Interactions Médicamenteuses - [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) - site consulté le 2 novembre 2011

ANSES – 2010a – Que sont les compléments alimentaires ? - <http://www.anses.fr/> - site consulté le 5 septembre 2011

ANSES – 2010b – Dispositif national de Nutrivigilance - <http://www.anses.fr/> - site consulté le 5 septembre 2011

Armando C., Maythe S., Beatriz N.P. – 1998 - Antioxidant activity of grapefruit seed extract on vegetable oils – Journal of the Science of Food and Agriculture – volume 77 – p. 463-467

Avula B., Dentali S., Khan I.A. – 2007 - Simultaneous identification and quantification by liquid chromatography of benzethonium chloride, methyl paraben and triclosan in commercial products labeled as grapefruit seed extract – Pharmazie – Volume 62 – Numéro 8 – p. 593-596 - PMID 17867553

Bach K. – 2009 – Inflammation : Mécanismes et Explorations Biochimiques – Faculté de Médecine Nantes – Cours DCEM1 - <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/169.pdf> - site consulté le 3 novembre 2011

Bailey D.G., Spence J.D., Edgar B., Bayliff C.D., Arnold J.M. – 1989 - Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine – Clinical & Investigative Medicine – Volume 12 – Numéro 6 – p. 357-362 – PMID 2612087

Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O., Spence J.D. – 1998 - Grapefruit juice-drug interactions – Journal of Clinical Pharmacology – Volume 246 – p.101-102

Banic S. – 1982 – Immunostimulation by Vitamin C – International Journal of Vitamin and Nutrition Research – Volume 23 - Supplément – p. 49-52 – PMID 6811488

Bekiroglu S., Mryrberg O., Ostman K., Ek M., Arvidsson T., Runlöf T., Hakkarainen B. – 2008 - Validation of a quantitative NMR method for suspected counterfeit products exemplified on determination of benzethonium chloride in grapefruit seed extracts – Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis - Volume 47 – Numéros 4 et 5 – p. 958-961 – PMID 18456447

Benavente-Garcia O & Castillo J. – 2008 - Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity – Journal of Agricultural and Food Chemistry – Volume 56 – p. 6185-6205 – PMID 18593176

Bonnard N., Brondeau M.T., Falcy M., Protois J.C., Schneider O. – 2005 - Fiche toxicologique : chlorures d'alkyldiméthylbenzylammonium – INRS - www.inrs.fr – site consulté le 12 octobre 2011

Botineau M. - 2010 - Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs – Ed. Tec&Doc/ Lavoisier – p. 772-773

Brandin H., Myrberg O., Rundlöf T., Arvidsson A.K., Brenning G. – 2007a - Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy – European Journal of Clinical Pharmacology - Volume 63 – p. 565-570 - PMID 17468864

Brandin H., Viitanen E., Myrberg O., Arvidsson A.K. – 2007b - Effects of Herbal Medicinal Products and Food Supplements on Induction of CYP1A2, CYP3A4 and MDR1 in the Human Colon Carcinoma Cell Line LS180 – Phytoterapy Research - Volume 21 – p. 239-244 – PMID 17163579

Bruneton J. – 2009 - Pharmacognosie, Phytochimie, plantes médicinales – 4^{ème} Ed. Tec&doc

Brzozowski T., Konturek P.C., Drozdowicz D., Konturek S.J., Zayachivska O., Pajdo R., Kwiecien S., Pawlik W.W., Hahn E.G. – 2005 - Grapefruit-seed extract attenuates ethanol-and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways – World Journal of Gastroenterology – Volume 11 – Numéro 41 – p.6450-6458

Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss E.I., Sharon N., Neeman I. – 2000 - A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus – FEMS Immunology & Medical Microbiology – Volume 29 – Numéro 4 - p. 295-301 – PMID 11118911

Byrd Graf A. – 1986 – *Citrus X paradisi* - Tropica : color encyclopedia of exotic plants and trees for warm-region horticulture – 3^{ème} Ed. Rhoers Co - p.974

Carcamo J.M., Pedraza A., Borquez-Ojeda O., Golde D.W. – 2002 - Vitamin C Suppresses TNF α -Induced NF κ B Activation by Inhibiting I κ B α Phosphorylation – Biochemistry – Volume 41 – Numéro 43 – p. 12995-13002 – PMID 12390026

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance de Genève – 2011- Interactions Médicamenteuses et Cytochromes P450 - http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450.pdf - site consulté le 12 novembre 2011

Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales - <http://www.cnrtl.fr/> - site consulté le 12 octobre 2011

Chao C.L., Weng C.S., Chang N.C., Lin J.S., Kao S.T., Hoa F.M. – 2010 Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia – Nutrition research – Volume 30 – p. 858-864 – PMID 21147369

Charpiat B., Allenet B., Roubille R., Escofier L., Bedouch P., Juste M., Rose F.X., Conort O. - 2008 - Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique – Presse Médicale – Volume 37 – p. 654-664

Chirumbolo S. – 2010 - The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function – Inflammation & Allergy and Drug Targets – Volume 9 – Numéro 4 – p. 2663-285 – PMID 20887269

Cho S.H., Seo I.W., Lee K.H. – 1993 - Prevention from microbial post-harvest injury of fruits and vegetables by using grapefruit seed extract, a natural antimicrobial agent – Journal of the Korean Agricultural Chemical Society – Volume 36 – Numéro 4 – p. 265-270

Codex Alimentarius – 2011 – Normes Générales Codex pour les Additifs Alimentaires - www.codexalimentarius.net - site consulté le 8 septembre 2011

Corre C., Dalvai J., Dampfhofer M., Lamberlin M., Terrasson R. – 2009 - Les parabens : quelle problématique pour la santé publique ? – Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

Couic-Marinier F. – 2011 - Ordonnance commentée : Prévention des complications cardio-vasculaires ischémiques - Actualités Pharmaceutiques – Numéro 504

Cushnie T. & Lamb A.J. – 2005 - Antimicrobial activity of flavonoids – International Journal of Antimicrobial Agents – Volume 26 – p. 343-356

Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. – 2004 - Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract- Acta Pharmaceutica – Volume 54 – Numéro 3 – p. 243-250 – PMID 15610620

Dangoumau J., Moore N., Molimard M., Fourier-Reglat A., Latry K., Haramburu F., Miremont-Salame G., Titier K. – 2006 – Pharmacologie Générale – Université Victor Segalen Bordeaux 2

Del Nobile M.A., Bi Benedetto N., Suriano N., Conte A., Lamacchia C., Corbo M.R., Sinigaglia M. – 2009 - Use of natural compounds to improve the microbial stability of Amaranth-based homemade fresh pasta – Food Microbiology – Volume 26 – Numéro 2 – p. 151-156 – PMID 19171256

Dembinski A., Warzecha Z., Konturek S.J., Ceranowicz P., Dembinski M., Pawlik W.W., Kusnierz-Cabala B., Naskalski J.W. – 2004 - Extract of grapefruit-seed reduces acute pancreatitis induced by ischemia/reperfusion in rats: possible implication of tissue antioxidants – Journal of Physiology and Pharmacology – Volume 55 – Numéro 4 – p. 811-821 – PMID 15613745

Desmard M., Hellmann R., Plantefève G., Mentec H. - 2008 - Cas clinique : Surdosage grave en AVK secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse – Annales d'Anesthésie et de Réanimation – Volume 28 – p.897-899

Diaconu C.H., Cuicureanu M., Vlase L., Cuciureanu R – 2011 Food-drug interactions: grapefruit juice -Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi – Volume 115 – Numéro 1 – p. 245-250 – PMID 21682192

Dorosz P. – 2010 – Guide Pratique des Médicaments – 29^{ème} Edition

Drewnowski A. & Gomez-Carneros C. – 2000 - Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review - American Journal of Clinical Nutrition – Volume 72 – Numéro 6 – p. 1424-1435

Drozdowicz D., Brzozowski T., Pajdo R., Pawlik M.W., Opoka W., Plonka M., Cieszkowski J., Konturek S., Pawlik W.W. – 2009 - Importance of Naringin and Hesperidin in the Antisecretory, Gastroprotective and Ulcer Healing Actions of

Grapefruit Seed Extract – Gastroenterology – Volume 136 – Numéro 5 – Supplément 1 – article W1545 – p.688

Drut-Grevoz G. & Laubriet A. – 2007 - Reconnaissance et Préparation des médicaments à l'officine - Ed Maloine – p.214

Edwards-Jones V., Buck R., Shawcross S.G., Dawson M.M., Dunn K. – 2004 - The effect of essential oils on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a dressing model – Burns – volume 30 – Numéro 8 – p. 722-727 – PMID 15555788

Encyclopedia universalis – 1999 - Dictionnaire de Botanique – Ed. Albin Michel – p. 1276-1277

Encyclopédia Britannica – 2011 – Grapefruit – <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/241976/grapefruit> - site consulté le 12 octobre 2011

Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes – 2008 – Ulcères gastrique et duodéal, Gastrites – Cours n°290 – http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/MIB_290_ulcere_gastrique_duodenal_gastrite_word.pdf - consulté le 17 octobre 2011

Flanagan D. – 2005 - Understanding the grapefruit-drug interaction – General Dentistry - Volume 53 – Numéro 4 – p.282-285 – PMID 16158798

Fondation Dermatite Atopique - - Le Scorad - <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/> - site consulté le 2 novembre 2012

Fontana E. – 2005 - Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes P450: Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures-activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4 – Thèse de Doctorat de l'Université Paris 5 – UFR Biomédicale Ecole Doctorale du Médicament -

http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/06/97/23/PDF/These_Elena_Fontana.pdf - site consulté le 28 octobre 2011

Formica J.V. & Regelson W. – 1995 - Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids – Food and Chemical Toxicology – Volume 33 – Numéro 12 – p1061- 1080 - PMID 8847003

Frei B. – 1994 - Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action – American Journal of Medicine – Volume 97 – Numéro 3A – p. 22- 28 – PMID 80885584

Fuhr U. – 1998 - Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance – Drug Safety – Volume 18 – Numéro 4 – p.251-272 – PMID 9565737

Ganzera M., Aberham A., Stuppner H. – 2006 - Development and validation of an HPLC/UV/MS method for simultaneous determination of 18 preservatives in grapefruit seed extract – Journal of Agricultural and Food Chemistry – Volume 54 – Numéro 11 – p. 3768-3772 – PMID 1674949

Giamperi L., Fraternali D., Bucchini A., Ricci D. – 2004 - Antioxidant activity of Citrus paradisi seeds glyceric extract – Fitoterapia – Volume 75 – Numéro 2 – p.221-224 – PMID 15030930

Glaser A. – 2004 - The Ubiquitous Triclosan : A common antibacterial agent exposed - Pesticides en You – Volume 24 - Numéro 3

Grimble R.F. – 1997 - Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications – International Journal for Vitamin and Nutrition Research – Volume 67 – Numéro 5 – p.312-320 – PMID 9350472

Guardia T., Rotellu A.E., Juarez A.O., Pelzer L.E. – 2001 - Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat – *Il Farmaco* – Volume 56 – Numéro 9 – p. 683-687 – PMID 11680812

Guillet M.H., Osdoit S., Guillet G. – 2009 - Nouvel agrume, nouvelle allergie : le Pomelo chinois (*shatian pomelo*) - Gerda

Hasegawa S., Benett R.D., Herman Z., Fong C.H. – 1989 - Limonoid glucosides in citrus - *Phytochemistry* - Volume 28 - Numéro 6 – p. 1717-1720.

Hasegawa S. & Miyake M. – 1996 - Biochemistry and Biological Functions of Citrus Limonoids - *Food Reviews International* – Volume 12 – p. 413-435

Hasegawa S., Lam L.K.T., Miller E.G. - 2000 - Citrus Limonoids : Biochemistry and possible importance to human nutrition - *Phytochemicals and Phytopharmaceuticals* – chapitre 7 - p.88

Havsteen B.H. – 2002 - The Biochemistry and Medical significance of the Flavonoids – *Pharmacology & Therapeutics* – Volume 96 – p. 67-202

Ho P.C & Salville D.J. – 2001 – Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds – *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* – Volume 4 – Numéro 3 – p. 217-227 - PMID 11737987

Holzer P., Lippe I.I., Raybould H.E., Pabst M.A., Livingston E.H., Amann R., Peskar B.M., Peskar B.A., Taché Y., Guth P.H. – 1991 - Role of peptidergic sensory neurons in gastric mucosal blood flow and protection – *Annals of the New York Academy of Sciences* – Volume 632 – p. 272-282 – PMID 1952629

Hong Y.H., Lim G.O., Song K.B. – 2009 - Physical properties of Gelidium corneum-gelatin blend films containing grapefruit seed extract or green tea extract and its application in the packaging of pork loins – *Journal of Food Science* – Volume 74 – Numéro 1 – p. 6-10 – PMID 19200087

INCa – 2009 - Risque de cancers et perturbateurs endocriniens – Fiche Repère

Ionescu G., Kiehl R., Wichmann-Kunz F., Williams Ch., Ba L., Levine S. – 1990 - Oral Citrus Seed Extract in Atopic Eczema: *In Vitro* and *In Vivo* Studies on Intestinal Microflor – Journal of orthomolecular Medicine – Volume 5 - p. 155-157

Jintu – 2007 – Grapefruit seed extract products: Broad Specturm Antiseptics - <http://www.itmonline.org/jintu/grapefruit.htm> - site consulté le 14 octobre 2011

Jomova K & Valko M. – 2011 Advances in metal-induced oxidative stress and human disease – Toxicology – Volume 283 – Numéros 2 et 3 – p.65-87 – PMID 21414382

Journal Officiel de la République Française - 2006 - Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires - Chapitre Ier - Article 2

Kalra B.S. – 2007 - Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update – Indian Journal of Medicine and Sciences – Volume 61 – Numéro 2 – p. 102-116 – PMID 17259690

Kesawa Y., Abe M., Fukuda E., Baba M., Okada Y., Mohri K. – 2011 - Construction of a model to estimate the CYP3A inhibitory effect of grapefruit juice – Pharmazie – Numéro 66 – Volume 7 – p.525-528 – PMID 21812328

Kim H., Yoon Y.J., Shon J.H., Cha I.J., Shin J.G., Liu K.H. – 2006 - Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity – Drug Metabolism & Disposition – Volme 34 – Numéro 4 – p. 521-523 – PMID 16415112

Krajewska-Kulak E., Lukaszuk C., Niczyporuk W. – 2001 - Effects of 33% grapefruit extract on the growth of the yeast-like fungi, dermatopytes and moulds – Wiad Parazytol – Volume 47 – Numéro 4 – p. 845-849 – PMID 16886437

Kumamoto J., Scora R.W., Lawton H.W., Clerx W.A. - 1987 - Mystery of the Forbidden Fruit: Historical Epilogue on the Origin of the Grapefruit, *Citrus paradisi* (Rutaceae) – Economic Botany – Volume 41 – Numéro 1 – p. 97-107

Larousse Dictionnaire Français – 2011 – <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>
- consulté le 10 septembre 2011

Le Hir A., Chaumeil J.C., Brossard D. - 2009 - Pharmacie Galénique : Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments – 9^{ème} Ed. Elsevier Masson – p.54

Lemarchand P. – 2008 – Métabolites Dérivés de l'Oxygène et Stress Oxydatif – Cours de Biologie Cellulaire – Médecine Nantes - <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/587.pdf> - site consulté le 25 octobre 2011

Levêque D. – 2010 - Mécanismes des Interactions Médicamenteuses d'origine pharmacocinétique – La Revue de Médecine Interne – Numéro 31 – p. 170-179

Levêque D., Wisniewski S., Jehl S. – 2001 Interactions médicamenteuses avec les agents anti-infectieux : rôle de la P-glycoprotéine – Antibiotiques – Volume 3 – Numéro 44 – p. 207-214

Li Y., Xu C., Zhang Q., Liu J.Y., Tan R.X. – 2005 In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases – Journal of Ethnopharmacology – Volume 98 – Numéro 3 – p. 329-333 - PMID 15814268

Lopez L., Romero J., Ureta F. – 2001 - Disinfection treatment for lettuces (*Lactuca sativa*) and strawberries (*Fragaria Chiloensis*) - Archivos Latinoamericanos de Nutrición – Volume 51 – Numéro 4 – p. 376-381 – PMID 12012564

Mabberley D.J. - 1997 - A classification for edible *Citrus* (Rutaceae) - Telopea – Volume 7 - Numéro 2 - p.167-172.

Mahady G.B., Pendland S.L., Stoia A., Hamill F.A., Fabricant D., Dietz B.M., Chadwick L.R. – 2005 – In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders – *Phytotherapy Research* – Volume 19 – Numéro 11 – p. 988-991 – PMID 16317658

Megarbane B. & Kontar L. – 2006 - Interactions à redouter avec les immunosupresseurs – *Réanimation* - Volume 15 – Note technique - p.303-309

Meyer-Wegener J. – 2007 - Le pamplemousse, fruit énergétique – son potentiel d'action se cache dans ses pépins – *Mémento des Fruits et des Plantes pour votre Pharmacie Naturelle* - Ed. Hartmann Werbung & Verlag

Mishra A., Kumar S., Bhargava., Sharma B., Pandey A.K. – 2011 Studies on in vitro antioxidant and antistaphylococcal activities of some important medicinal plants – *Cellular and Molecular Biology* – Volume 57 – Numéro 1 – p. 16-25 – PMID 21366958

Nagy S. – 1980 - Vitamin C Contents of Citrus Fruit and Their Products: A Review – *Journal of agricultural and food chemistry* – Volume 28 – Numéro 1

Naziroglu M., Filingi F., Uquz A.C., Celik O., Bal R., Butterworth P.J., Baydar M.L. – 2010 - Oral vitamin C and E combination modulates blood lipid peroxidation and antioxidant vitamin levels in maximal exercising basketball players – *Cell and Biochemistry Function* – Volume 28 – Numéro 4 – p. 300-305 – PMID 20517894

Neuman M. – 2002 - Effets métaboliques et interactions médicamenteuses provoquées par certaines substances d'origine végétale : pamplemousse, millepertuis et ail – *Presse Médicale* – Volume 31 – p. 1416-1422

Nijveldt R.J., Van Nood E., Van Hoorn D.E.C., Boelens P.G., Van Norren K., Van Leeuwen P.A.M. – 2001 – *American Journal of Clinical Nutrition* – Volume 74 – p. 418-425

Nobelprize – 2011 – Sir Alexander Fleming: Biography –

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming.html - site consulté le 11 octobre 2011

O' Connor H.J., Schorah N., Habibzedah N., Axon A.T., Cockel R. – 1989 - Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources – Gut – Volume 30 – Numéro 4 – p. 436-442

Ohno T., Kita M., Yamaoka Y., Imamura S., Yamamoto T., Mitsufuii S., Kodama T., Kashima K, Imanishi J. – 2003 - Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori* – Helicobacter – Volume 8 – Numéro 3 – p. 207-215 – PMID 12752733

Osiecki M, Ghanavi P., Atkinson K., Nielsen L.K., Doran M.R. – 2010 The ascorbic acid paradox – Biochemical and Biophysical Research Communications – Volume 400 – Numéro 4 – p. 466-470 – PMID 20732307

Oyelami O.A., Agbakwuru E.A., Adeyemi L.A., Adedeji G.B. – 2005 - The effectiveness of grapefruit (*Citrus paradisi*) seeds in treating urinary tract infections – Journal Alternative of Complementaru Medicine – volume 11 – Numéro 2 – p.369-371 – PMID 15865508

Ozaki Y., Fong C.H., Herman Z., Maeda H., Miyake M., Ifuku Y., Hasegawa S. – 1991 - Limonoids Glucosides in Citrus Seeds - Agricultural and Biological Chemistry – Volume 55 – p. 137-141

Paine M.F., Criss A.B., Watkins P.B. – 2005 – Twor major grapefruit juice compounds differ in time to onset of intestinal CYP3A4 inhibition – The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics – Volume 312- Numéro 3 – p. 1151-1160 - PMID 15485894

Pelzer L.E., Guardia T., Juarez A.O., Guerriero E. – 1998 - Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids – Il Farmaco – Volume 53 – Numéro 6 – p. 421-424 – PMID 9764475

Peterson J. & Dwyer J. – 1998 – Flavonoids: Dietary and Biochemistry Activity – Nutrition Research – Volume 18 – Numéro 12 – p. 1995-2018

Pietri S. – Chimie, Biologie et radicaux libres –
http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/loupe_radicaux.html - site consulté le 25 octobre 2011

PISCC – 1993 – Chlorure de Benzethonium – Fiches Internationales de Sécurité Chimiques - http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/fr/osh/ic/nfrn0387.html - site consulté le 14 octobre 2011

Pôle Santé Sécurité Soins du Médiateur de la République – les Staphylocoques - http://www.securitesoins.fr/fic_bdd/pdf_fr_fichier/12318459180_LES_STAPHYLOCOQUES.pdf - site consulté le 14 octobre 2011

Reagor L., Gusman J., McCoy L., Carino E., Heggors J.P. – 2002 - The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: I. An in vitro agar assay – Journal Alternative of Complementary Medicine – Volume 8 – Numéro 3 – p. 325-329 - PMID 12165190

Riedel C.T., Brondsted L., Rosenquist L., Haxgart S.N., Christensen B.B. – 2009 - Chemical decontamination of *Campylobacter jejuni* on chicken skin and meat – Journal of Food Protection – Volume 72 – Numéro 6 – PMID 19610327

Robert J. – 2011 - Réversion de la *multidrugresistance* des cancers : espoirs et déceptions - <http://www.academie-veterinaire-defrance.org/academie/2011/robert.pdf> - site consulté le 27 octobre 2011

Saalu L.C., Kpela T., Shittu L.A.J., Ashiru O.A. – 2007 - Grapefruit Seed Extract Moderates Morphologic Functionnal and Biochemical Evidences of Epidoxorubicin Induced Testicular Toxicity – Journal of Medical Sciences – Volume 7 – Numéro 4 – p. 650-654

Semprini P ;, Langelles V., Pasini B., Falda M.T. Calvarese S. – 2004 - Antibacterial properties of grapefruit seed extract against *Paenibacillus larvae* sub sp. *larvae* – Veterinari italiana – volume 40 – Numéro 2 – p. 39-45 - PMID 20437392

Siegel B.V. & Morton J.I. – 1977 – Vitamin C and the immune response – Cellular and Molecular Life Sciences – Volume 33 – Numéro 3 – p. 393-395

Sies H., Stahl W., Sundquist A.R. – 1992 - Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids – New York Academy of Sciences – Volume 30 – Numéro 669 – p. 7-20

Sims J., - 2001 – Grapefruit Seed extract - Encyclopedia of Alternative Medicine - http://findarticles.com/p/articles/mi_g2603/is_0003/ai_2603000396/ - site consulté le 14 octobre 2011

Skalli K. – 2011 – Le paraben divise la France – Le Soir Echos – 6 mai 2011 - <http://www.lesoir-echos.com/le-paraben-divise-la-france/societe/21385/> - site consulté le 14 octobre

Sources Biographie Jacob Harich : sites consultés le 12 octobre 2011

http://forum.hardware.fr/hfr/Discussions/Sante/pepins-pamplemousse-epp-sujet_73848_1.htm

http://forum.doctissimo.fr/sante/spasmophilie-tetanie/antibiotique-naturel-epp-sujet_153006_1.htm

<http://www.vousentirmieux.fr/conseils/extrait-pepin-pamplemousse.htm>

<http://www.magievegetale.fr/bouquet-de-simples/pepin-de-pamplemousse>

<http://ddata.over-blog.com/xxxyyy/0/07/93/58/doc/documentationepp.pdf>,

<http://lamarjolaine-saint-lys.over-blog.com/categorie-437790.html>

Ströhle A., Wolters M., Hanh A. – 2011 - Micronutrients at the interface between inflammation and infection--ascorbic acid and calciferol : part 1, general overview with a focus on ascorbic acid – Inflammation & Allergy and Drugs Targets – Volume 10 – Numéro 1 – p. 54-63 – PMID 21164650

Studio dentaire – 2008 – Gingivite –
<http://www.studiodentaire.com/conditions/fr/gingivite.php> - site consulté le 15 octobre 2011

Sugimoto N., Tada A., Kuroyanagi M., Yoneda Y., Yun Y.S., Kunugi A., Sato K., Yamakazi T., Tanamoto K. – 2008 - Survey of synthetic disinfectants in grapefruit seed extract and its compounded products – Shokuhin Eiseigaku Zasshi – Volume 59 – Numéro 1 – p.56-62 – PMID 18344660

Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires – Les compléments alimentaires en toute transparence : tout savoir sur les compléments alimentaires –
<http://www.complementalimentaire.org/public/spec/upload/GuideComplementsAlimentaires.181.pdf> - consulté le 5 septembre 2011

Takeoka G.R., Dao L., Wong R.Y., Lundin R, Manohey N. – 2001 - Identification of benzethonium chloride in commercial grapefruit seed extracts – Journal of Agricultural and Food Chemistry – Volume 49 – Numéro 7 – p. 3316-3329 – PMID 11453769

Takeoka G.R., Dao L., Wong R.Y., Harden L.A. – 2005 - Identification of benzethonium chloride in commercial grapefruit seed extracts – Journal of Agricultural and Food Chemistry – Volume 53 – Numéro 19 – p. 7630-7636 – PMID 16159196

Tela-Botanica – Le Réseau de la Botanique Francophone – <http://www.tela-botanica.org/site:reseau> - site consulté le 12 octobre 2011

Trillini B. – 2000 – Grapefruit : the last decade acquisitions - Fitoterapia – Volume 71 – Numéro 1 - PMID 10930710

Uckoo R.M., Japarkasha G.K., Nelson S.D., Patil B.S. – 2011 - Rapid simultaneous determination of amines and organic acids in citrus using high-performance liquid chromatography – Talanta – Volume 83 – Numéro 3 – p. 948-954 - PMID 21147342

Vervelle A., Mouhyi J., Del Corso M., Hippolyte M.P., Sammartino G., Dohan-Ehrenfest D.M. – 2010 – Bains de bouche aux extraits microencapsulés : effets sur la plaque dentaire et la gingivite - Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale – Volume 11 – Numéro 3 – p. 148-151 – PMID 20605180)

Vidal L. – 2011 – Dictionnaire Vidal – Ed. - www.vidal.fr – site consulté le 22 décembre 2011

Vinson J.A. & Bose P. - 1988 - Comparative Bioavailability to Humans of Ascorbic Acid Alone or in Citrus Extract – American Journal of Clinical Nutrition – Volume 48 – Numéro 3 – p. 601-604

Von Woedtke T., Schlüter B., Pfliegel P., Lindeguist U., Jülich W.D. – 1999 - Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained – Pharmazie – Volume 54 – Numéro 6 – PMID 10399191

Wang L.Q., Falany C.N., James M.O. – 2004 – Triclosan as a substrate of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate-sulfotransferase and UDP-glucuronosyl transferase in human liver fraction – Drug Metabolism & Disposition – Volume 32 – Numéro 10 – p. 1162-1169 – PMID 15269185

Yasui K., Kurata T., Yashiro M., Tsuge M., Ohtsuki S., Morishima T. – 2010 - The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis – Acta Paediatrica – Volume 99 – Numéro 3 – p. 442-445 – PMID 20003102

Zavachkivska O.S., Konturek S.J., Droedowicz D., Brzozowski T., Ghegotsky M.R – 2004 - Influence of plant-originated gastroprotective and antiulcer substances on

gastric mucosal repair – Fiziol Zh – Volume 50 – Numéro 6 – p.118-127 – PMID 15732769

Zavachkivska O.S., Konturek S.J., Droedowicz D., Konturek P.C., Brzozowski T., Ghegotsky M.R. – 2005 - Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts – Journal of Physiology and Pharmacology – Volume 56 – Supplément 1 – p. 219-231 – PMID 15800396

Zavachkivska O.S. – 2006 Molecular mechanisms of cytoprotective action of the plant proanthocyanidins in gastric lesions – Fiziol Zh – Volume 52 – Numéro 6 – p.71-78 – PMID 17333626

Zdenka C. & Sanda V.K. - 2004 - Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract - Acta Pharmaceutica – Volume 54 – p.243–250 - PMID 15610620

Zhang L., Ma J., Pan K., Go V.L., Chen J., You W.C. – 2005 - Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial – Hélicobacter – Volume 10 – Numéro 2 – p. 139-145 – PMID 15810945

Zou L., Harkley M.R., Henderson G.L. – 2002 - Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity - Life Sciences – Volume 71 – p. 1579-1589 – PMID 12127912

Liste des figures

Figure 1. Fruits du *Citrus maxima*, d'après Forest et Kim Starr

Figure 2. Fruits du *Citrus paradisi*, d'après Forest et Kim Starr

Figure 3. Fruits et Feuilles du *Citrus paradisi*, d'après plantesdusud.com

Figure 4. Représentation de l'acide p-hydroxycinnamique

Figure 5. Représentation du malonyl –CoA

Figure 6. Représentation du noyau 2-phénylchromane (flavane)

Figure 7. Représentation de l'acide ascorbique

Figure 8. Représentation d'un ammonium quaternaire

Figure 9. Représentation du chlorure de benzalkonium

Figure 10. Représentation du chlorure de benzethonium

Figure 11. Représentation du triclosan

Figure 12. Représentation du methyl-paraben

Figure 13. Représentation du conditionnement de la spécialité EPP 700® issue du « Dossier Scientifique » fourni par le laboratoire Santé Verte

Figure 14. Représentation du conditionnement de la spécialité EPP 800+® issue du « Dossier Scientifique » fourni par le laboratoire Santé Verte

Figure 15. Zones d'inhibition des trois souches de *Staphylococcus aureus* après contact avec chaque produit testé individuellement, d'après Edwards-Jones V. *et al.*, 2004

Figure 16. Zone d'inhibition des trois souches de *Staphylococcus aureus* après contact avec les vapeurs des produits testés en association, d'après Edwards-Jones V. *et al.*, 2004

Figure 17. Ulcère Gastro-Duodéal, d'après Erik Möller : <http://www.docvadis.fr/erik-moller/index.html>

Figure 18. Représentation de la synthèse des leucotriènes, des prostaglandines et des thromboxanes à partir des phospholipides membranaires, d'après Abbal M. *et al.*, 2007

Figure 19. Représentation de l'hème

Figure 20. Schéma représentant l'oxydation d'un médicament par un cytochrome P450, d'après Kalra B.S., 2007

Liste des tableaux

Tableau 1. Spécialités et Laboratoires commercialisant les 6 EPP constituant notre panel

Tableau 2. Sites de vente commercialisant les 6 EPP de notre panel

Tableau 3. Equivalences et Synonymes des génines et aglycones de certains flavonoïdes

Tableau 4. Concentration en flavonoïdes des 6 EPP de notre panel

Tableau 5. Mentions révélant la présence de conservateurs dans les 6 EPP de notre panel

Liste des Abréviations

AB : Agriculture Biologique
ABC : ATP Binding Cassette
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFFSA : Agence Française de Sécurité des Aliments
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de SEcurité Sanitaire
AVK : Anti-Vitamine K
BG : Bergamotine
BZK : Chlorure de Benzalkonium
BZT : Chlorure de Benzethonium
CGRP : Calcitonine Gene-Related Peptide
Cl⁻ : ion chlorure
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
Cox : Cyclo-oxygénases
CYP : Cytochrome P
6',7'-DBG : 6',7'-Dihydrobergamotine
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DMAPP : DiMéthylAllyl-PyroPhosphate
DPPH° : 2,2-diphenyl-picryl-hydrazil
EMA : Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments
EPP : Extrait de Pépins de Pamplemousse
g : grammes
gp P : glycoprotéine P
H⁺ : Proton

HMG-CoA réductase : 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase
 H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène
 $\text{HO}^\bullet$: Radical hydroxyle
 HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
 HSV : Herpes simplex Virus
 INCa : Institut National du Cancer
 INR : International Normalized Ratio
 IPP : Isopentényl-PyroPhosphate
 IL : InterLeukine
 IM : Interaction Médicamenteuse
 kg : kilogrammes
 LDL : Low Density Protein
 Lox : Leuco-oxygénases
 Lt : Leucotriènes
 MDR : Multi-Resistance Drug
 mg : milligrammes
 ml : millilitres
 NAD/NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
 NADP/NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
 NFkB : Facteur Nucléaire Kappa-B
 NK : Natural Killer
 NO : Monoxyde d'azote
 $\cdot\text{NO}$: Monoxyde d'azote
 O_2 : Dioxygène
 $\text{O}_2^{\bullet-}$: Anion superoxyde
 $\text{ONOO}^\bullet$: Peroxynitrite[°]
 ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
 Pg : Prostaglandines
 PISCC : Programme International sur la Sécurité Chimique et la Commission Européenne
 PLA₂ : Phospholipases A₂
 PM : Poids moléculaire
 RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCV : risque Cardio-Vasculaire
RL : Radicaux Libres
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ROS : Reactive Oxygen Species
SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline
SCORAD : SCORing Atopic Dermatitis
SOD : Superoxyde Dismutase
 $T_{1/2}$: temps de demi-vie
TNF : Tumor Necrosis Factor
Tx : Thromboxane
 μg : microgrammes

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénom : Rolet – Perrine

Titre de la thèse : Les Extraits de Pépins de Pamplemousse : Propriétés et Usages
Confrontation avec la littérature scientifique

Résumé de la thèse :

Les Extraits de Pépins de Pamplemousse sont des compléments alimentaires issus du fruit du *Citrus paradisi*. En dépit d'un processus de fabrication vague, il apparaît que la vitamine C et les flavonoïdes qui les composent confèrent à ces spécialités des propriétés immunostimulantes, antiulcéreuses, antioxydantes et probablement anti-inflammatoires. Leur activité antimicrobienne, variable selon les marques, peut néanmoins être remise en cause car semble être la seule conséquence de la présence de conservateurs dans certaines spécialités. Néanmoins, alors que le jus de pamplemousse est un inhibiteur enzymatique avéré, les EPP commercialisés ne sont pas responsables d'un tel effet, excepté s'ils contiennent des conservateurs. La vigilance et la précaution sont alors de rigueur pour les patients sous certains traitements médicamenteux. D'une manière générale, le pharmacien est un professionnel de santé qui doit être en mesure d'évaluer l'intérêt de conseiller des EPP, et des compléments alimentaires plus largement.

MOTS CLES : *Citrus paradisi* - EPP – composition - usages – propriétés pharmacologiques – inhibition enzymatique

JURY

Président : M. Yves-François POUCHUS
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : M. Olivier GROVEL
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Marie-Line Vrech, Docteur en Pharmacie
