

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2016

Thèse n°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 15 décembre 2016, à Poitiers
par Mademoiselle RETAILLEAU Noémie
née le 27 Septembre 1991, à Poitiers

**Les compléments alimentaires à base
d'extrait de pépins de pamplemousse :
propriétés et recommandations à
l'officine**

Composition du jury :

Président : Mme PAIN Stéphanie, Maître de conférences en toxicologie

Membre : Mme GIRARDOT Marion, Maître de conférences en
pharmacognosie, botanique et biodiversité végétale
Mme QUIDEAU Elisabeth, Pharmacien

Directeur de thèse : Mme GIRARDOT Marion

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2016

Thèse n°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 15 décembre 2016, à Poitiers
par Mademoiselle RETAILLEAU Noémie
née le 27 Septembre 1991, à Poitiers

**Les compléments alimentaires à base
d'extrait de pépins de pamplemousse :
propriétés et recommandations à
l'officine**

Composition du jury :

Président : Mme PAIN Stéphanie, Maître de conférences en toxicologie

Membre : Mme GIRARDOT Marion, Maître de conférences en
pharmacognosie, botanique et biodiversité végétale

Mme QUIDEAU Elisabeth, Pharmacien

Directeur de thèse : Mme GIRARDOT Marion



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

À l'issue de la rédaction de ce manuscrit, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser cette thèse sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la gentillesse, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate.

Je remercie Madame Stéphanie Pain d'avoir accepté de présider le jury lors de ma soutenance de thèse.

Merci à Madame Elisabeth Quideau de bien vouloir participer au jury et pour m'avoir suivi lors de mes stages en pharmacie.

À ma directrice de thèse, Madame Marion Girardot, pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail. Merci pour vos multiples conseils, votre disponibilité et votre gentillesse.

Merci à ma famille,

À mes parents qui ont accepté que je fasse de longues études et qui m'ont toujours encouragée durant mes études de pharmacie.

À mon mari qui a toujours été là pour me soutenir, m'encourager lors de ce travail même si cela n'a pas toujours été facile. Merci pour ses conseils et son calme à toute épreuve.

À ma sœur qui m'a aidé dans la rédaction de ce manuscrit et notamment au moment de la relecture finale grâce à ses talents en orthographe.

À mes pharmacies de stage, qui ont accepté de me former : Pharmacie Mathieu-Mathé qui m'a donnée l'envie de devenir pharmacien lors de mon stage de troisième et qui a accepté de me prendre pour l'ensemble de mes stages. Pharmacie de la Marine, qui m'a permis de terminer mon stage de fin de 6ème année.

À la Pharmacie Blandine Crivelli et son équipe et particulièrement Madame Crivelli

qui m'a donnée envie d'effectuer ma thèse sur l'extrait de pépins de pamplemousse.

À la Pharmacie de l'Abbaye, pour leur bonne ambiance au quotidien et qui m'a permis de rentrer dans la vie active.

À tous ceux que j'ai rencontré durant ces 6 années de Pharmacie : Alice, Anne-Sophie, Aurélie, Cyrielle, Lucie et Tifaine et tant d'autres... Merci pour tous ces souvenirs avec chacun d'entre vous !

Un grand merci à vous tous !!

Table des matières

Remerciements.....	3
Liste des figures.....	10
Liste des abréviations.....	12
Glossaire.....	14
Introduction.....	19
1 L'extrait de pépins de pamplemousse : Généralités.....	20
1.1 Histoire d'une découverte fortuite.....	20
1.2 Une confusion d'espèces.....	20
1.2.1 Pamplemousse.....	21
1.2.1.1 Définition.....	21
1.2.1.2 Classification.....	21
1.2.1.3 Description botanique.....	21
1.2.1.4 Composition chimique du pamplemousse vrai.....	22
1.2.2 Pomelo.....	23
1.2.2.1 Définition.....	23
1.2.2.2 Classification.....	23
1.2.2.3 Description botanique.....	23
1.2.2.4 Composition chimique du pomelo.....	24
1.2.2.4.1 Citroflavonoïdes.....	25
1.2.2.4.1.1 Généralités.....	25
1.2.2.4.1.2 Citroflavonoïdes du pomelo.....	26
1.2.2.4.2 Limonoïdes.....	28
1.2.2.4.2.1 Généralités.....	28
1.2.2.4.2.2 Limonoïdes du pomelo.....	28
1.2.2.4.3 Vitamine C.....	29
1.2.2.4.3.1 Généralités.....	29
1.2.2.4.3.2 Vitamine C et pomelo.....	30
1.2.2.4.4 Autres composants.....	30
1.2.2.4.4.1 Eau et minéraux.....	30
1.2.2.4.4.2 Autres vitamines.....	31
1.3 L'extrait de pépins de pamplemousse.....	31
1.3.1 Méthode d'obtention de l'extrait de pépins de pamplemousse.....	31
1.3.2 Composition de l'extrait de pépins de pamplemousse.....	32
1.3.2.1 D'après la littérature.....	32
1.3.2.2 Extraits commerciaux.....	32

1.3.2.2.1 Les composants naturels.....	33
1.3.2.2.1.1 Teneur en citroflavonoïdes.....	33
1.3.2.2.1.2 Vitamine C.....	34
1.3.2.2.2 Excipients	34
1.3.2.2.2.1 Définition.....	34
1.3.2.2.2.2 La glycérine.....	36
1.3.2.2.2.2.1 Généralités.....	36
1.3.2.2.2.2.2 Dans les EPP.....	36
1.3.2.2.2.3 Les conservateurs.....	37
1.3.2.2.2.3.1 Généralités.....	37
1.3.2.2.2.3.2 Le sorbate de potassium.....	37
1.3.2.2.2.3.3 Le chlorure de benzalkonium.....	38
1.3.2.2.2.3.3.1 Dans les EPP.....	38
1.3.2.2.2.3.3.2 Généralités.....	38
1.3.2.2.2.3.4 Le chlorure de benzéthonium.....	39
1.3.2.2.2.3.4.1 Dans les EPP.....	39
1.3.2.2.2.3.4.2 Généralités.....	39
1.3.2.2.2.3.5 Triclosan.....	39
1.3.2.2.2.3.5.1 Dans les EPP.....	39
1.3.2.2.2.3.5.2 Généralités.....	40
1.3.2.2.2.3.6 Le méthyl-parabène.....	41
1.3.2.2.2.3.6.1 Dans les EPP.....	41
1.3.2.2.2.3.6.2 Généralités.....	41
1.3.2.2.2.3.7 Autres composants.....	42
1.3.2.2.3 Remarques.....	42
1.3.2.2.4 Conclusion.....	42
1.3.3 Formes galéniques commercialisées.....	43
1.3.4 Posologies conseillées par les laboratoires.....	43
1.3.4.1 Usages internes.....	43
1.3.4.2 Usages externes.....	43
1.3.5 Précautions d'emploi.....	44
1.4 Statut réglementaire de l'EPP : Compléments alimentaires.....	44
1.4.1 Généralités concernant les compléments alimentaires.....	44
1.4.1.1 Définition.....	44
1.4.1.2 Réglementation.....	45
1.4.1.3 Fabrication.....	46
1.4.1.4 Etiquetage.....	46

1.4.1.5 Commercialisation.....	47
1.4.1.6 Les allégations.....	47
1.4.2 Application aux EPP.....	49
2 Propriétés pharmacologiques des extraits de pépins de pamplemousse.....	53
2.1 Effet antimicrobien.....	53
2.1.1 Définition d'un antimicrobien.....	53
2.1.2 Spectre d'activité large des EPP et de leurs constituants.....	53
2.2 Action immunostimulante.....	55
2.2.1 Généralités sur l'immunité.....	55
2.2.1.1 Définition.....	55
2.2.1.2 Mécanismes de l'immunité.....	55
2.2.1.2.1 Immunité innée.....	55
2.2.1.2.2 Immunité acquise.....	56
2.2.2 Activité immunostimulante des EPP et de leur constituants.....	56
2.2.2.1 EPP.....	56
2.2.2.2 Vitamine C.....	57
2.2.2.3 Citroflavonoïdes.....	58
2.2.2.4 Conclusion	58
2.3 Activité anti-inflammatoire.....	59
2.3.1 Généralités.....	59
2.3.1.1 Qu'entend-on par inflammation ?.....	59
2.3.1.2 Les cellules de l'inflammation.....	59
2.3.1.2.1 Les cellules circulantes.....	60
2.3.1.2.2 Les cellules résidentes.....	60
2.3.1.3 Les médiateurs de l'inflammation.....	61
2.3.1.3.1 Les systèmes d'activation plasmatique.....	61
2.3.1.3.2 Les médiateurs cellulaires.....	62
2.3.2 L'activité anti-inflammatoire des EPP et de leurs constituants.....	63
2.3.2.1 EPP.....	63
2.3.2.2 Vitamine C.....	64
2.3.2.3 Citroflavonoïdes.....	65
2.4 Action anti-oxydante.....	66
2.4.1 Généralités.....	66
2.4.1.1 Les radicaux libres.....	66
2.4.1.2 Réactivité de ces radicaux libres.....	67
2.4.1.3 Les mécanismes de protection de l'organisme face aux effets toxiques des radicaux libres.....	68

2.4.1.3.1 Les enzymes.....	68
2.4.1.3.2 Inhibition des interactions entre les radicaux libres et une autre espèce chimique.....	68
2.4.1.3.3 Systèmes de protection non spécifiques.....	69
2.4.2 Activité anti-oxydante des EPP et de leurs constituants.....	69
2.4.2.1 EPP.....	69
2.4.2.2 Vitamine C.....	70
2.4.2.3 Citroflavonoïdes.....	70
3 Exemples d'usages des EPP.....	72
3.1.1 Candidoses.....	72
3.1.1.1 Généralités.....	72
3.1.1.2 Études scientifiques et retours d'expériences.....	72
3.1.1.3 Recommandations.....	73
3.1.2 Pathologies hivernales.....	74
3.1.2.1 Généralités.....	74
3.1.2.2 Etudes scientifiques et retour d'expériences.....	75
3.1.2.3 Recommandations.....	75
3.1.3 Trousse de voyage.....	76
3.1.4 Applications en médecine vétérinaire.....	77
3.1.4.1 Retours d'expériences.....	77
3.1.4.2 Recommandations.....	78
4 Effets indésirables, interactions médicamenteuses et recommandations à l'officine.....	80
4.1 Effets indésirables.....	80
4.1.1 Allergies.....	80
4.1.1.1 Généralités.....	80
4.1.1.2 Symptômes.....	82
4.1.1.3 Allergies aux Citrus et EPP.....	83
4.1.1.4 Recommandations à l'officine.....	83
4.1.2 Réaction de Herxheimer.....	83
4.1.2.1 Généralités.....	83
4.1.2.2 Recommandations à l'officine.....	84
4.2 Interactions médicamenteuses.....	84
4.2.1 Définition.....	84
4.2.2 Le jus de pamplemousse (pomelo).....	86
4.2.2.1 Notions de métabolisme et de cytochrome P450.....	86
4.2.2.2 Découverte et études scientifiques concernant l'inhibition	

enzymatique exercée par le jus de pamplemousse (pomelo).....	87
4.2.2.2.1 Dosage et périodicité.....	89
4.2.2.2.2 Molécules du pamplemousse incriminées.....	89
4.2.2.2.3 Médicaments impliqués dans l'interaction.....	90
4.2.2.3 L'EPP.....	91
4.2.2.3.1 Etudes scientifiques.....	91
4.2.2.3.2 Conseils d'utilisation.....	92
5 Plaque destinée aux professionnels de santé.....	92
6 Conclusion.....	94
7 Annexes.....	95
Annexe 1 - Tableau indiquant les CMI du Citricidal®.....	95
Annexe 2 - Laboratoire Santé Verte : EPP 700®.....	96
Annexe 3 - Laboratoire Kamichi : Kamibiotic®.....	97
Annexe 4 – Laboratoire Ladrôme : Citruvital®.....	98
8 Bibliographie.....	99

Liste des figures

Figure 1: <i>Citrus maxima</i>	22
Figure 2: Fleurs de <i>Citrus maxima</i>	22
Figure 3: Fruit de <i>Citrus maxima</i>	22
Figure 4: Coupe transversale du fruit du <i>Citrus maxima</i>	23
Figure 5: <i>Citrus x paradisi</i>	24
Figure 6: Fruit de <i>Citrus x paradisi</i>	24
Figure 7: Noyau flavane.....	25
Figure 8: Structure de la naringénine.....	26
Figure 9: Structure de la naringine.....	26
Figure 10: Structure de l'hespéridine.....	27
Figure 11: Structure de la poncirine.....	27
Figure 12: Structure de la quercétine.....	27
Figure 13: Structure du squalène (30 atomes de carbone).....	28
Figure 14: Structure de la limonine.....	28
Figure 15: Structure de la nomiline.....	28
Figure 16: Structure de l'acide limonoïque.....	29
Figure 17: Structure de la vitamine C.....	29
Figure 18: Représentation du sorbate de potassium.....	36
Figure 19: Structure du chlorure de benzalkonium.....	37
Figure 20: Structure du chlorure de benzéthonium.....	38
Figure 21: Structure du triclosan.....	39
Figure 22: Structure générale des parabènes.....	40
Figure 23: Structure du méthyl-parabène.....	40
Figure 24: Schéma de la synthèse des leucotriènes, thromboxane et prostaglandines.....	62
Figure 25: Voies de formation et de transformation des radicaux libres.....	65
Figure 26: Généralités sur les réactions d'hypersensibilité.....	80
Figure 27: Phase de sensibilisation.....	81
Figure 28: Phase effectrice.....	81
Figure 29: Réaction catalysée par le CYP 450.....	86

Liste des tableaux

Tableau 1: Teneur en citroflavonoïdes des spécialités commerciales d'EPP.....	33
Tableau 2: Teneur en vitamine C de 14 spécialités commerciales d'EPP.....	34
Tableau 3: Présence d'autres composants dans les extraits commerciaux.....	35
Tableau 4: Liste des allégations des 14 spécialités commerciales d'EPP.....	50
Tableau 5: Liste des allégations concernant la vitamine C des 14 spécialités commerciales d'EPP.....	51
Tableau 6: Dosage d'EPP quotidien en fonction du poids.....	78

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau indiquant les CMI du Citrididal®.....	32
Annexe 2 : Laboratoire Santé Verte : EPP 700®.....	33
Annexe 3 : Laboratoire Kamichi : Kamibiotic®.....	34
Annexe 4 : Laboratoire Ladrôme : Citruvital®.....	49

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AlCl₃ : chlorure d'aluminium

ANC : apport nutritionnel conseillé

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARN : acide ribonucléique

BER : réparation par excision des bases

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CMI : concentration minimal inhibitrice

Cox : cyclooxygénase

CRP : protéine C réactive

CYP : cytochrome

DGCCRF : direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes

DMAPP : diméthylallyl-pyrophosphate

DPPH : 2,2 diphenyle-1-picryl-hydrazyle

EDTA : éthylène diamine tétraacétique

EFSA : european food safety authority (autorité européenne de sécurité des aliments)

EPP : extrait de pépins de pamplemousse

FPP : farnesylpyrophosphates

GM-CSF : granulocyte macrophage colony – stimulating factor

GPx : glutathion peroxydase

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

IPP : isopentényl-pyrophosphate

Lox : lipooxygénase

Lt : leucotriènes

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NER : réparation par excision des nucléotides

NfκB : natural factor kappa B

NK (cellules) : natural killer

NO synthases : monoxyde d'azote synthases

PDF : produit de dégradation de la fibrine

PG : prostaglandine

pH : potentiel hydrogène

PIA2 : phospholipase A2

PNN : polynucléaire neutrophile

ROS : reactive oxygen species (espèce réactive de l'oxygène)

SOD : superoxyde dismutase

TNF : facteur de nécrose tumorale

Tx : thromboxane

UVs : rayonnement ultraviolet

Glossaire

Ce glossaire est établi d'après les sources ci-contre : le dictionnaire de l'académie des pharmacies (<http://dictionnaire.acadpharm.org>) et le Larousse (www.larousse.fr). Les mots définis ci-dessous seront marqués en gras dans le texte.

Agent dispersant = additif qui permet de créer ou de stabiliser une suspension colloïdale.

Aglycone = composé organique constitué de la partie non glucidique d'un hétéroside, aussi appelé génine.

Allergène = toute substance provoquant une réaction allergique chez un sujet préalablement sensibilisé.

Anticorps = protéine du sérum sécrétée par les lymphocytes B (globules blancs dans l'immunité) en réaction à l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme.

Antigène = substance qui, introduite dans un organisme, est capable d'y provoquer la stimulation des cellules immunocompétentes responsables de la production d'anticorps ou d'une réaction à médiation cellulaire.

Arthrite = atteinte articulaire inflammatoire caractérisée par la douleur, la rougeur, la chaleur et parfois le gonflement de l'articulation, et s'accompagnant de modifications biologiques caractéristiques.

Biodisponibilité = quantité et vitesse selon lesquelles une substance active atteint la circulation sanguine générale ou, plus rarement, selon lesquelles elle est excrétée dans l'urine.

Cancérigène = agent qui peut provoquer la formation de tumeurs cancéreuses, en favoriser le développement, en augmenter la fréquence, en raccourcir le délai d'apparition et/ou en augmenter la malignité.

Céphalée = toute douleur de la tête, quelle que soit sa cause.

Chimiotaxie = processus d'attraction ou de répulsion déclenché par la présence d'une molécule reconnue par un élément unicellulaire ou une partie de cellules.

Cytokine = nom d'une famille de protéines glycosylées ou non, sécrétées par de nombreux types cellulaires en réponse à un stimulus et agissant sur leurs cellules

cibles en se liant à des récepteurs spécifiques.

Cytotoxicité = se dit des altérations métaboliques et/ou morphologiques de la cellule, dues à un toxique, pouvant la conduire à la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose.

Dermatite = inflammation du derme.

Electron = particule élémentaire de charge électrique négative. Ils compensent les charges positives des protons et assurent la neutralité électrique de l'atome.

Endocarpe = partie du fruit provenant de l'épiderme interne des carpelles, toujours membraneuse, lignifiée (noyau) chez les drupes (pêche, cerise, nectarine,...).

Fibroblaste = cellule principale du tissu conjonctif à cytoplasme, le plus souvent allongée et à noyau fusiforme.

Fibronectine = glycoprotéine de la matrice extracellulaire, capable d'interaction avec les autres composantes de la matrice. Elle intervient dans l'adhérence, l'étalement et la mobilité cellulaire.

Glycation = réaction non enzymatique de condensation entre le groupement aminé libre d'une protéine et le groupe aldéhyde d'un ose.

Hétéroside = composé résultant de l'union, par une liaison osidique, d'une partie glucidique (ose) avec une partie non glucidique (aglycone).

Histiocyte = cellule phagocyte (possédant la capacité de faire pénétrer dans son cytoplasme des germes et des débris divers et de les digérer).

Intertrigo = inflammation au niveau des plis (aisselles, aine,..), d'origine bactérienne ou mycosique, favorisée par la transpiration excessive, l'obésité ou une mauvaise hygiène corporelle.

Lancéolée = se dit de tout organe végétal dont la forme rappelle celle d'un fer de lance.

Leucocyte = cellule du sang et tissu lymphoïde, capable de se rendre dans les différents tissus pour participer aux défenses immunitaires.

Lipopolysaccharide = composant de la paroi des bactéries à gram négatif, formant la membrane externe.

Macrophage = grande cellule ayant la propriété d'ingérer et de détruire des particules (cellules lésées ou vieilles, particules étrangères, bactéries,...) par phagocytose.

Mastocyte = cellule granuleuse d'origine médullaire se rencontrant essentiellement dans les tissus conjonctifs.

Mésocarpe = partie moyenne, souvent épaisse et charnue ou filandreuse, du péricarpe des fruits, située entre l'épicarpe (peau) et l'endocarpe. C'est une partie comestible des fruits à noyau.

Mitochondrie = élément du cytoplasme de la cellule animale ou végétale dont le rôle essentiel est d'assurer l'oxydation, la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie par la cellule et le stockage de certaines substances.

Monocyte = grande cellule appartenant à la lignée granulo-monocytaire, présente dans la moelle osseuse et dans le sang.

Muguet = nom commun d'une candidose à *Candida albicans* marquée par des plaques d'aspect blanchâtre qui affectent les muqueuses buccales.

Mutagène = qualifie ou désigne un agent physique ou chimique capable de provoquer des mutations géniques ou chromosomiques à une fréquence supérieure aux fréquences spontanées.

Myxovirus = famille de virus comprenant les *Orthomyxoviridae* (influenzae A et B responsables de la grippe) et les *Paramyxoviridae* (paramyxovirus responsables d'infections respiratoires, de laryngites et des oreillons ; pneumovirus responsables de bronchites et de pneumopathies ; morbillivirus provoquant la rougeole).

Néphropathie = affection diffuse touchant les deux reins.

Norovirus = virus faisant partie de la famille des *Caliciviridae*, responsable de gastro-entérite sporadique chez l'Homme.

Onyxis = toute inflammation d'un ongle.

Panaris = pathologie infectieuse aiguë primitive d'un segment cutané ou sous-cutané du doigt, du sabot, du pourtour de l'ongle ou de sa matrice. Il peut aussi affecter l'orteil. Il survient notamment après un traumatisme minime (piqûre par écharde ou autre objet) qui permet la pénétration de l'agent infectieux.

Perlèche = infection cutanée localisée aux commissures des lèvres.

Phagocytose = mécanisme d'endocytose qui permet à certaines cellules spécialisées (macrophages, polynucléaires neutrophiles) ainsi qu'à certains organismes unicellulaires (protistes) - l'ingestion de particules étrangères telles que bactéries, débris cellulaires, cellules apoptotique, particules chimiques... C'est un moyen de défense et de détoxification de l'organisme.

Piriforme = qui est en forme de poire.

Placebo = préparation dépourvue de tout principe actif, utilisée à la place d'un médicament pour son effet psychologique, dit « effet placebo ».

Plaquette = cellule sans noyau, qui joue un rôle important dans les phénomènes de coagulation du sang et d'inflammation.

Plasma = partie liquide du sang contenant les constituants hydrosolubles et les particules de lipoprotéines, sans éléments figurés.

Plasminogène = enzyme synthétisée par le foie, existant normalement dans le plasma à l'état inactif et pouvant être transformée en plasmine active.

Plasmocyte = cellule médullaire d'origine lymphocytaire, à noyau excentré, se rencontrant dans le sang et sécrétant des immunoglobulines. Il joue un rôle essentiel dans l'immunité humorale.

Polynucléaire = leucocyte dont le noyau polylobé présente de nombreuses granulations aussi appelé granulocyte.

Protéolyse = dégradation d'une protéine ou d'un peptide par hydrolyse des liaisons peptidiques. Elle peut être totale, partielle, réalisée par voie chimique ou enzymatique.

Rhinovirus = virus à ARN de la famille des *Picornaviridae*, agent du rhume ou coryza, et d'atteintes respiratoires bénignes.

Rotavirus = genre de virus de la famille des *Reoviridae* responsable de la gastro-entérite aiguë, fébrile, sporadique des jeunes enfants, avec déshydratation.

Syphilis = maladie infectieuse due au tréponème pâle, sexuellement transmissible, et se manifestant initialement par un chancre et plus tardivement par des atteintes viscérales et nerveuses.

Tensioactif = qualifie ou désigne un composé amphiphile qui, en s'adsorbant à l'interface, agit sur la tension superficielle ou interfaciale des liquides ou l'énergie de surface des solides.

Tératogène = agent mécanique, chimique, physique ou microbien qui, appliqué à l'oeuf ou à l'embryon en cours de développement, détermine des formes monstrueuses.

Tissu conjonctif = tissu d'origine mésenchymateuse, faisant jonction entre les autres tissus, et constitué par une substance fondamentale, des fibres et des cellules

d'aspects divers.

Tissu interstitiel = structure qui comble les espaces entre les cellules parenchymateuses des organes.

Vasoconstriction = diminution du calibre des vaisseaux par contraction de leurs cellules musculaires.

Vasodilatation = augmentation du calibre des vaisseaux par relâchement de leurs cellules musculaires.

Introduction

A l'heure des scandales sanitaires (médiator, dépakine,..) et environnementaux (Tchernobyl, Erika, Fukushima,...), une prise de conscience est en train de s'opérer au sein de la population française. Concernant le domaine de la santé, de plus en plus de gens se tournent vers les médecines complémentaires et alternatives ainsi que le soin via une meilleure alimentation voire la prise de compléments à cette alimentation.

Force est de constater que les compléments alimentaires ainsi que la phytothérapie séduisent de plus en plus (45 % des français ont recours à cette dernière en 2011) (TNS Sofres, 2011). Une étude menée en 2009 montre que près d'un adulte sur cinq consomme des compléments alimentaires (Dupuy Maury F., 2015).

Les patients sont ainsi demandeurs de ces produits. De ce fait, le pharmacien doit acquérir ou maintenir des connaissances concernant ces compléments alimentaires.

Venu des États-Unis, l'extrait de pépins de pamplemousse (EPP), complément alimentaire obtenu à partir de *Citrus x paradisi*, a fait ses débuts en Europe il y a une vingtaine d'années. En France, l'EPP est accessible dans les magasins de produits issus de l'agriculture biologique, en parapharmacie, via internet mais également en officine. Faisant parti des demandes actuelles des patients, le pharmacien doit ainsi connaître les différentes spécialités en contenant afin d'asseoir un conseil solide. C'est pourquoi j'ai choisi d'orienter mon mémoire sur ce sujet .

Dans un premier temps, une présentation générale de l'EPP sera réalisée. Nous expliciterons le mode d'obtention des EPP et leur composition. Nous nous attarderons également sur leur statut réglementaire de complément alimentaire et leurs allégations.

Puis nous analyserons les propriétés pharmacologiques rapportées pour ces extraits à la lumière de la littérature scientifique. Nous nous focaliserons également sur leurs emplois à l'officine.

Dans une dernière partie, les limites (effets indésirables, interactions médicamenteuses) des EPP seront développées. Une plaquette résumé à destination des officinaux sera proposée.

1 L'extrait de pépins de pamplemousse : Généralités

1.1 Histoire d'une découverte fortuite

C'est au Dr Jacob Harich (1919 – 1996) que l'on doit la découverte de cet extrait de pépins de pamplemousse. Né en Yougoslavie, il migra ensuite aux Etats-Unis. Physicien et médecin, il fut lauréat du prix Einstein (Sharamon S. et coll., 1997).

Jardinier à ses heures perdues, il remarqua dans les années 80 que les pépins de pamplemousse présents dans son compost ne se décomposaient pas. Suite à cette observation, il décida d'analyser la composition de ces pépins afin d'élucider la raison de leur capacité à ne pas pourrir. Il mit alors en évidence la présence de composés à activité antimicrobienne dans l'extrait de ces pépins, les désignant à cette époque par les termes : « d'antibiotiques naturels » (Lefief-Delcourt A., 2009).

Ces recherches furent poursuivies par le Dr Allan Sachs persuadé que l'EPP est l'« antimicrobien supérieur » et puis par divers laboratoires dont l'institut Pasteur en France, l'institut pour la micro-écologie en Allemagne, le southern research institut aux USA, l'université de Sao Paulo au Brésil aboutissant à la confirmation des activités antivirales, antibactériennes et antifongiques de l'EPP (Sachs A., 1997).

1.2 Une confusion d'espèces

Le terme de « pamplemousse » est trompeur. En effet, il peut désigner le fruit de deux espèces de *Citrus*. Pour la population, il s'agit des fruits communément rencontrés sur les étales des magasins ou marchés français. Cependant, ce terme désigne également le pamplemousse vrai, très peu rencontré en Europe. Ce nom vernaculaire est donc source inévitablement de confusions.

Découvrons dans les paragraphes suivants les fruits des deux espèces, le véritable pamplemousse ainsi que le « pamplemousse des étales » appelé en fait pomelo et source des extraits étudiés.

1.2.1 Pamplemousse

1.2.1.1 Définition

Le terme pamplemousse provient du néerlandais « pomelmoes », pomel signifiant « épais » et limoes « citron ».

Il est défini comme étant le « fruit comestible du pamplemoussier, qui se distingue par son volume et l'épaisseur de sa peau, mais dont la pulpe peu juteuse et acide fait qu'il ne se consomme guère que confit ou en confiture » (Klein J.R. et coll., 2005).

1.2.1.2 Classification

Ordre : Sapindales

Famille : **Rutacées**

Genre : *Citrus*

Nom binominal : ***Citrus maxima* (Burm.) Osbeck**

Synonymes : ***Citrus grandis* (L.) Osbeck, *Aurantium maximum* (Burm.), *Citrus aurantium* L., *Citrus decumana* L....** (Tropicos.org, 2016).

1.2.1.3 Description botanique

Citrus maxima est originaire d'Asie. Il est très répandu en forêt tropicale, présents aux États-Unis et en Amérique du Sud (Best Herbal Health, 2014).

Ce pamplemoussier est un arbre fruitier épineux, pouvant atteindre plus de 10 mètres de haut (6 à 12 mètres). Il présente de grandes feuilles vertes foncées, persistantes, luisantes et ovales-**lancéolées** (Figure 1).

Les fleurs sont blanches, cireuses à 5 pétales formant une étoile, isolée ou en grappe (Figure 2). Elles sont très odorantes (Morton J., 1987).



Figure 1: *Citrus maxima* (Videt A., 2004)



Figure 2: Fleurs de *Citrus maxima* (Tela Botanica, 2010)

Enfin le fruit est grand (10-30 cm), légèrement **piriforme**, à peau rugueuse jaune-verte, à chair épaisse jaune ou rose à maturité. La pulpe acidulée et amère, au goût désagréable, peut être jaune verdâtre voire rouge (Figure 3) (Morton J., 1987).



Figure 3: Fruit de *Citrus maxima* (Best Herbal Health, 2014)

1.2.1.4 Composition chimique du pamplemousse vrai

L'enveloppe la plus externe de ce fruit, l'épicarpe, contient principalement de la pectine. Tandis que le **mésocarpe** (membrane blanche entourant la pulpe) et l'**endocarpe** (pulpe) contiennent un grand nombre de flavonoïdes comme du lycopène, des limonoïdes, de la naringénine (Figure 4).

Ce fruit est une source importante de vitamine C (37mg/100g), de cuivre (0,04mg/100g), de vitamine B5 (0,27mg/100g) et de vitamine A (0,015mg/100g) (Laboratoire Yves Ponroy, 2016).

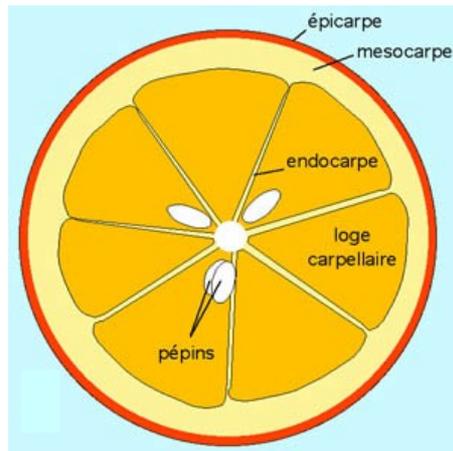


Figure 4: Coupe transversale du fruit du *Citrus maxima* (Université Pierre et Marie Curie, 2010)

1.2.2 Pomelo

1.2.2.1 Définition

Ce terme serait issu du latin « pomum-melo » signifiant pomme-melon. On peut y voir aussi une altération de l'anglais « pomelmoose » qui est de même origine que le français « pamplemousse ». Ce qui conforte l'idée de l'existence d'une confusion entre les deux espèces. Le terme pomelo désigne le fruit de *Citrus x paradisi* (Chauvet M., 1980).

Cet arbre proviendrait de l'hybridation naturelle entre l'oranger (*Citrus sinensis*) et le pamplemousse vrai (*Citrus maxima*) (Au jardin.info, 2002).

1.2.2.2 Classification

Ordre : Sapindales

Famille : **Rutacées**

Genre : *Citrus*

Nom binominal : ***Citrus x paradisi* Macfad** (Tropicos.org, 2016).

1.2.2.3 Description botanique

Citrus x paradisi est originaire du sud-est de l'Asie et est très répandu en région méditerranéenne.

Cet arbre peut atteindre 6 à 12 mètres présentant une forme arrondie (Figure 5). Les feuilles et les fleurs sont semblables à celles de *Citrus maxima* (GardenBreizh.org, 2005).



Figure 5: *Citrus x paradisi* (Mes rutaceaes, 2000)

Les fruits se regroupent en grappes d'où son nom anglais de « grape-fruit ». Ils peuvent avoir différentes couleurs (vert, jaune ou rose...) selon les variétés. Ils se distinguent des pamplemousses vrais par une taille plus petite, un aplatissement aux deux extrémités, une peau plus fine et une chair moins amère et plus sucrée (Figure 6). Ils sont plus appréciés gustativement que les pamplemousses (consommés sous forme de jus de fruit, de demi-fruit pour un repas ou confiture) (Au jardin.info, 2002).



Figure 6: Fruit de *Citrus x paradisi* (Healthy Body And More, 2013)

C'est donc ce dernier, le pomelo et non le pamplemousse vrai, qui est au centre de ce sujet.

1.2.2.4 Composition chimique du pomelo

Le fruit du pomelo est connu pour sa richesse en citroflavonoïdes, limonoïdes et vitamine C. Voyons plus en détails ces catégories de composés

1.2.2.4.1 Citroflavonoïdes

1.2.2.4.1.1 Généralités

Les citroflavonoïdes sont des pigments polyphénoliques généralement jaune, appartenant au groupe des flavonoïdes que l'on trouve spécifiquement dans l'épicarpe des fruits du genre *Citrus* (SFA Paris, 2007).

Provenant biogénétiquement de la voie de l'acide shikimique et de celle des polyacétates, ils dérivent du noyau flavane (2-phénylchromane) et possèdent donc un squelette en C₆-C₃-C₆ (Figure 7) (Bruneton J., 2009).

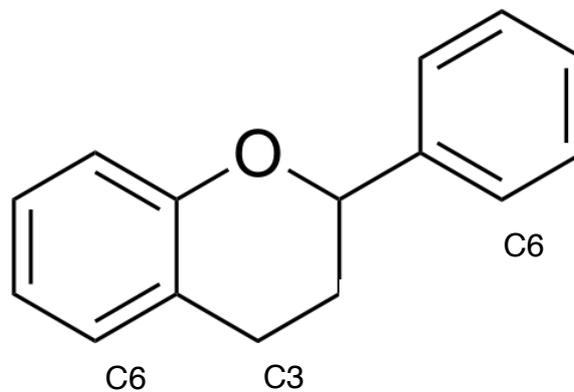


Figure 7: Noyau flavane (Natural Products, 2014)

Les citroflavonoïdes existent sous forme d'aglycones simples (structures dépourvues de sucre) ou sous forme d'**hétérosides** (**aglycones** additionnées de sucre).

Ils visent à réduire la fragilité et la perméabilité des capillaires par leurs propriétés « vitaminiques P ». Piégeurs de radicaux libres *in vitro*, on leur octroie par conséquent des propriétés anti-oxydantes. La naringine et la quercétine, deux citroflavonoïdes exercent une activité anti-ulcérogène (Faculté de Pharmacie de Monastir, 2013). Ce sont des inhibiteurs *in vitro* de certains systèmes enzymatiques comme la tyrosinase qui semble être inhibée par un extrait aqueux de citroflavonoïdes (SFA Paris, 2007). Enfin, ils favorisent l'absorption, améliorent et prolongent l'action de la vitamine C (Faculté de Pharmacie de Monastir, 2013).

1.2.2.4.1.2 Citroflavonoïdes du pomelo

Ils se trouvent dans l'ensemble du fruit, mais en majorité dans le **mésocarpe**. Leur concentration totale est la plus élevée dans le fruit mûr fraîchement cueilli avec 14,5 % de citroflavonoïdes.

Le principal citroflavonoïde est la naringine qui représente environ 7,2 g/100g du fruit à pleine maturité. Elle est retrouvée dans le **mésocarpe** à un taux de 490 à 4100 mg/100g et dans les pépins à un taux de 1070 à 2240 mg/100g (Zhang J., 2007).

Sa partie aglycone correspond à la naringénine (Figure 8), partie à laquelle s'ajoute un groupement rutinosyl (glucose + rhamnose : partie osidique) (Figure 9).

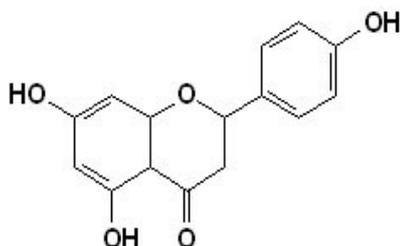
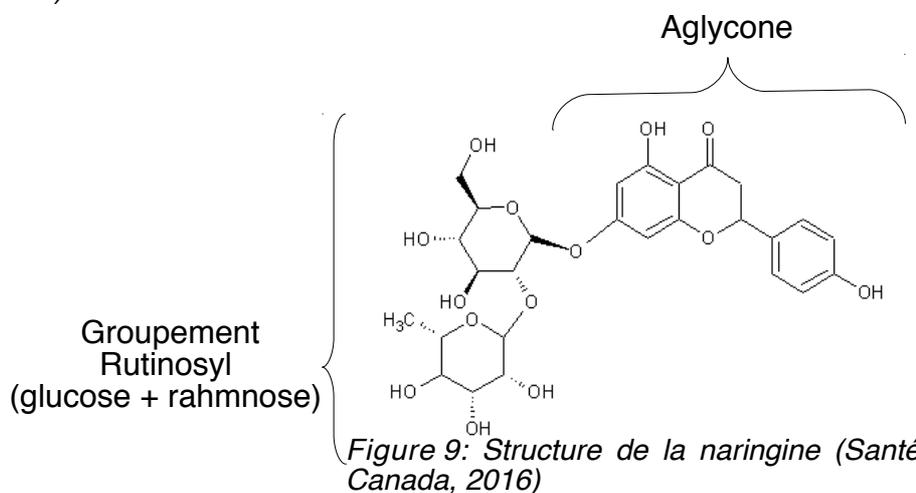


Figure 8: Structure de la naringénine (Supplement Science, 2016)



L'hespéridine, autre citroflavonoïde constitué du groupement rutinosyl (partie osidique) et de l'hespérétine (partie **aglycone**) (Figure 10) est essentiellement présente dans le **mésocarpe** du pomelo à des concentrations moindres par rapport à la naringine (0-20 mg/100g) (Zhang J., 2007).

On la retrouve également dans l'épicarpe du pomelo à une concentration de 29,5

mg/100g (Zhang J., 2007) (Baron J. et coll., 2016).

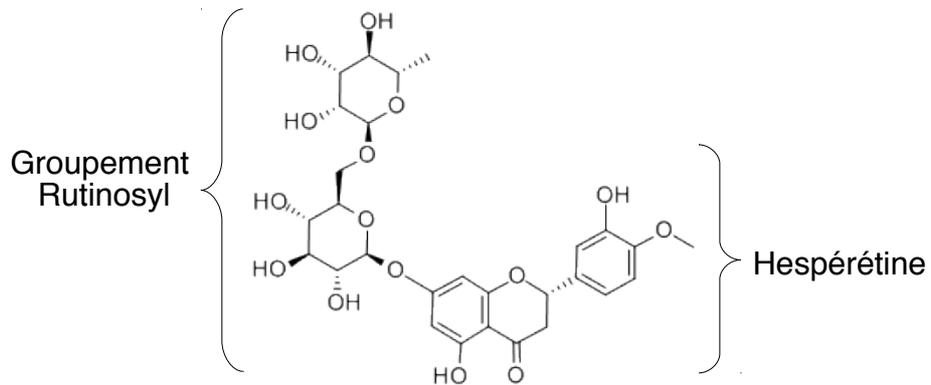


Figure 10: Structure de l'hespéridine (Chemical Book, 2016)

La poncirine (Figure 11) est également présente dans le **mésocarpe** du pomelo à une teneur comprise entre 0 et 638 mg/100g et dans l'épicarpe jusqu'à 140 mg/100g (Zhang J., 2007)

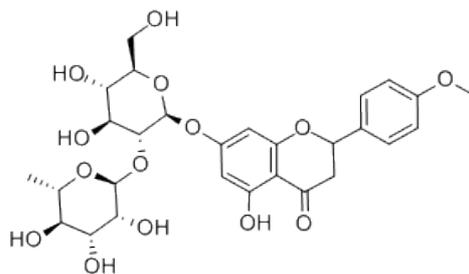


Figure 11: Structure de la poncirine (Chemical Book, 2016)

Un dernier flavonoïde retrouvé dans le pomelo est la quercétine (**aglycone**) (Figure 12), flavonoïde de type flavonol aussi nommé quercétol. Sa concentration dans un jus de pomelo est au maximum de 0,21 mg/100mL (Gattuso G. et coll., 2007).

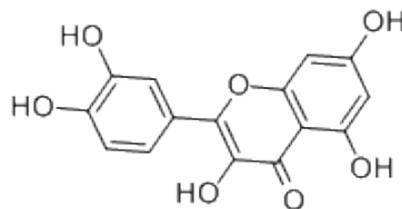


Figure 12: Structure de la quercétine (Chemical Book, 2016)

1.2.2.4.2 Limonoïdes

1.2.2.4.2.1 Généralités

Les limonoïdes sont des triterpènes également présents dans les fruits des plantes du genre *Citrus*. Ils sont responsables du goût amer des jus d'agrumes après leur pressage (Bruneton J., 2009).

Les triterpènes sont des molécules à 30 atomes de carbone provenant d'une structure de base nommée squalène, elle-même issue de l'association de deux molécules à 15 atomes de carbone nommées farnesylpyrophosphate (FPP).

FPP + FPP → squalène → triterpènes (dont limonoïdes)

Les limonoïdes sont donc des éléments résultants de la cyclisation du squalène (Figure 13) (Trillini B., 2000).

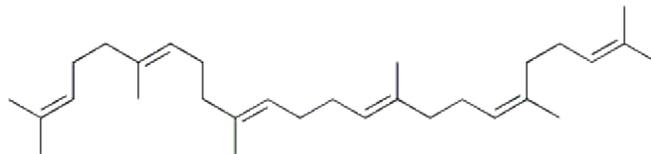


Figure 13: Structure du squalène (30 atomes de carbone)
(*Chemical Book*, 2016)

Ils existent également sous forme **aglycone** ou sous forme d'**hétérosides** (Trillini B., 2000).

Les limonoïdes contenus dans les agrumes seraient connus pour avoir une action hypocholestérolémiant, un potentiel inhibiteur sur les cellules cancéreuses (prolifération) et un effet stimulant sur le système immunitaire (Passeport Santé, 2011).

1.2.2.4.2.2 Limonoïdes du pomelo

Ils sont retrouvés majoritairement dans les pépins et dans une moindre mesure dans le **mésocarpe** du pomelo à des concentrations de 0,31-0,87 % du poids sec du fruit (Ozaki Y. et coll., 1991).

Les limonoïdes sont en majorité sous forme **aglycone** dans les pépins immatures puis au fur et à mesure de la maturation, des formes hétérosidiques peuvent apparaître.

Le principal limonoïde des pépins de pomelo est la « nomiline » (sous forme

glucoside : 2,01 mg/g de poids sec) (Figure 15), qui est aussi le précurseur d'autres limonoïdes comme la limonine également présente (1,48 mg/g de poids sec) (Figure 14) (Ozaki Y. et coll., 1991).

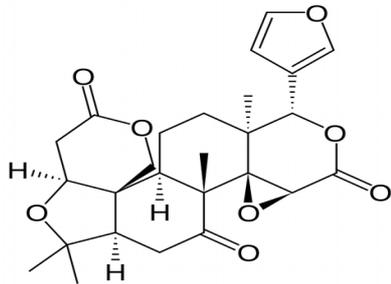


Figure 14: Structure de la limonine (Chemical Book, 2016)

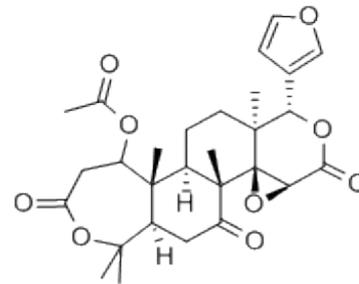


Figure 15: Structure de la nomiline (Chemical Book, 2016)

Dans le **mésocarpe**, la présence de limonoïdes peut s'observer sous la forme d'acide limonoïque (Figure 16) (Bruneton J., 2009).

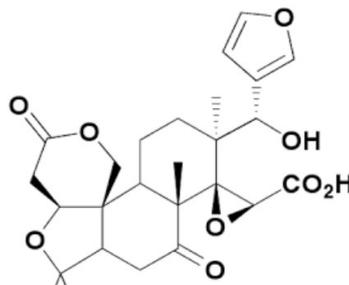


Figure 16: Structure de l'acide limonoïque (Bruneton J., 2009)

1.2.2.4.3 Vitamine C

1.2.2.4.3.1 Généralités

La vitamine C (Figure 17) aussi appelée acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble et très fragile (sensible à la lumière, la chaleur, l'air...). Non synthétisable par l'homme et pourtant d'un grand intérêt, celui-ci doit donc la puiser dans son alimentation notamment par consommation de végétaux capables eux de la synthétiser à partir du D-glucose (Bruneton J., 2009).

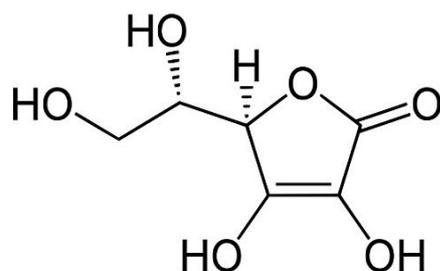


Figure 17: Structure de la vitamine C
(Dehmolaei A. et coll., 2014)

La vitamine C est connue pour ses propriétés anti-radicaux libres lui permettant de diminuer leurs conséquences négatives sur les cellules de l'organisme. Elle intervient également dans de nombreuses réactions biologiques comme la synthèse du collagène. Elle permet une meilleure absorption du fer au niveau intestinal (Passeport Santé, 2015).

Cette vitamine est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. C'est pour cela qu'il existe des recommandations quant à sa consommation. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) par l'ANSES pour un adulte de 18-79 ans est de 93 mg/j (ANSES, 2016).

1.2.2.4.3.2 Vitamine C et pomelo

Cette vitamine est retrouvée dans l'ensemble du fruit mais va se concentrer essentiellement dans le **mésocarpe** et l'épicarpe du pomelo avec des concentrations allant de 108 à 123 mg/100g d'échantillons de fruit frais (Gözde S., 2015).

Une autre source indique également sa présence dans les pépins et le **mésocarpe** à une concentration globale de 38,1 mg de vitamine C pour 100g de *Citrus x paradisi* (USDA, 2001).

1.2.2.4.4 Autres composants

1.2.2.4.4.1 Eau et minéraux

Le pomelo est très riche en eau (89,31 g/100g de fruit) (USDA, 2001).

Il est également source de potassium avec une teneur de 147 mg/100g et source de calcium et de phosphore avec une teneur de 11 mg/100g de fruit frais (USDA, 2001).

1.2.2.4.4.2 Autres vitamines

Le pomelo est une source importante de vitamine A avec une concentration de 259 UI/100g soit 173 mg/100g de fruit frais. La vitamine B9 ou acide folique est également présente à raison de 12 mg/100g de fruit (USDA, 2001).

1.3 L'extrait de pépins de pamplemousse

L'EPP est un produit obtenu à partir du fruit du *Citrus x paradisi*. Regardons plus en détails le mode de production, la composition et les spécialités de cet extrait.

1.3.1 Méthode d'obtention de l'extrait de pépins de pamplemousse

L'EPP est obtenu par extraction non seulement de grandes quantités de pépins mais aussi de la pulpe et du **mésocarpe** du pomelo (Sharamon S. et coll., 1997).

La pulpe, les pépins et le **mésocarpe** sont séchés puis réduits en poudre. À cette poudre est ajoutée de l'eau puis après un certain temps, une filtration est réalisée afin d'éliminer les fibres et la pectine résiduelle. La pâte obtenue est ensuite séchée à basse température et pulvérisée permettant l'obtention d'une poudre concentrée en composés. Cette poudre est ensuite mélangée à de la glycérine végétale de préférence, chauffée sous haute pression puis refroidie et filtrée permettant ainsi l'obtention de l'EPP (Thouny J., 2008) (Vialard D., 2014).

Et à noter que pour des soucis de confidentialité, le protocole d'obtention est décrit de façon très succincte voire incomplète (absence de quantité, de temps d'extraction...).

Il a déjà été recensé quelques digressions chez certains fabricants lors de la préparation des formes commercialisées comme l'usage de solvants autres que l'eau (alcool...) pour effectuer leur extraction (Vialard D., 2014).

1.3.2 Composition de l'extrait de pépins de pamplemousse

1.3.2.1 *D'après la littérature*

Un article paru dans *Fitoterapia* en 2004 précise la composition en citroflavonoïdes d'un EPP commercial. Cet extrait glycéринé contient 6700 mg/kg de citroflavonoïdes totaux dont 4990 mg/kg de naringine, 1040 mg/kg de néonaringine, 490 mg/kg d'héспéridine, 80 mg/kg de poncirine et 100 mg/kg de quercétine (Giamperi L. et coll., 2004).

Selon Sharamon S., l'extrait contiendrait de l'acide ascorbique, de la naringine, de l'isosacuranétine, de la néohéспéridine, de l'héспéridine, du glucoside du dihydrokaempferol, de la poncirine, du glucoside de quercétine, du glucoside de kaempferol, de l'apigénine rutinoside, de la rhoifoline, de l'heptaméthoxyflavonide et de la nobilétine (Sharamon S. et coll., 1997).

Ainsi les principaux citroflavonoïdes et la vitamine C précédemment évoqués dans la composition du pomelo sont retrouvés dans l'EPP d'après la littérature. Les limonoïdes ne semblent pas présents dans l'extrait. En effet, ces composés étant responsable d'amertume, le procédé de fabrication de l'extrait évite souvent leur obtention dans le produit fini. Ici, l'extraction est réalisée avec de l'eau dans laquelle ils sont peu extractibles.

1.3.2.2 *Extraits commerciaux*

Idéalement, d'après leur protocole d'obtention, les spécialités d'EPP commercialisées ne doivent contenir qu'un extrait concentré de pépins de pamplemousse et de la glycérine. Cependant, la littérature rapporte également la présence de conservateurs dans certaines de ces spécialités commerciales.

De plus, l'analyse des étiquetages de 14 spécialités vendues en pharmacie, magasins de produits issus de l'agriculture biologique et internet, signale la présence d'un conservateur et indique la présence d'additifs comme de l'eau, du caramel ou l'association à d'autres extraits de plantes.

Voyons plus en détail la composition de ces spécialités.

1.3.2.2.1 Les composants naturels

Comme indiqués dans la littérature, les composants naturels de l'EPP sont les citroflavonoïdes et la vitamine C.

1.3.2.2.1.1 Teneur en citroflavonoïdes

La teneur en citroflavonoïdes est variable selon les spécialités. Mais de façon générale, elle est comprise entre 20 et 35 % avec 400 à 1200 mg/100ml de produit fini (Tableau 1).

Extraits commerciaux	Teneur en bioflavonoïdes (mg/100ml)
EPP 700 (Santé verte)	≥ 700
Kamibiotic (Laboratoire Kamichi)	400
Extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté)	1000
Extrait fluide pépins de pamplemousse (Cosmediet)	Non communiquée
Citruvital (Ladrôme)	1000
EPP pamplemousse synergisé (Copmed)	700
EPP 1200+ bio (Phytofficine)	1200
Pépins de pamplemousse (Fructivia)	800
Extrait de pépins de pamplemousse (Nat & Form)	800
Grapefruit seed extract (Biovea)	600
Extrait de pépins de pamplemousse 1200 (HerbaViva)	1200
Extrait de pépin de pamplemousse 1200 (Jolivia)	1200
EPP 1200 (3 Chênes)	1200
EPP 800 (Pharm'up)	800

Tableau 1: Teneur en citroflavonoïdes des spécialités commerciales d'EPP

On peut remarquer que la description qualitative de la composition en citroflavonoïdes n'est pas précisée.

1.3.2.2.1.2 Vitamine C

12 des 14 spécialités étudiées indiquent la présence de vitamine C sur leur emballage. La quantité n'est précisée que par 4 laboratoires. Elle est ≥ 3 g/100ml. Ces 3g de vitamine C correspondent à 70,3 % des valeurs nutritionnelles de référence (Nutrisanté, 2016) (Tableau 2).

Extraits commerciaux	Teneur en vitamine C (g/100ml)
EPP 700 (Santé verte)	≥ 3
Kamibiotic (Laboratoire Kamichi)	3
Extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté)	3
Extrait fluide pépins de pamplemousse (Cosmediet)	Non communiquée
Citruvital (Ladrôme)	0
EPP pamplemousse synergisé (Copmed)	0
EPP 1200+ bio (Phytofficine)	Non communiquée
Pépins de pamplemousse (Fructivia)	Non communiquée
Extrait de pépins de pamplemousse (Nat & Form)	≥ 3
Grapefruit seed extract (Biovea)	Non communiquée
Extrait de pépins de pamplemousse 1200 (HerbaViva)	Non communiquée
Extrait de pépin de pamplemousse 1200 (Jolivia)	Non communiquée
EPP 1200 (3 Chênes)	Non communiquée
EPP 800 (Pharm'up)	Non communiquée

Tableau 2: Teneur en vitamine C de 14 spécialités commerciales d'EPP

1.3.2.2.2 Excipients

1.3.2.2.2.1 Définition

Un excipient est désigné comme étant « une substance associée au principe actif d'un médicament et dont la fonction est de faciliter l'administration, la conservation et le transport de ce principe actif jusqu'à son site d'absorption » (Larousse.fr, 2014).

D'après l'académie nationale de pharmacie, son rôle est :

« - technologique, lorsqu'il est indispensable à l'obtention des caractéristiques fondamentales souhaitées pour la forme galénique choisie (par exemple diluant ou solvant)

- celui d'un additif, lorsqu'il est ajouté pour améliorer certaines qualités d'une préparation (par exemple colorant ou édulcorant)

- biopharmaceutique, lorsqu'il permet de moduler la mise à disposition de la substance active dans l'organisme en intervenant sur sa libération et/ou sur sa distribution.

Tout excipient est également défini par son usage, qui découle de ses propriétés physicochimiques. » (Acadpharm.org, 2016).

Il doit être neutre vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme. Les principaux excipients utilisés en pharmacie sont l'eau, diverses huiles (huile d'amande douce, huile d'arachide, ...), des alcools (éthanol, propylène-glycol, ...), des cires (cire blanche d'abeille, blanc de baleine, lanoline, ...), des sucres (saccharose,...), des celluloses, des protéines, des minéraux... (SlideShare, 2015).

En ce qui concerne les EPP, la glycérine est le principal excipient présent dans l'extrait mais des conservateurs comme des ammoniums quaternaires, des parabènes, du triclosan ou d'autres additifs peuvent également être présents, indiqués ou non sur l'étiquetage (Tableau 3).

Extraits commerciaux	Autres composants
EPP 700 (Santé verte)	Glycérol (épaississant) + caramel (colorant)
Kamibiotic (Laboratoire Kamichi)	Glycérine + eau purifiée
Extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté)	Non communiqué
Extrait fluide pépins de pamplemousse (Cosmediet)	Glycérine + eau
Citruvital (Ladrôme)	Sirop d'agave, extrait <i>Citrus maxima</i>
EPP pamplemousse synergisé (Copmed)	Extrait aqueux d'écorce de citron, de racine de gentiane, de semence de carvi ; huile essentielle de

	pamplemousse ; jus concentré de citron ; sorbate de potassium
EPP 1200+ bio (Phytofficine)	Glycérine + eau
Pépins de pamplemousse (Fructivia)	Non communiqué
Extrait de pépins de pamplemousse (Nat & Form)	Glycérine végétale + eau + alcool biologique
Grapefruit seed extract (Biovea)	Glycérine végétale
Extrait de pépins de pamplemousse 1200 (HerbaViva)	Eau + glycérine végétale
Extrait de pépin de pamplemousse 1200 (Jolivia)	Eau + glycérine
EPP 1200 (3 Chênes)	Eau + glycérine
EPP 800 (Pharm'up)	Eau + glycérine

Tableau 3: Présence d'autres composants dans les extraits commerciaux

1.3.2.2.2.2 La glycérine

1.3.2.2.2.2.1 Généralités

La glycérine, aussi appelée glycérol, propa-1,2,3-triol voire trihydroxypropane de formule chimique $C_3H_8O_3$ est un liquide visqueux, incolore et inodore obtenu à partir d'huiles végétales (coco, soja, olive). Elle est reconnaissable à son goût chaud et sucré (VWR International, 2001) (Pharmacopée européenne, 2010).

C'est un produit qui n'est pas considéré comme dangereux selon la directive 67/548/CEE. En cas d'inhalation, il peut causer une faible irritation des voies respiratoires ainsi qu'une faible irritation cutanée. Si une trop grande quantité de glycérine est absorbée, des vomissements, des douleurs abdominales, des **céphalées** ou des diarrhées peuvent être constatées (VWR International, 2001).

1.3.2.2.2.2.2 Dans les EPP

La glycérine est retrouvée dans les EPP par le biais du mode de préparation de ces extraits. De plus, son caractère sucré va permettre de rendre le produit moins amer, ce qui facilitera sa prise.

Elle joue également le rôle d'épaississant. 10 des 14 spécialités commerciales étudiées indiquent la présence de glycérine dans leur composition sans information quantitative (Tableau 3).

1.3.2.2.2.3 Les conservateurs

1.3.2.2.2.3.1 Généralités

Un conservateur est défini comme étant une « substance utilisée pour prolonger la conservation d'un médicament ou d'un produit cosmétique en évitant les altérations chimiques et/ou en inhibant le développement de microorganismes » (Acadpharm.org, 2016). Ces conservateurs peuvent être à l'origine d'effets indésirables chez l'homme d'où l'existence d'un système d'évaluation et de surveillance de ces produits.

Il existe ainsi une législation concernant leur utilisation. Leur présence doit être mentionnée sur les étiquetages (nom complet ou par un code « E2 ») (Journal officiel de l'Union européenne, 2008).

Seul le sorbate de potassium est évoqué comme agent de conservation dans un des étiquetage des 14 spécialités étudiées (Tableau 3). Cependant des études scientifiques, menées il y a quelques années, rapportent également la présence de chlorure de benzalkonium, de chlorure de benzéthonium, de triclosan, ou de méthylparabène dans certaines spécialités. Étudions ces conservateurs un peu plus en détails dans les paragraphes ci-dessous.

1.3.2.2.2.3.2 Le sorbate de potassium

Le sorbate de potassium (E202) qui a pour formule brute $C_6H_7KO_2$ (Figure 18) est obtenu à partir de l'acide sorbique (E200) (CNESST, 2016).

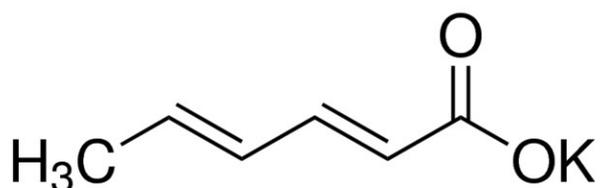


Figure 18: Représentation du sorbate de potassium

Il existe peu d'informations sur la toxicité aiguë ou chronique du sorbate de potassium chez l'homme mais les études effectuées sur les animaux sont rassurantes (CNESST, 2016).

1.3.2.2.3.3 Le chlorure de benzalkonium

1.3.2.2.3.3.1 Dans les EPP

Une étude menée par Takeoka G.R. et son équipe a mis en évidence la présence de chlorure de benzalkonium après extraction au chloroforme d'une spécialité d'EPP commerciale (Takeoka G.R. et coll., 2005).

Une autre étude menée en 2006, a quantifié la présence de chlorure de benzalkonium à raison de 0,2 et 1,8 % dans 2 échantillons d'EPP commerciaux (Ganzera M. et coll., 2006).

1.3.2.2.3.3.2 Généralités

Le chlorure de benzalkonium est un ammonium quaternaire. Il a pour formule $C_6H_5-CH_2-N^+(CH_3)_2-CH_2(CH_2)_nCH_3, Cl^-$ avec $n = 6$ à 16 (Figure 19).

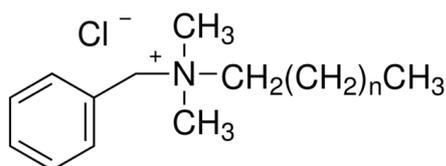


Figure 19: Structure du chlorure de benzalkonium (MP Biomedical, 2010)

Il est surtout utilisé dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique pour ces propriétés **tensio-actives** et antimicrobiennes (bactéricides, fongicide,...). Concernant son métabolisme, ce composé, chez l'animal, est absorbé par le tractus gastro-intestinal, se distribue dans les tissus et est éliminé par les reins et les fèces sans subir de changements (Bonnard N. et coll., 2016).

L'exposition au chlorure de benzalkonium ne semble pas entraîner d'effets sur la reproduction animale hormis chez le lapin mais les études sont trop peu nombreuses pour le confirmer totalement. On peut émettre une réserve quand à l'utilisation interne de ce produit chez la femme enceinte (INRS, 2010).

Pour finir, nous pouvons constater que ce composé n'est pas retrouvé dans le référentiel des additifs alimentaires autorisés en alimentation humaine (Codex alimentarius, 2016). Par conséquent, la présence de chlorure de benzalkonium n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires, catégorie à laquelle appartient l'EPP.

1.3.2.2.3.4 Le chlorure de benzéthonium

1.3.2.2.3.4.1 Dans les EPP

Des études relèvent la présence de chlorure de benzéthonium dans des EPP commerciaux à hauteur de 0,3 à 22 % (Avula B. et coll., 2007) (Takeoka G. et coll., 2001).

1.3.2.2.3.4.2 Généralités

Comme le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium fait partie des ammoniums quaternaires. Il a pour formule $C_{27}H_{42}NO_2,Cl$ (Figure 20) (CDC, 2015).

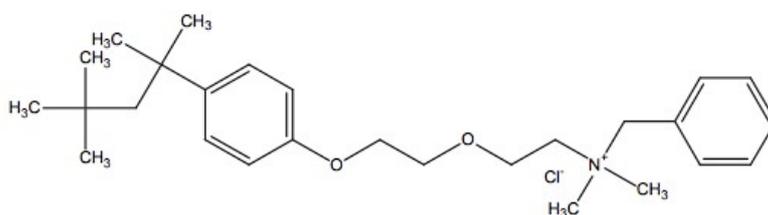


Figure 20: Structure du chlorure de benzéthonium (EPA, 2006)

Ce produit est utilisé comme agent antiseptique et **agent dispersant** (CNESST, 2014), notamment en usage vétérinaire (Dolorex®) (ANSES, 2011).

Cependant, le chlorure de benzéthonium est irritant pour les yeux, la peau (un contact prolongé peut provoquer une **dermatite**) et les voies respiratoires. C'est une substance toxique pour les organismes aquatiques (CDC, 2015). La littérature ne permet pas de faire une évaluation correcte du risque **mutagène**, cancérogène ou sur le développement embryonnaire de ce composé chez l'homme (CNESST, 2014).

Comme pour le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium n'est pas inscrit sur le Codex alimentarius (Codex alimentarius, 2016). On peut en conclure que l'utilisation de ce produit dans les compléments alimentaires n'est pas autorisée.

1.3.2.2.3.5 Triclosan

1.3.2.2.3.5.1 Dans les EPP

Sakamoto S. et son équipe en 1996 ont montré l'existence de triclosan suite à l'extraction par l'alcool d'un EPP commercial (Sakamoto S. et coll., 1996). Lors d'une

étude menée en 2007, ce composé a également été mis en évidence dans 3 EPP commerciaux à des concentrations comprises entre 0,009 et 1,13 % (Avula B. et coll., 2007).

1.3.2.2.3.5.2 Généralités

Le triclosan est un composé phénolique de formule brute $C_{12}H_7Cl_3O_2$ (Figure 21). Il est obtenu par traitement du 2,4,4'-trichloro-2'-methoxydiphenylether par du $AlCl_3$ dans du benzène (Brignon J.M. et coll., 2015).

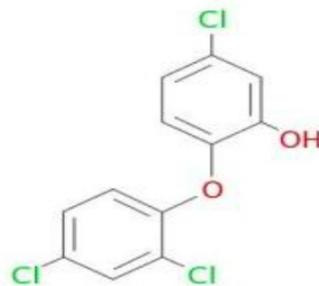


Figure 21: Structure du triclosan
(Brignon J.M. et coll., 2015)

Le triclosan est employé comme agent de conservation et antimicrobien que ce soit dans les cosmétiques (85%), médicaments, textiles ou articles plastiques dans le monde (Brignon J.M. et coll., 2015).

L'absorption de ce composé se fait au niveau digestif mais surtout au niveau cutané du fait de sa forte utilisation en cosmétique. Son élimination se fait essentiellement dans les urines mais également dans le **plasma** et le lait maternel. Aucune étude n'a montré d'effets **cancérigènes**, **mutagènes** ou **tératogène** du triclosan. Cependant, si on applique du triclosan sur la peau, et qu'on s'expose au soleil, on peut observer une réaction photo-allergique avec une **dermatite** au niveau de la zone exposée (Gurpreet Singh D., 2015).

Dans l'UE, le triclosan ne peut pas être utilisé comme conservateur dans les denrées alimentaires, n'ayant pas été inclus dans la directive 95/2/CE du parlement européen et du Conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants (règlement n°1333/2008). Le triclosan n'est donc pas autorisé à rentrer dans la composition des compléments alimentaires comme l'EPP (Eur-Lex, 2008) (Eur-Lex, 2011).

1.3.2.2.3.6 Le méthyl-parabène

1.3.2.2.3.6.1 Dans les EPP

La présence de méthyl-parabène dans des EPP commerciaux a également été signalée dans la littérature scientifique mais seule une étude quantifie ce composé, et à raison de 0,1 et 1,4 % dans deux EPP commerciaux (Ganzera M. et coll., 2006) (Avula B. et coll., 2007).

1.3.2.2.3.6.2 Généralités

Les parabènes sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque (Figures 22, 23). Ce sont des composés présentant des activités antibactériennes et antifongiques. Ainsi grâce à ces propriétés, ils sont utilisés dans le monde comme conservateurs dans des cosmétiques, médicaments, aliments ou produits de nettoyage (Brignon J.M. et coll., 2015).

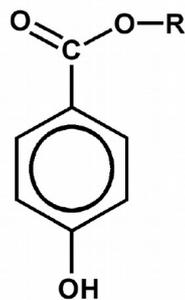


Figure 22: Structure générale des parabènes (Brignon J.M. et coll., 2015)

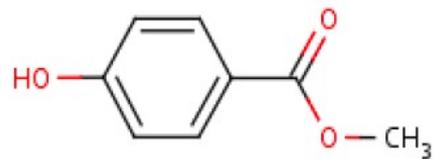


Figure 23: Structure du méthyl-parabène (INRS, 2013)

Le corps humain est exposé au méthyl-parabène essentiellement par voie cutanée et respiratoire. Si une absorption par voie orale a lieu, le méthyl-parabène sera distribué dans l'organisme sans accumulation et sera éliminé par voie urinaire. Il peut être retrouvé dans le lait maternel (INRS, 2013).

Une mise en contact avec la peau ou les yeux de ce composé ou une inhalation, peut parfois entraîner l'apparition d'irritations (Brignon J.M. et coll., 2015). Ce composé est un perturbateur endocrinien. La littérature ne montre cependant pas de conséquence sur la fertilité masculine (INRS, 2013).

En Europe, la réglementation indique que les parabènes peuvent être employés dans les médicaments mais doivent être mentionnés dans la composition du fait de leur risque **allergène** (Brignon J.M. et coll., 2015).

Selon le règlement (UE) n°1129/2011 de la commission sur les additifs alimentaires,

seuls l'éthylparabène (E214), le méthyl-parabène (E218) et leurs sels (E215 et E219) sont autorisés comme additifs alimentaires dans certaines confiseries, viandes transformées, une partie des édulcorants de tables. Cependant, la directive 2006/52/CE du parlement européen et du conseil indique que l'usage de l'ensemble des parabènes dans les compléments alimentaires liquides (forme galénique de certains EPP) n'est pas autorisée (Eur-Lex, 2006) (Eur-Lex, 2011).

1.3.2.2.3.7 Autres composants

L'analyse des étiquetages des 14 spécialités d'EPP indiquent également parfois l'ajout d'eau ou d'alcool, de colorants comme du caramel ou d'édulcorants comme le sirop d'agave en quantités non précisées. De l'huile essentielle de pamplemousse, de l'extrait de *Citrus maxima* ou des extraits d'autres plantes comme des extraits aqueux d'écorces de citron, de racines de gentiane, de semences de carvi ou le jus concentré de citron peuvent également être ajoutés.

Le laboratoire Copmed spécifie en plus que son extrait de pépins de pamplemousse synergisé est sans gluten et sans lactose.

1.3.2.2.3 Remarques

Au cours de mes recherches, j'ai pu constater que certaines spécialités vendues sur internet et pourtant intitulées « extraits de pépins de pamplemousse » (autres spécialités que les 14 indiquées ici) proposaient des extraits de *Citrus grandis* (vrai pamplemousse) et non de *Citrus x paradisi*. Voir même, l'espèce de *Citrus* dont provenait l'extrait pouvait ne pas être précisée pour certaines spécialités.

1.3.2.2.4 Conclusion

Les EPP commercialisés contiennent pour la majorité à la fois des citroflavonoïdes et de la vitamine C. Des excipients peuvent être ajoutés comme des conservateurs, des édulcorants, des colorants ou d'autres extraits de plantes. Cependant la composition est parfois faiblement renseignée avec notamment l'absence de l'indication des quantités voir l'absence de la précision de l'espèce de *Citrus* employée.

Et à noter également que l'usage du méthyl-parabène, du chlorure de benzalkonium, du chlorure de benzéthonium ou du triclosan comme conservateurs n'est pas autorisé dans les EPP. Pourtant leur présence a précédemment été relevée dans

certaines de ces produits d'après la littérature. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans l'analyse de la composition et de l'étiquetage de ces produits afin de ne mettre à disposition des personnes que les spécialités les plus sûres.

1.3.3 Formes galéniques commercialisées

En majorité, l'EPP est commercialisé sous forme de solutions buvables. Cependant, certains laboratoires le proposent également sous forme de gélules, de sprays ou de poudre.

1.3.4 Posologies conseillées par les laboratoires

Les posologies vont varier selon si les usages sont internes ou externes.

1.3.4.1 Usages internes

Les EPP peuvent être utilisés en traitement curatif lié à une infection ponctuelle ou pris en cure dans un cadre préventif (Laboratoires Copmed, 2016).

D'un point de vue général, pour les 14 spécialités étudiées, la posologie correspond à 15 à 25 gouttes d'extrait d'EPP 3 fois par jour diluées dans de l'eau ou du jus de fruit pour masquer le goût amer.

Pour les enfants à partir de 36 mois, il faut compter 3 gouttes pour 10 kg de poids corporel pour l'EPP commercialisé par le laboratoire Santé verte et Kamichi.

1.3.4.2 Usages externes

Pour les usages externes, quelques gouttes d'extraits sont mélangées avec un produit d'hygiène puis appliquées sur la zone à traiter. Cela peut être réalisé avec la spécialité commercialisée par le laboratoire Santé verte (Santé Verte, 2016). La dilution de l'EPP avant une utilisation cutanée est indispensable afin d'éviter toute agression ou irritation de la peau (Sharamon S. et coll., 2003).

Pour un flacon de 100 ml de produits d'hygiène ou d'entretien, il faut mettre 100 gouttes d'extrait (soit 1 goutte pour 1 ml).

1.3.5 Précautions d'emploi

Concernant l'ensemble des spécialités citées précédemment, les laboratoires nous indiquent certains conseils quant à leurs emplois :

- Bien agiter la préparation avant emploi
- Ne pas dépasser la dose journalière indiquée
- Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante
- Un contact avec les yeux nécessite un rinçage abondant à l'eau claire
- Déconseillé aux enfants de moins de 6 ans (sauf pour la spécialité commercialisée par le laboratoire Santé verte et Kamichi)
- A conserver hors de portée des enfants, à l'abri de la chaleur et de l'humidité
- A consommer de préférence avant la date indiquée sur l'emballage
- Ne peut être utilisé comme substitut d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

1.4 Statut réglementaire de l'EPP : Compléments alimentaires

L'EPP dispose du statut de complément alimentaire.

1.4.1 Généralités concernant les compléments alimentaires

1.4.1.1 Définition

Le concept de complément alimentaire a été défini par la directive 2002/46/CE du parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (modifié par le décret n°2011-329 du 25 mars 2011) :

« 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 » (Legifrance.gouv.fr, 2006) (Legifrance.gouv.fr, 2011).

Ces compléments alimentaires peuvent donc comporter :

- des nutriments : vitamines (dont vitamine C) et minéraux
- 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 précédemment et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques ». Il faut que ces substances aient fait l'objet d' « une autorisation d'emploi dans les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière » ou d'« une déclaration pendant une période maximale de douze mois sans refus d'inscription dans l'arrêté ». Il peut aussi s'agir des substances « dont l'emploi est autorisé par arrêté du ministre chargé de la consommation, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ».
- des plantes et préparations de plantes, c'est-à-dire les « ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des substances mentionnées précédemment, 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 » (Legifrance.gouv.fr, 2006) (Legifrance.gouv.fr, 2011).

1.4.1.2 Réglementation

Les compléments alimentaires sont encadrés au niveau européen comme sur le territoire français. Ils doivent répondre aux textes régissant :

- les matières premières agricoles ;
- les denrées alimentaires : obligation de sécurité (hygiène des denrées alimentaires, additifs, arômes, nouveaux ingrédients, matériaux au contact des aliments, contaminants dont résidus de produits phytosanitaires) et obligation d'information

(étiquetage, présentation, publicité, allégations nutritionnelles et de santé, contrôle métrologique des pré-emballages, définitions éventuelles des recettes) ;

- les compléments alimentaires : définitions, sécurité de composition, garanties d'usage, étiquetage (Synadiet, 2014).

1.4.1.3 Fabrication

Les compléments alimentaires doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication qui leur sont applicables (règlement (CE) n°852/2004) (Synadiet, 2014).

Ils doivent être soumis à une analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP, 2006) et à des contrôles de qualité à chaque étape de leur obtention (Synadiet, 2014).

1.4.1.4 Etiquetage

D'après le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, l'étiquetage doit précisément comporter :

- la dénomination « complément alimentaire » ;
- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- la quantité nette des différents nutriments contenus dans le produit fini ;
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée ;
- un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée ;
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié ;
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants (Legifrance.gouv.fr, 2006).

A cela est ajouté :

- la date limite de consommation ;
- les conditions de conservation si nécessaire ;
- le numéro de lot (Synadiet, 2014).

Le règlement (UE) n°1169/2011 du parlement européen et du conseil concernant l'étiquetage, appliqué depuis 2014, implique aussi l'indication des **allergènes**, du pays d'origine, des nanomatériaux, du titre alcoolique et dans certains cas, d'une taille minimale de caractères, ou d'une exemption d'étiquetage des supports (Synadiet, 2014).

1.4.1.5 Commercialisation

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché. Par contre, une déclaration auprès de la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes) est obligatoire (Synadiet, 2014). Cet organisme va alors analyser leur composition et mener des contrôles qualité (Economie.gouv, 2016).

Mais au final, c'est le fabricant qui sera responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché et donc de la sécurité du consommateur (ANSES, 2016).

La vente des compléments alimentaires est autorisée en pharmacies, parapharmacies, grandes surfaces et magasins spécialisées (ANSES, 2016).

Après leur mise sur le marché, les compléments alimentaires sont soumis à une surveillance. En effet, en juillet 2009, la loi hôpital, patients, santé et territoires a confié à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) « 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 » (ANSES, 2016). L'ANSES a donc mis en place un dispositif national de nutrivigilance permettant aux professionnels de santé ou tout autre personne de signaler d'éventuels effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires via un formulaire de déclaration en ligne disponible à l'adresse suivante : <https://pro.anses.fr/nutrivigilance/> (ANSES, 2009).

1.4.1.6 Les allégations

Une allégation est un message présent sur l'emballage ou accompagnant le produit

(publicité, internet,...) et qui fait mention des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou composants (ANSES, 2012).

Il existe deux types d'allégations :

- allégation nutritionnelle : toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre ou plus élevé, ou ne fournit pas, et/ou les nutriments ou autres substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée, ou ne contient pas. Elles peuvent être quantitatives (« riche en ») ou comparative (« à teneur réduite en »).

- allégation de santé : toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, un aliment ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé. Différents types d'allégations de santé sont définies :

- celles améliorant une fonction physiologique (ex : améliore le transit intestinal)

- celles relatives à la réduction d'un risque de maladie (ex : réduire le risque cardiovasculaire)

- celles se rapportant au développement et à la santé de l'enfant (ex : le calcium est bon pour la croissance des enfants) (Synadiet, 2014).

Les allégations nutritionnelles doivent prendre en compte la teneur des nutriments et autres substances en pourcentages contenue dans la denrée alimentaire (acides gras, sucres, sel, vitamines), le rôle et l'importance de la denrée alimentaire dans le régime alimentaire en général ou chez certains groupes à risque (enfants, personnes âgées), la présence de nutriments reconnus scientifiquement comme ayant un effet sur la santé (Eur-Lex, 2015).

Quant aux allégations de santé, elles ne doivent pas être inexactes, susciter des doutes sur la sécurité des denrées alimentaires ou encourager une consommation excessive. Elles sont autorisées à condition que la mention « importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain », ainsi qu'une indication concernant les personnes ne devant pas consommer ce produit soient indiquées (EUR-Lex, 2015) (Synadiet, 2014).

Ces allégations nutritionnelles et de santé relèvent du règlement CE n°1924/2006 du

parlement européen et du conseil datant du 20 décembre 2006 et appliqué le 1^{er} juillet 2007 (Synadiet, 2014).

Ce règlement permet de protéger et de faciliter le choix des consommateurs face aux multiples compléments alimentaires actuellement sur le marché. Mais aussi de veiller à ce que les allégations formulées dans l'étiquetage et la présentation des compléments alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard soient claires, précises et basées sur des preuves scientifiques (Eur-Lex, 2015).

Pour obtenir une allégation, le fabricant, après l'avoir choisie au sein des listes d'allégations autorisées de la Commission Européenne, doit faire une demande d'autorisation auprès de l'EFSA (European Food Safety Authority : autorité européenne de sécurité des aliments) qui la validera ou non (Eur-Lex, 2015).

1.4.2 Application aux EPP

Tout d'abord, on peut remarquer que certaines spécialités parmi les 14 étudiées présentent un étiquetage incomplet par rapport aux recommandations notamment en ce qui concerne les quantités nettes des différents nutriments contenus dans le produit fini, les excipients, les précautions d'emploi et les interactions.

D'autre part, concernant les allégations, les compléments alimentaires à base d'EPP bénéficient d'une allégation de santé officiellement autorisée : « Aide à combattre les refroidissements, favorise la résistance de l'organisme, soutient le système de défense » (Académie Médicale Montaigne, 2014).

A cela s'ajoute les allégations de santé possibles pour la vitamine C qui sont :

- aide à maintenir le fonctionnement normal du système immunitaire pendant et après un exercice physique intense
- contribue à la formation normale de collagène pour assurer le fonctionnement normal des vaisseaux sanguins, la fonction normale des os, des cartilages, des gencives, de la peau et des dents
- contribue à un métabolisme énergétique normal
- contribue au fonctionnement normal du système nerveux, du système immunitaire

- contribue à des fonctions psychologiques normales
- contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif
- contribue à réduire la fatigue
- contribue à la régénération de la forme réduite de la vitamine E
- accroît l'absorption du fer (Journal officiel de l'Union européenne, 2012).

Ainsi, après étude des 14 spécialités, nous pouvons constater que les allégations les plus souvent retrouvées sont : celles concernant le soutien, le maintien ou le renforcement des défenses immunitaires ; celles indiquant le maintien d'un équilibre microbien et celles favorisant le bien-être général (Tableau 4)

Extraits commerciaux	Allégations
EPP 700 (Santé verte)	Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire
Kamibiotic (Laboratoire Kamichi)	Contribue à l'équilibre microbien des organes et tissus et celui de vos défenses naturelles
Extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté)	Aide à soutenir les défenses naturelles de l'organisme et favorise le bien-être général, action protectrice
Extrait fluide pépins de pamplemousse (Cosmediet)	Non communiquées
Citruvital (Ladrôme)	Non communiquées
EPP pamplemousse synergisé (Copmed)	Effets bénéfiques sur les défenses naturelles, favorise la résistance de l'organisme, aide à combattre les refroidissements et contribuerait à l'équilibre microbien des organes et des tissus
EPP 1200+ bio (Phytofficine)	Non communiquées
Pépins de pamplemousse (Fructivia)	Renforce les défenses naturelles et permet de rester en forme
Extrait de pépins de pamplemousse (Nat & Form)	Aide à renforcer le système immunitaire et maintenir la vitalité du corps
Grapefruit seed extract (Biovea)	Aide et traite les inflammations chroniques et aiguës
Extrait de pépins de pamplemousse 1200 (HerbaViva)	Active contre 800 souches de bactéries et virus, 100 souches de champignons, anti-oxydant, résistance contre les

	moisissures et autres parasites
Extrait de pépin de pamplemousse 1200 (Jolivia)	Non communiquées
EPP 1200 (3 Chênes)	Augmente la résistance de l'organisme, soutien de métabolisme, anti-bactérien naturel
EPP 800 (Pharm'up)	Renforce les défenses naturelles, combattre les affections et contribue à améliorer l'état général

Tableau 4: Liste des allégations des 14 spécialités commerciales d'EPP

A ces allégations s'ajoutent celles propres à la vitamine C parfois précisées sur l'étiquetage du produit. Elles proposent également un renforcement du système immunitaire et une protection face au stress oxydatif. En voici un résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) :

Extraits commerciaux	Allégations
EPP 700 (Santé verte)	Contribue au fonctionnement normal du système immunitaire
Kamibiotic (Laboratoire Kamichi)	Contribue à la formation de collagène et à la bonne structure des dents, des os, du cartilage, des gencives, de la peau et des vaisseaux sanguins ; contribue aux fonctions immunologique, neurologique et psychologique normales ; constitue une défense lors des efforts physiques intenses ; contribue à réduire la fatigue
Extrait de pépins de pamplemousse (Nutrisanté)	Protège les cellules contre le stress oxydatif et contribue au fonctionnement normal du système immunitaire de l'organisme
Extrait fluide pépins de pamplemousse (Cosmediet)	Contribue au fonctionnement normal des systèmes immunitaires et nerveux, réduire la fatigue et protège les cellules contre le stress oxydatif
Citruvital (Ladrôme)	Non communiquées
EPP pamplemousse synergisé (Copmed)	Effets bénéfiques sur les défenses naturelles, favorise la résistance de l'organisme et aide à combattre les refroidissements
EPP 1200+ bio (Phytofficine)	Non communiquées
Pépins de pamplemousse (Fructivia)	Non communiquées
Extrait de pépins de pamplemousse (Nat & Form)	Non communiquées
Grapefruit seed extract (Biovea)	Non communiquées

Extrait de pépins de pamplemousse 1200 (HerbaViva)	Non communiquées
Extrait de pépin de pamplemousse 1200 (Jolivia)	Non communiquées
EPP 1200 (3 Chênes)	Augmente la résistance de l'organisme, soutien de métabolisme, anti-bactérien naturel
EPP 800 (Pharm'up)	Fonctionnement normal du système immunitaire

Tableau 5: Liste des allégations concernant la vitamine C des 14 spécialités commerciales d'EPP

Nous pouvons constater que parmi toutes les allégations mentionnées par les laboratoires (vente par internet), certaines sont proches de celles des médicaments. Le rôle du pharmacien est donc primordial pour le patient afin que celui-ci soit bien informé et conseillé.

2 Propriétés pharmacologiques des extraits de pépins de pamplemousse

Les principales allégations des EPP comme montré précédemment sont celles indiquant le maintien d'un équilibre microbien, celles concernant le soutien, le maintien ou le renforcement des défenses immunitaires et celles favorisant le bien-être général. Des allégations en rapport avec l'inflammation et le stress oxydatif peuvent également être trouvées.

Dans cette partie, nous allons confronter ces allégations avec la littérature scientifique disponible.

2.1 Effet antimicrobien

Selon Jacob Harich et Dr Allan Sachs, l'EPP représenterait l'antimicrobien naturel parfait (Sachs A., 1997). Mais qu'en est-il des données de la littérature scientifique concernant cet effet ?

2.1.1 Définition d'un antimicrobien

Un antimicrobien est une substance qui tue les microbes (Larousse.fr, 2016).

Les microbes sont de très nombreux êtres vivants de petite taille, de l'ordre du micromètre, invisibles sans l'aide du microscope optique ou électronique, comprenant les bactéries, les levures, les protozoaires, les virus (Acadpharm.org, 2016)

2.1.2 Spectre d'activité large des EPP et de leurs constituants

Un antimicrobien idéal présente une action inhibitrice sur plusieurs microorganismes. Plus son spectre d'activité est large plus son action est remarquable. Or des articles rapportent effectivement une action des EPP contre de nombreuses bactéries, champignons. On peut notamment citer une étude menée par deux scientifiques, Cvetnic Z. et Vladimir-Knezevic S., à partir d'un extrait alcoolique de pépins de

pamplemousse réalisé en laboratoire de recherche mettant en évidence des activités antibactériennes et antifongiques de cet extrait contre un panel de 20 souches de bactéries (10 gram-négatifs : *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina flava*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* (2 souches), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus sp.* et *Listeria monocytogenes* ; et 10 gram-positifs : *Escherichia coli* (2 souches), *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) et contre 10 souches de levures (*Candida albicans* (3 souches), *Candida krusei* (2 souches), *Candida tropicalis* (2 souches), *Candida parapsilosis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces maxianus*). Ces activités ont été déterminées par la méthode de diffusion en milieu gélosé et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont de l'ordre de 2,06 à 16,50 % (m/V) pour les bactéries et de l'ordre de 8,25 à 16,50 % (m/V) pour les levures (Cvetnic Z. et coll., 2004).

Ce spectre large est également confirmé par les recherches effectuées par plusieurs industriels dont Bio/chem research (Sharamon S. et coll., 1997). Ce laboratoire a mis en évidence une efficacité de leur produit, le Citricidal®, spécialité constituée de 60 % d'EPP et 40 % de glycérine contre un large spectre de bactéries gram+ et gram- de cette spécialité (CMI comprise entre 2 et 2000 ppm) mais également contre des champignons et levures (Annexe 1) (Bio/chem research, 1993). Il a démontré un effet antimicrobien 10 à 100 fois supérieur de ce produit contre *C. albicans*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus faecium* et *E. coli* par rapport à d'autres antimicrobiens (Sharamon S. et coll., 1997).

Cette activité antimicrobienne à large spectre est donc retrouvée dans des extraits confectionnés en laboratoires de recherche et dans des spécialités commerciales. L'activité contre *Candida* de l'EPP est également soulignée par l'étude menée par Krajewska-Kulak contre près de 200 souches de *Candida* (Krajewska-Kulak E. et coll., 2001) et par celle de Bernatoniene J. et coll. qui démontre des activités anti-*Candida* de gels d'hypermellose imbibés de différentes concentrations d'EPP à des dilutions $\leq 0,7$ % (Bernatoniene J. et coll., 2013).

Concernant une activité antivirale, les résultats des études semblent plus éparses. La spécialité Citricidal® semble aussi être active contre le virus *Influenza A2* qui peut causer la grippe (Bio/chem, 1993). D'après Nahmias Y. et coll., la naringénine,

aglycone de la naringine, molécule présente dans les EPP, posséderait une action inhibitrice du virus responsable de l'hépatite C et ce à des concentrations (200 $\mu\text{mol/L}$) en dessous du seuil de toxicité pour les hépatocytes (Nahmias Y., 2008).

En ce concerne le mécanisme d'action, il semblerait que ces EPP cibleraient la paroi bactérienne et agiraient également en disloquant la membrane entraînant une libération du contenu cytoplasmique et par conséquent la mort du microorganisme (Heggens J.P. et coll., 2002).

Ainsi les allégations concernant le maintien d'un équilibre microbien pourraient se justifier.

2.2 Action immunostimulante

2.2.1 Généralités sur l'immunité

2.2.1.1 Définition

L'immunité est définie comme étant « l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme contre les éléments étrangers à l'organisme, en particulier les agents infectieux (virus, bactéries ou parasites) » (Larousse.fr, 2014).

L'immunité est soutenue par le système immunitaire qui est formé d'un ensemble d'organes, de tissus, de cellules et de molécules (Owen J.A. et coll., 2014). Elle s'organise en deux temps : l'immunité naturelle ou innée et l'immunité adaptative ou acquise. Quand l'organisme se trouve en contact avec un élément étranger, il active ces deux mécanismes (Chatenoud L. et coll., 2012).

2.2.1.2 Mécanismes de l'immunité

2.2.1.2.1 Immunité innée

Cette immunité innée ou naturelle est la première ligne de défense de l'organisme. Ce système est mis en place immédiatement en réponse à l'agression. Il fournit une réponse transitoire, non spécifique et n'engendre pas de mémoire immunologique (Chatenoud L et coll., 2012).

Cette immunité est assurée par différentes structures comme les barrières épithéliales (peau, tube digestif,...) et endothéliales (vaisseaux sanguins), les cellules phagocytaires (**macrophages**, **monocytes**, **polynucléaires**, cellules dendritiques), les cellules NK (natural killer) et des protéines (système du complément) (Owen J.A. et coll., 2014).

Les cellules dendritiques font parties des cellules en première ligne présentatrices d'**antigènes**, capables de déclencher une réponse immunitaire et de stimuler les lymphocytes T qui vont ensuite migrer vers le site de l'affection (Owen J.A. et coll., 2014).

Ces cellules communiquent entre elles par l'intermédiaire de médiateurs chimiques comme les **cytokines** et sont responsables d'une réaction inflammatoire (Chatenoud L. et coll., 2012).

2.2.1.2.2 Immunité acquise

L'immunité acquise repose sur une réponse spécifique vis-à-vis de l'agression qu'elle rencontre, elle est donc plus longue à se mettre en place. Elle diffère de l'immunité innée par la notion de mémoire immunitaire (Chatenoud L. et coll., 2012).

Elle implique deux types de cellules : les lymphocytes T responsables de l'immunité à médiation cellulaire qui vise à détruire les agents pathogènes intracellulaires et les tumeurs et les lymphocytes B responsables de l'immunité à médiation humorale qui vise à produire des **anticorps** spécifiques de l'agent pathogène extracellulaire.

La mémoire immunitaire est médiée par les lymphocytes-mémoires. Elle est mise en place après un premier contact avec l'agent pathogène et permet une réponse rapide à un nouveau contact.

La communication entre les cellules impliquées dans cette immunité est également réalisée par l'intermédiaire de **cytokines**, aidées par des récepteurs particuliers, les CMH-I et CMH-II et les cellules dendritiques (Owen J.A. et coll., 2014).

2.2.2 Activité immunostimulante des EPP et de leur constituants

2.2.2.1 EPP

Quelques données ont été rapportées concernant l'activité immunostimulante des

EPP. Notamment, Rusinek-Prystupa et coll. ont testé la prise de Citrosept® sur un groupe de dindes. Ils ont remarqué qu'après la prise d'une dose de 0,021 ml/kg de cet EPP, la teneur en marqueurs de l'immunité humorale (lysozyme) et cellulaire (**phagocytose**) avait augmentée (Rusinek-Prystupa E. et coll., 2014).

D'autre part, des études ont été menées concernant l'activité immunostimulante des composants des EPP comme la vitamine C et les citroflavonoïdes. Voyons plus en détails ces études ci-dessous.

2.2.2.2 Vitamine C

Une étude *in vivo* sur des cochons d'inde menée par Banic S. a montré que la présence de vitamine C a une dose relativement faible (10 ml/kg de poids corporel) dans un vaccin contre la rage permettait une meilleure réponse immunitaire à ce vaccin (Banic S., 1982).

La vitamine C a un effet positif sur certains mécanismes de résistance naturelle contre les infections dont la réponse immunitaire, diminuant ainsi les contaminations par divers pathogènes. En effet, ceci est démontré dans une étude menée sur cent soixante-huit volontaires sur une période de 60 jours (entre novembre et février). Ces volontaires ont été répartis en deux groupes : un groupe recevant un **placebo** et un autre recevant deux comprimés de vitamine C. Les résultats ont montré que les patients ayant reçu le supplément de vitamine C ont été moins affectés (37 individus infectés contre 50 pour la population ayant reçu le placebo) par les pathologies hivernales comme le rhume (Van Straten M. et coll., 2002).

Une étude en double aveugle mise en place par Sasazuki S. a prouvé qu'il y avait une nette diminution de la fréquence d'apparition (3 fois moins) de rhumes chez le groupe ayant reçu 500 mg de vitamine C (Sasazuki S. et coll., 2006).

Ainsi, la vitamine C augmente la **chimiotaxie** et l'activité phagocytaire des granulocytes et des **macrophages**. Elle est nécessaire pour l'induction de l'immunité à médiation cellulaire mais présente un effet minime ou nul concernant l'immunité à médiation humorale (Banic S., 1982).

2.2.2.3 *Citroflavonoïdes*

Les citroflavonoïdes des EPP se composent notamment de naringine, d'hespéridine et de quercétine.

Plusieurs articles rapportent des propriétés immunostimulantes de la naringénine (naringine dépourvue du groupement rutinosyl), molécule obtenue après métabolisation de la naringine dans l'organisme (Alam M.A. et coll., 2014) .

D'autre part, des études menées sur des poulets par Kamboh A.A. et ses collaborateurs ont montré une augmentation de leur activité phagocytaire (+15,7%) et une augmentation de leurs **lipopolysaccharides** intestinaux après administration d'hespéridine (20 mg/kg) par rapport à des groupes témoins non supplémentés. Ainsi, l'hespéridine pourrait être employée comme additif alimentaire pour améliorer l'immunité des volailles (Kamboh A.A. et coll., 2014) (Kamboh A.A. et coll., 2016).

Lee Y.R. et son équipe ont regardé l'effet de l'hespéridine sur des souris irradiées. Ils ont remarqué que pour des doses allant de 50 à 200 mg/kg, l'hespéridine agissait en augmentant le taux de lymphocyte T CD4(+) et CD8(+) ainsi que celui des **cytokines** comme l'interleukine 1 (Lee Y.R. et coll., 2011).

Concernant la quercétine, il semblerait qu'elle puisse stimuler l'immunité par l'intermédiaire des **cytokines** Th1 et 2. Elle entraînerait une augmentation de l'expression du gène de l'IFN- γ (retrouvé dans l'immunité innée et adaptative) et une inhibition de l'expression du gène de l'IL-4 (responsable de la différenciation des lymphocytes T) (Nair M.P.N. et coll., 2002).

Une étude récente menée sur des souris irradiées montre que la quercétine (10 mg/kg) améliore leurs fonctions immunitaires par une augmentation de la production de cellules immunitaires dans la rate (site majeur de la réponse immunitaire) (Jung J.H. et coll., 2012).

2.2.2.4 *Conclusion*

Les données concernant les constituants des EPP sont plus nombreuses que celles sur les EPP eux-mêmes, mais elles semblent en tout cas démontrer un effet

immunostimulant notamment sur animaux.

Les allégations des EPP concernant le soutien, le maintien ou le renforcement des défenses immunitaires pourraient éventuellement ainsi se justifier.

2.3 Activité anti-inflammatoire

2.3.1 Généralités

2.3.1.1 Qu'entend-on par inflammation ?

L'inflammation est « l'ensemble des phénomènes de défense de l'organisme contre une agression (traumatisme, infection,...), pouvant se manifester par divers signes (douleur, tuméfaction, chaleur, rougeur...) » (Larousse.fr, 2016).

Cette réaction met en jeu plusieurs entités constituées de cellules et de médiateurs cellulaires. Elle se déroule en 3 étapes : tout d'abord l'initiation (reconnaissance), puis l'amplification (phase vasculaire et effectrice) et enfin la réparation (Espinosa E. et coll., 2010).

On distingue dans un premier temps l'inflammation aiguë qui survient suite à un traumatisme ou une infection. Elle aboutit normalement à l'élimination totale de l'agent étranger. L'inflammation peut aussi devenir chronique par sa persistance dans l'organisme suite à un échec de la phase de résolution de l'inflammation aiguë (Blétry O. et coll., 2002).

2.3.1.2 Les cellules de l'inflammation

Deux types cellulaires sont impliquées dans la réaction inflammatoire :

- les cellules circulantes qui sont comme leur nom l'indique mobiles. Elles se déplacent via la circulation sanguine vers les tissus cibles.
- les cellules résidentes qui sont localisées au niveau des **tissus interstitiels**.

Chaque type cellulaire joue un rôle dans la réaction inflammatoire en libérant des substances notamment antimicrobiennes et/ou des médiateurs inflammatoires et/ou en réalisant la **phagocytose** (Blétry O. et coll., 2002).

2.3.1.2.1 Les cellules circulantes

Les **polynucléaires** neutrophiles, basophiles et éosinophiles, les **plaquettes**, les lymphocytes, les **plasmocytes** et les **monocytes** constituent les cellules circulantes.

Les **polynucléaires** neutrophiles (PNN) sont produits au niveau médullaire. Ce sont des cellules phagocytaires. Une fois matures et activées, ces entités migrent vers le site de l'inflammation et libèrent des substances comme des radicaux libres (Espinosa E. et coll., 2010).

Les **polynucléaires** basophiles sont riches en sérotonine et histamine (Acadpharm.org, 2016).

Les **polynucléaires** éosinophiles peuvent se situer dans la peau ou les tissus (poumon, tractus digestif), contiennent des granules renfermant des protéines cytolytiques. Ils favorisent la sécrétions de médiateurs de l'inflammation (produits du métabolisme de l'acide arachidonique, des immunoglobulines, cytokines) (Acadpharm.org, 2016).

Les **plasmocytes** sont des cellules médullaires d'origine lymphocytaire jouant un rôle dans l'immunité humorale en sécrétant des immunoglobulines (Acadpharm.org, 2016).

Les lymphocytes sont des cellules participant aux réponses immunitaires adaptative et possède à leur surface un récepteur d'**antigène**. Une fois la rencontre faite avec cet **antigène**, le lymphocyte va donner naissance à différentes cellules spécifiques (lymphocyte B, T,...) (Acadpharm.org, 2016).

Les **monocytes** sont aussi des cellules phagocytaires. Ils ont une durée de vie courte (24h) contrairement aux **macrophages** tissulaires, leur équivalent résident (2 à 4 mois).

Les **plaquettes** sont activées dès qu'elles passent dans les vaisseaux d'un foyer inflammatoire. Elles produisent alors des médiateurs pro-inflammatoires comme les eicosanoïdes. Elles interviennent aussi lors de la phase de réparation notamment en produisant de la **fibronectine** (Blétry O. et coll., 2002) (Espinosa E. et coll., 2010).

2.3.1.2.2 Les cellules résidentes

Les **mastocytes**, les **histiocytes**, les **macrophages**, les cellules endothéliales et les **fibroblastes** constituent les cellules résidentes tissulaires.

Les cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux de petits et moyens calibres jouent un rôle important au cours de l'inflammation. Elles interviennent par elles-mêmes ou par l'intermédiaire des produits qu'elles synthétisent dans la **vasoconstriction** et **vasodilatation**, la migration des **leucocytes** et la réparation post-inflammatoire.

Les **mastocytes** sont des cellule granuleuses d'origine médullaire jouant un rôle dans les réactions allergiques, l'immunité innée (Acadpharm.org, 2016).

Les **fibroblastes** de la matrice extracellulaire du **tissu conjonctif** agissent lors de l'inflammation en libérant des enzymes permettant la destruction de cette matrice (collagénase, cathépsine,...). Ils participent aussi au phénomène de réparation en produisant des constituants de la matrice (élastine, protéoglycanes,...).

Les **histiocytes** sont des cellules du tissu conjonctif pouvant évoluer en différentes cellules douées d'un pouvoir phagocytaire (CNRTL, 2012).

Les **macrophages** peuvent être activés suite à la rencontre avec un micro-organisme, une particule inerte, un produit de dégradation tissulaire... Ces entités sont alors dotées d'un pouvoir de **phagocytose**. Elles vont également sécréter des enzymes, des **cytokines**, des composants du complément, des radicaux libres intervenant dans les mécanismes de l'inflammation (Blétry O. et coll., 2002) (Espinosa E. et coll., 2010).

2.3.1.3 Les médiateurs de l'inflammation

Il existe un grand nombre de médiateurs de l'inflammation. Ils sont classés en deux types : les médiateurs formant les systèmes d'activation plasmatique et les médiateurs cellulaires.

2.3.1.3.1 Les systèmes d'activation plasmatique

Les systèmes d'activation plasmatique sont des systèmes constitués de plusieurs protéines produites à distance du foyer inflammatoire.

On peut par exemple évoquer le système contact qui est composé de 4 protéines (le facteur Hageman, la prékallitréine, le kininogène, le facteur XI). Son activation entraîne l'agrégation et la dégranulation des **polynucléaires** neutrophiles, la production de thromboxane A2 et d'activateur tissulaire du **plasminogène** à l'origine de la douleur, de la **vasodilatation** et de l'augmentation de la perméabilité

vasculaire.

Le système du complément quant à lui est un système constitué d'une trentaine de protéines. Il intervient dans les mécanismes de défense anti-bactérienne ou dans ceux de l'inflammation.

Le système coagulation est activé au cours de l'inflammation par l'action de la thromboplastine tissulaire suite à une brèche tissulaire. La fibrine va stimuler l'activité des **polynucléaires** neutrophiles, des **plaquettes** et des cellules endothéliales et former des dépôts. Ce système est contrôlé par des inhibiteurs (antithrombine III, alpha-2-macroglobuline, héparine, alpha-1-antiprotéase).

Le système de fibrinolyse permet la dissolution des dépôts de fibrine. Lorsque la fibrine se dégrade, il y a la formation de produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui sont capables d'activer différentes cellules de l'inflammation. Ce système est régulé par des inhibiteurs de l'activation du **plasminogène** ou par la plasmine elle-même (Blétry O. et coll., 2002) (Espinosa E. et coll., 2010).

2.3.1.3.2 Les médiateurs cellulaires

Ces médiateurs cellulaires sont très nombreux. Comme exemples peuvent être cités l'histamine, les eicosanoïdes, les radicaux libres, les **cytokines**, certaines enzymes.

L'histamine est synthétisée dans les **polynucléaires** basophiles et les **mastocytes**. Une fois libérée, elle intervient dans les réactions inflammatoires par l'intermédiaire des récepteurs H1 présents sur les membranes des lymphocytes T, des **polynucléaires**, des basophiles et des **mastocytes**. Elle participe à la **vasodilatation**, à l'apparition d'un oedème, d'un prurit ou à la production d'eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes sont des composés dérivant de l'acide arachidonique acide gras essentiel polyinsaturé libéré par les phospholipides membranaires sous l'action de l'enzyme phospholipase A2 (PLA2) au cours d'un phénomène inflammatoire.

Les eicosanoïdes regroupent des prostaglandines (PG), des leucotriènes (Lt) et du thromboxane (Tx). Les prostaglandines sont les principaux médiateurs de l'inflammation. Ils sont générés par la cyclooxygénase 2 (Cox 2) (induite par l'inflammation). Ils induisent notamment une **vasodilatation**, une augmentation de la perméabilité, un oedème. Les leucotriènes, générées par une lipooxygénase (Lox),

activent les phagocytes et favorisent la migration des **polynucléaires** (Figure 24). Enfin, le thromboxane provoque une **vasoconstriction** et favorise l'agrégation des **plaquettes** (Blétry O. et coll., 2002) (Espinosa E. et coll., 2010).

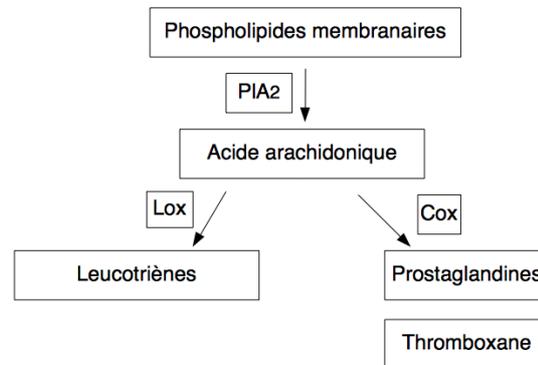


Figure 24: Schéma de la synthèse des leucotriènes, thromboxane et prostaglandines (Abbal M. et coll., 2007)

Les radicaux libres oxygénés sont produits dans le processus inflammatoire suite aux phénomènes de **phagocytose** des **polynucléaires** neutrophiles (consommation accrue d'oxygène par ces cellules). Ils sont capables d'induire la cytolyse. Le monoxyde d'azote, radical libre, peut être libéré en grande quantité pendant le phénomène inflammatoire. Il va alors induire une **vasodilatation** et un œdème.

Les **cytokines** sont des protéines solubles, ayant pour rôle la transmission des messages à des cellules cibles. Les principales **cytokines** à action pro-inflammatoire sont l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6), l'interleukine 8 (IL-8) et les interférons (dont le TNF) (Espinosa E. et coll., 2010).

2.3.2 L'activité anti-inflammatoire des EPP et de leurs constituants

2.3.2.1 EPP

A l'heure actuelle, il ne semble pas exister de publication scientifique attestant de l'activité anti-inflammatoire des EPP.

Cependant plusieurs articles semblent démontrer cette propriété pour des composants des EPP comme la vitamine C ou les citroflavonoïdes.

2.3.2.2 Vitamine C

La vitamine C selon une étude parue en 1997 exercerait des effets anti-inflammatoires chez l'homme et les animaux. En effet, elle inhiberait l'activation du facteur NFκB *in vitro* (Grimble R.F., 1997). En cas d'inflammation, ce facteur voit sa transcription augmenter sous l'influence du TNFα ce qui entraîne la modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans l'inflammation. Le NFκB induit également la libération de **cytokines** pro-inflammatoires. Une inhibition de ce facteur par la vitamine C a donc pour conséquence un effet anti-inflammatoire.

En 2009, il a cependant été évoqué un rôle ambiguë plus complexe du NFκB étant à la fois pro et anti-inflammatoire (Lawrence T., 2009).

Ellulu M.S. et son équipe ont cherché à identifier les capacités de la vitamine C à inhiber les marqueurs inflammatoires chez des adultes hypertendus et/ou diabétiques. Les résultats de cette étude ont montré que dans le groupe ayant reçu 500 mg de vitamine C deux fois par jour pendant 8 semaines, les taux de protéine C réactive (CRP) et d'IL-6 avaient diminué (Ellulu M.S. et coll., 2015).

Deux autres études *in vivo* effectuées sur des hommes supplémentés ou non en vitamine C ont également permis d'observer une diminution du taux de CRP grâce à la vitamine C (Block G. et coll., 2004) (Wannamethee S.G. et coll., 2006).

L'étude des effets de la vitamine C sur les **cytokines** pro-inflammatoires de poussins supplémentés en vitamine C (200 mg/kg) a mis en évidence une action inhibitrice de cette vitamine sur l'IL-1, l'IL-6 et l'IFNγ (Jang I.S. et coll., 2014).

Enfin, une autre étude *in vivo* a été réalisée sur des enfants âgés de 12 à 15 ans atteints d'aphtes mineurs et récurrents et supplémentés ou non en vitamine C (2000 mg/m²). Cette étude a révélé une diminution du recrutement des **polynucléaires** neutrophiles lors de la phase inflammatoire grâce à la vitamine C se traduisant par une diminution de 50 % de la fréquence des plaies et une diminution de l'intensité des douleurs perçues par les sujets traités (Yasui K. et coll., 2010).

Ainsi comme l'indique Chao C.L. et coll., cette vitamine est « un agent anti-inflammatoire bien connu » (Chao C.L. et coll., 2010).

2.3.2.3 Citroflavonoïdes

De façon générale, les flavonoïdes présentent des mécanismes variés permettant de prévenir et atténuer les réponses inflammatoires (Pan M.H. et coll., 2010).

Le principal mécanisme de cette activité anti-inflammatoire est l'inhibition de la synthèse des eicosanoïdes par inhibition des Cox et Lox. Par exemple, l'héspéridine, citroflavonoïde présent dans l'EPP est très étudiée pour son activité anti-inflammatoire. Elle inhiberait la formation de prostaglandines et du thromboxane *in vivo* (rats). La quercétine, autre citroflavonoïde également présent dans l'EPP, inhiberait aussi les Cox et les Lox *in vitro* (Permender R. et coll., 2009).

Un autre mécanisme est l'inhibition de la réponse pro-inflammatoire médiée par des **cytokines**. Une étude réalisée par Bodet C. et coll. induisant ce type de réponse chez des macrophages stimulés par un **lipopolysaccharide** a permis de démontrer l'effet inhibiteur de la naringénine, aglycone de la naringine présente dans l'EPP (Bodet C. et coll., 2008).

D'autres études confirment également cette observation pour cette molécule comme celles de Yilma A.N. et coll. démontrant une inhibition des médiateurs de l'inflammation tels que GM-CSF, TNF et plusieurs interleukines (IL-6...) (Yilma A.N. et coll., 2013) ainsi que celle de Shi Y. et coll. démontrant une diminution des taux d'IL-4, d'IL-13 et d'IgE, toutes deux menées sur des souris (Shi Y. et coll., 2009).

Une réduction de l'activité de la protéine kinase C et du NFκB a également été observé chez des souris diabétiques supplémentées en naringénine (Tsai S.J. et coll., 2012).

Enfin, une étude menée sur un modèle de rats atteints d'**arthrite** a démontré que le quercétol (également présent dans l'EPP) et l'héspéridine possèdent une activité anti-inflammatoire plus élevée et plus prolongée que la phénylbutazone (anti-inflammatoire de référence) à des doses de 80mg/kg (doses relativement élevées) (Guardia T. et coll., 2001).

Tenant compte des données scientifiques disponibles concernant les constituants des EPP, les allégations concernant un effet dans l'inflammation pourraient se justifier.

2.4 Action anti-oxydante

2.4.1 Généralités

2.4.1.1 Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des « espèces chimiques caractérisées par un **électron** libre (« célibataire ») sur leur orbitale externe » (Lodish et coll., 2014). Ces produits peuvent être dérivés de l'oxygène, on parle alors de ROS (Reactive Oxygen Species), ou dérivés de l'azote (Cau P. et coll., 2012).

Voici quelques exemples de radicaux libres :

- dérivés de l'oxygène : anion superoxyde (O_2^-), radical hydroxyle (OH^\cdot), ion hydroxyle (OH^-), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2),
- dérivés de l'azote : monoxyde d'azote (NO), peroxyde d'azote ($ONOO^-$) (Cau P. et coll., 2012) (Lodish et coll., 2014).

Ces radicaux sont issus de ruptures de liaisons chimiques appelées réactions radicalaires. Le monoxyde d'azote et ses dérivés sont obtenus à partir de L-arginine sous l'action des NO synthases. Les dérivés de l'oxygène sont produits lors de réactions spontanées de l'organisme ou catalysées par des oxydases ou la superoxyde dismutase (Figure 25) (Delattre J. et coll., 2007).

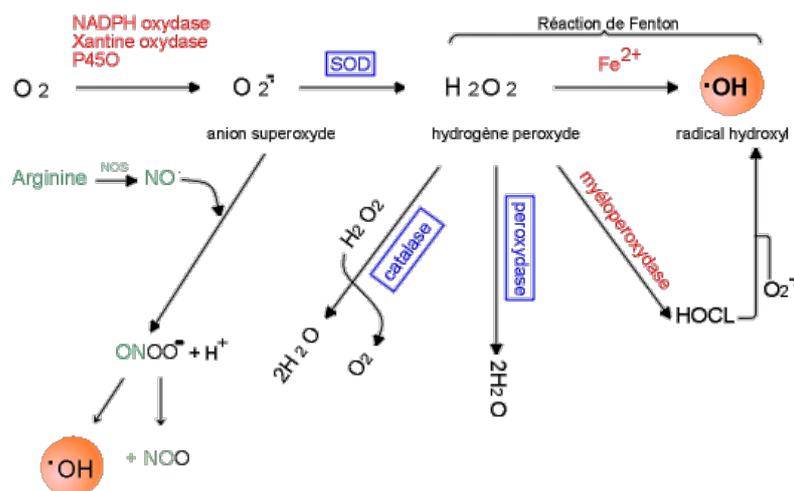


Figure 25: Voies de formation et de transformation des radicaux libres (HONDossier, 2002)

Ils sont produits dans divers structures cellulaires comme les **mitochondries**, les

globules blancs (peroxyde d'hydrogène), au niveau sanguin mais peuvent aussi avoir une origine extérieure (médicaments, pesticides) (Delattre J. et coll., 2007).

Ce sont des entités très instables du fait de leur **électron** non apparié. De ce fait, elles réagissent très facilement et rapidement avec de nombreux composés. Leur durée de vie est très courte (Lodish et coll., 2014).

2.4.1.2 Réactivité de ces radicaux libres

Les rôles physiologiques des radicaux libres sont d'intervenir dans la défense antimicrobienne (Pham-Huy L.A. et coll., 2008), dans la signalisation comme second messenger (Rahman K., 2007) et d'activer des facteurs de transcription comme le NFκB qui a un rôle pro-inflammatoire (Conner E.M. et coll., 1996).

Malheureusement leurs effets toxiques découlant du stress oxydatif sont aussi très largement décrits. Le stress oxydatif est l'ensemble des mécanismes par lesquels les radicaux libres provoquent des perturbations négatives au niveau d'une cellule, d'un organe (Lodish et coll., 2014). Ce phénomène est observé quand la production des radicaux libres dépasse les capacités de défenses anti-oxydantes de l'organisme.

Le principal effet toxique est la capacité à provoquer des ruptures des doubles brins ou/et des mutations de l'ADN. Ces changements aboutissent respectivement à la mort cellulaire ou à des anomalies transcriptionnelles (Delattre J. et coll., 2007).

Les radicaux libres peuvent également agir sur les protéines (oxydation des groupements -SH) entraînant une modification de leurs activités et une augmentation de la **protéolyse** (Delattre J. et coll., 2007).

Leur action sur les acides gras concerne plutôt ceux des membranes cellulaires (acides gras poly-insaturés) dans le cadre de la peroxydation lipidique.

La peroxydation lipidique est un mécanisme en chaîne du à cette dégradation des acides gras formant des hydroperoxydes. Les conséquences de cette effet sont la rigidification et une diminution de la perméabilité membranaire (Cau P. et coll., 2012) ainsi que des dépôts de lipides oxydés dans les vaisseaux (Delattre J. et coll., 2007).

2.4.1.3 Les mécanismes de protection de l'organisme face aux effets toxiques des radicaux libres

Lors d'une production excessive de radicaux libres, l'organisme dispose de plusieurs options pour limiter leurs effets toxiques.

2.4.1.3.1 Les enzymes

L'une des premières options est l'usage d'enzymes permettant la transformation des radicaux libres en métabolites moins toxiques.

Ainsi, la superoxyde dismutase (SOD) permet la formation de peroxyde d'hydrogène à partir de 2 anions superoxydes. Cette enzyme voit sa synthèse augmentée en cas d'hyperoxygénation (Delattre J. et coll., 2007).

La catalase permet la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène.

De même, la glutathion peroxydase (GPx) transforme aussi le peroxyde d'hydrogène en 2 molécules d'eau.

Ces deux enzymes empêchent ainsi la formation du radical hydroxyle qui en leur absence serait produit à partir de l'anion superoxyde ou en présence de métaux comme le fer ou le cuivre à partir du peroxyde d'hydrogène (Delattre J. et coll., 2007).

2.4.1.3.2 Inhibition des interactions entre les radicaux libres et une autre espèce chimique

Cette inhibition est possible grâce à des molécules piégeant les radicaux libres appelées « scavengers ».

Parmi ces piègeurs, on retrouve les anti-oxydants, qui peuvent être liposolubles comme les vitamines E et A, les caroténoïdes et le coenzyme Q se trouvant dans les membranes ; ou hydrosolubles comme l'acide urique et le glutathion se trouvant dans le **plasma** (Delattre J. et coll., 2007).

Il existe aussi des chélateurs de métaux (notamment du fer) qui évitent la formation du radical hydroxyle si les espèces oxygénées réactives précédentes n'ont pas été

éliminées. Ces chélateurs vont permettre d'inactiver des réactions radicalaires en fixant les métaux (Delattre J. et coll., 2007).

2.4.1.3.3 Systèmes de protection non spécifiques

Ce sont des systèmes de réparation des lésions induites par les radicaux libres comme l'élimination ou la réparation des lipides et protéines oxydés ou réparation au sein de l'ADN par excision de bases (BER) ou de nucléotides (NER), par réparation des mésappariements, par recombinaison (Favier A., 2003).

Par exemple, la guanine peut facilement se transformer en 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine qui sera éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN (Delattre J. et coll., 2007).

2.4.2 Activité anti-oxydante des EPP et de leurs constituants

2.4.2.1 EPP

La littérature présente plusieurs études démontrant un effet anti-oxydant des EPP. Giamperi L. et coll. ont démontré *in vitro* par 3 méthodes différentes (dosage du radical DPPH• (2,2 DiPhenyle-1-Picryl-Hydrazyle), dosage de la 5-lipooxygénase et par chimioluminescence) l'activité anti-oxydante d'un extrait glycérique d'EPP commercial (Giamperi L. et coll, 2004).

Une seconde étude menée à partir d'EPP non commercial démontre à nouveau cet effet. En effet, des rats traités par de l'épidoxorubicine (10 mg/kg de poids corporel en dose unique) (une antracycline utilisée dans le traitement de certains cancers et connue pour sa **cytotoxicité** impliquant une inhibition de la synthèse d'ADN et formation de radicaux libres en particulier au niveau testiculaire) et pré-traités par de l'EPP (10 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours) présentent une diminution du stress oxydatif testiculaire et des altérations morphologiques induites normalement par l'épidoxorubicine (Saalu L.C. et coll., 2007).

Des données existent également concernant un effet anti-oxydant de la vitamine C et des citroflavonoïdes constituants les EPP.

2.4.2.2 Vitamine C

La vitamine C est bien connue pour son rôle anti-oxydant.

Selon Bendich A. et coll., la vitamine C agirait soit directement sur les radicaux peroxydes soit indirectement en restaurant les propriétés anti-oxydantes de la vitamine E permettant ainsi le contrôle de la peroxydation lipidique membranaire (Bendich A. et coll., 1986). Ces hypothèses évoquées en 1986 sont confirmées dans une étude de 1999 qui rapporte l'élimination des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et par conséquent la prévention des dommages liés aux radicaux libres par la vitamine C ainsi que son action contre la peroxydation lipidique. La vitamine C semble aussi réduire la transition redox des ions métalliques dans les sites actifs de certaines enzymes et protège de l'oxydation des protéines et des lipides *in vitro* et sur animaux (Carr A. et coll., 1999). Cette activité anti-oxydante peut s'expliquer par le fait que la vitamine C est un donneur d'**électron** (Padayatty S.J. et coll., 2003).

Cependant, la vitamine C présente un paradoxe; elle jouerait aussi un rôle pro-oxydant selon les conditions d'utilisation (doses, types de cellules) (Oseicki M. et coll., 2010).

2.4.2.3 Citroflavonoïdes

De façon générale, les flavonoïdes sont actuellement considérés comme des piègeurs d'espèces réactives (Bruneton J., 2009). Plusieurs études rapportent une action anti-oxydante de ces composés par piégeage des radicaux libres ou réduction de leur formation *in vitro* ou par protection de la vitamine E et des lipoprotéines *in vivo* (Pietta P.G., 2000) (Frei B., 2009).

Malheureusement, à nouveau un paradoxe est mis en évidence concernant ces flavonoïdes qui peuvent être anti-oxydants mais aussi pro-oxydants selon la dose et le contexte pathologique (Prochazkova D. et coll., 2011).

Concernant plus particulièrement les citroflavonoïdes présents dans les EPP, la naringénine semble montrer une activité de piégeage de radicaux libres (notamment du radical superoxyde) puissante (Alam M.A. et coll., 2014).

Elle inhiberait la xanthine oxydase, la peroxydation des lipides et l'altération de l'ADN (Russo A. et coll., 2000).

Sa forme hétéroside, la naringine, quant à elle, fonctionnerait comme chélateur des ions métalliques et également comme protecteur contre les dommages des radicaux libres sur l'ADN (Cavia-Saiz M. et coll., 2010).

L'hespéridine présente également des propriétés anti-oxydantes démontrées par le test DPPH (Wilmsen P.K. et coll., 2005). Cette molécule ainsi que son **aglycone** (hespéritine) semblent protéger les cellules contre le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'azote et autres espèces réactives (anion superoxyde, radical hydroxyle). Elles protègent notamment des ruptures des brins d'ADN et inhibent la **glycation** (Parhiz H. et coll., 2015).

Enfin la quercétine également présente dans les EPP semble inhiber la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux formés, limiter la mort cellulaire induite par le stress oxydatif et être capable de piéger les ions métalliques (Bentz A.B., 2009). Elle aurait un pouvoir anti-oxydant supérieur (x 3,5) à celui de la curcumine. Elle inhiberait la production d'espèces réactives de l'oxygène et du monoxyde d'azote (Zhang M. et coll., 2011).

Tenant compte des données scientifiques disponibles, les allégations concernant un effet anti-oxydant des EPP pourraient se justifier.

Conclusion

Suite à l'analyse de différentes études menées par plusieurs équipes de scientifiques, on a pu constater que principalement les constituants des EPP présentaient des propriétés antimicrobiennes, immunostimulantes, anti-inflammatoires et/ou anti-oxydantes démontrées *in vitro* et/ou *in vivo* pouvant justifier les allégations retrouvées sur les spécialités. Assez peu d'études sont finalement menées sur les EPP commerciaux et ces études seraient donc à compléter.

Qu'en est-il maintenant des usages des EPP en officine ?

3 Exemples d'usages des EPP

Plusieurs usages sont rapportés concernant les EPP. Nous nous focaliserons ci-dessous sur leurs usages en cas de candidoses, en prévention de pathologies associées aux voyages, dans les pathologies hivernales mais également dans le domaine vétérinaire, tout en gardant à l'esprit que les EPP sont bien des compléments alimentaires et non des médicaments.

3.1.1 Candidoses

3.1.1.1 Généralités

Les candidoses sont des pathologies provoquées par des champignons levuriformes du genre *Candida* dont la principale espèce retrouvée chez l'homme est *Candida albicans*. Ces levures sont des organismes commensaux qui dans certaines conditions peuvent devenir pathogènes de l'Homme (en cas d'immunodépression, de stress, de fatigue, de changement de pH ou de température,...). Elles peuvent alors être responsables de nombreuses pathologies comme le **muguet** (candidose oropharyngée), la vulvo-vaginite, la **perlèche**, la candidose gastro-intestinale, des **intertrigos** ou même des **onyxis**. La symptomatologie de ces affections est très variée (ballonnements, diarrhées, rougeurs cutanées, enduits blanchâtres sur les lèvres, maux de tête,...) (Ripert C., 2013).

3.1.1.2 Études scientifiques et retours d'expériences

L'une des principales propriétés pharmacologiques de l'EPP décrites auparavant est son caractère antimicrobien et notamment antifongique. Quelques études concernant cette propriété et en particulier à visée anti-*Candida* ont été précédemment menées (Sharamon S. et coll., 1997) (Cvetnic et coll., 2004) (Krajewska-Kulak E. et coll., 2001) (Bernatoniene J. et coll., 2013) (cf 2.1 Effet antimicrobien).

Des retours d'expériences de médecins sont également rapportés : un médecin new-yorkais, Dr Galland, évoque avec succès la prise d'EPP par 300 de ses patients dans le cas de candidoses. Il indique cependant de compléter ce traitement par une amélioration de l'hygiène de vie (changement de ses habitudes alimentaires,

augmentation de ses défenses immunitaires...) (Lefief-Delcourt A., 2009).

Un pédiatre de Californie, Dr Gordon, évoque quant à lui avec succès la prise de préparations à base d'EPP pour traiter les jeunes patients voire les bébés en cas de candidoses oro-pharyngées ou cutanées (Sachs A., 1997).

Il est à noter cependant l'absence de véritable étude clinique qui étudierait l'apport de la prise d'EPP versus prise de placebo en cas de candidoses (prise associée ou non à un antifongique).

3.1.1.3 Recommandations

Ainsi, la littérature semble recommander en cas de candidoses et pour un adulte d'environ 75 kg :

- J1 à J3 : 10 gouttes (ou une gélule de 125 mg) diluées dans un verre d'eau ou de jus de fruit, 2 fois par jour
- J4-J10 : 15 gouttes, 2 fois par jour
- J11-J28 : 15 gouttes, 3 fois par jour

Le traitement durera 1 à 6 mois selon la réponse de l'organisme (Sachs A., 1997).

Si des effets indésirables apparaissent en début de traitement, il faut alors commencer par 1 goutte par jour puis augmenter selon le ressenti (Sharamon S. et coll., 2003). La forme poudre ou la prise d'EPP au milieu des repas est à privilégier en cas d'effets indésirables digestifs (Sachs A., 1997).

Une modification des habitudes alimentaires ainsi qu'une augmentation de l'apport hydrique (au moins 2 litres d'eau par jour) afin d'éliminer les toxines libérées par la destruction de la levure sont également à conseiller (Bernatoniene J. et coll., 2009) (Sharamon S. et coll., 2003).

Des cures d'EPP sur une période de 6 semaines peuvent également être réalisées pour prévenir la récurrence de l'infection :

- Semaine 1 : 5 à 10 gouttes, 1 fois par jour.

- Semaine 2 : 5 à 10 gouttes, 2 fois par jour.
- Semaine 3 : 5 à 10 gouttes, 3 fois par jour.
- Semaine 4-5-6 : diminution graduelle jusqu'à arrêt des prises (Lefief-Delcourt A., 2009).

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, une consultation médicale est bien entendue nécessaire avec prescription d'un antifongique, si celui-ci n'a pas déjà été indiqué à l'initiation de la prise d'EPP.

3.1.2 Pathologies hivernales

Au cours de l'hiver, notre organisme est soumis à une multitude d'agressions extérieures liées au froid, aux jours qui raccourcissent (manque de lumière), à la multiplication des micro-organismes pathogènes et d'agressions internes liées à la fatigue, la baisse de moral, une certaine fragilité du système immunitaire.

Parmi ces micro-organismes pathogènes, on retrouve principalement ceux responsables de la grippe saisonnière et des rhumes.

3.1.2.1 Généralités

La grippe est définie comme étant « une infection respiratoire aiguë à caractère épidémique due à un **myxovirus** (virus *influenzae* principalement de type A ou B) atteignant l'homme et diverses espèces animales » (Acadpharm.org, 2016) (Le Faou A., 2012).

Le « syndrome grippal » est marqué par une forte fièvre (supérieure à 39°), une fatigue intense, des douleurs musculaires ou articulaires, des **céphalées** et une toux sèche. Ce syndrome peut devenir plus grave soit à cause du virus seul (insuffisance cardiaque ou rénale, décompensation chez la personne âgée) ou soit à cause d'une surinfection bactérienne (pneumonie) (Acadpharm.org, 2016) (Ameli-santé.fr, 2016).

Le rhume quant à lui se présente comme étant une « hypersécrétion des muqueuses des voies respiratoires supérieures » (Acadpharm.org, 2015).

Il est causé en général par des **rhinovirus** (famille des picornavirus) et dure en

moyenne 11 jours. Il est responsable d'un écoulement nasal abondant, d'une fièvre (moins intense que la grippe) et de faibles **céphalées**. Le rhume provoque peu de complications sauf en cas de surinfection bactérienne (Passeport Santé, 2014).

3.1.2.2 Etudes scientifiques et retour d'expériences

Comme montré précédemment (cf 2.1 Effet antimicrobien), peu d'études scientifiques renseignent sur un effet antiviral des EPP. Cependant la vitamine C et les citroflavonoïdes qu'il contiennent ont démontrés des effets immunostimulants (Banic S., 1982) (Van Straten M. et coll., 2002) (Jung J.H. et coll., 2012) (Rusinek-Prystupa E. et coll., 2014) (Kamboh A.A. et coll., 2016). Les EPP semblent ainsi pouvoir être utilisés en préventif ou curatif durant la saison hivernale afin de booster le système immunitaire et mieux faire face aux pathologies hivernales.

De plus par expérience, le Dr Sachs indique que l'EPP est efficace à des doses « relativement faibles » en cas de grippe ou de rhume (Sachs A., 1997).

Et à noter cependant encore l'absence de véritable étude clinique afin de confirmer cette efficacité.

3.1.2.3 Recommandations

En prévention, il est préconisé de prendre 4 à 8 gouttes d'extrait dans un verre d'eau ou de jus de fruit, 2 à 3 fois par jour (Sharamon S. et coll., 2003).

Cette prise d'EPP est bien sur à associer aux recommandations usuelles de prévention en cas d'épidémies de grippe (Passeport Santé, 2014) (Ameli-santé.fr, 2016) :

- se laver régulièrement les mains ;
- utiliser des mouchoirs jetables ;
- ne pas partager les objets personnels tels que verre ;
- porter éventuellement un masque ;
- éviter d'emmener un nourrisson dans les lieux publics ;
- ouvrir les fenêtres pour aérer les pièces ;

- éviter de serrer les mains ;
- ne pas porter ses mains au visage sans s'être lavé les mains.

Dès les premiers signes d'un rhume ou d'une grippe, il est conseillé de prendre 15 gouttes d'extrait dans de l'eau ou un jus de fruit, 3 fois par jour (Sachs A., 1997). Ce traitement est à continuer jusqu'à disparition totale des symptômes (en moyenne 3 à 4 semaines pour une grippe) (Lefief-Delcourt A., 2009).

En cas de maux de gorge, des gargarismes peuvent être réalisés avec 10 gouttes d'extrait diluées dans un verre d'eau tiède à renouveler 5 à 6 fois par jour (Sharamon S. et coll., 1997).

Dans le cas d'un rhume, on peut compléter le traitement oral par des lavages de nez. Ceux-ci sont constitués de 3 gouttes d'EPP diluées dans 3 cuillères à soupe d'eau puis le lavage est réalisé à l'aide d'une poire à lavement (Lefief-Delcourt A., 2009). Le produit est introduit dans les deux narines puis la tête est positionnée en arrière puis inclinée à gauche et à droite. Le lavage s'achève en se mouchant. L'EPP ne doit jamais être utilisé pur dans le nez (Sharamon S. et coll., 2003).

En revanche, en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, une consultation médicale est bien sûr nécessaire avec prescription de médicaments adaptés à la pathologie, si ceux-ci n'ont pas déjà été indiqués à l'initiation de la prise d'EPP.

3.1.3 Trousse de voyage

Aux voyageurs et en particulier ceux qui partent en Amérique latine, en Asie, en Afrique et au Moyen-Orient, il est fortement recommandé d'emporter avec eux une trousse à pharmacie complète avec en première ligne des anti-diarrhéiques et anti-spasmodiques très souvent utilisés dès les premiers signes de « turista ». En effet, 50 % des personnes voyageant dans ces zones seront infectées par ces diarrhées du voyageur dues à des :

- bactéries (*Escherichia coli* entérotoxigènes, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enterica* non typhi) ;
- parasites (*Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium spp*, *Isospora belli*, *Cyclospora*

cayetanensis, *Entamoeba histolytica*) ;

- virus (**rotavirus**, **norovirus**) (InVS, 2011).

Cependant, au vu des propriétés antimicrobiennes à spectre large de l'EPP, ce produit peut éventuellement être pris à titre préventif pour éviter la survenue de ces diarrhées à raison de 3 à 5 gouttes d'extrait tous les jours dans un verre d'eau (Sharamon S. et coll., 2003).

En plus de cette mesure, il existe d'autres mesures à mettre en œuvre :

- éviter la prise d'aliments « à risque » (viandes ou poissons crus ou peu cuits, crudités ou fruits de mer en buffet...), de boissons (eau du robinet, eau potable non en bouteille), de glaçons ;

- se laver les mains avec un savon ou utiliser une solution hydro-alcoolique ;

- faire bouillir l'eau que l'on veut boire ou utiliser des comprimés de chlore pour la rendre potable (InVS, 2011).

La prise d'anti-diarrhéiques et d'anti-spasmodiques est recommandée dès les premiers symptômes ainsi qu'une consultation médicale.

3.1.4 Applications en médecine vétérinaire

Nous avons montré auparavant les intérêts de l'EPP pour l'homme. Qu'en est-il pour les animaux

3.1.4.1 Retours d'expériences

Selon des tests effectués en laboratoire, le département américain de l'agriculture de New York affirme en 1982 que l'EPP serait efficace contre les infections virales chez les bovins et les porcs mais également dans le cadre de la grippe aviaire (Sachs A., 1997) (Sharamon S. et coll., 1997).

L'avantage de ce produit naturel est qu'il ne semble pas se concentrer dans les tissus des animaux contrairement aux antibiotiques ou autres traitements pour lesquels on doit respecter une durée de latence avant la consommation de la viande (Sachs A., 1997).

Un vétérinaire de Philadelphie, Mr Kalsa, a testé avec succès l'EPP contre les infections fongiques des oreilles de chats. Aucune toxicité n'a été observée (Sachs A., 1997).

Dr Allan Sachs rapporte également avoir testé l'extrait sur son chien à plusieurs reprises, et notamment en cas d'oreilles malodorantes, cette odeur étant révélatrice d'une infection fongique liée à l'humidité et l'aspect tombant des oreilles de certaines races de chien.

2 à 3 gouttes d'extrait dilués dans 30 mL d'eau ou de glycérine végétale en lavage d'oreille une fois par mois entraînent une diminution des odeurs et de la fréquence d'apparition de ces signes (Sachs A., 1997).

3.1.4.2 *Recommandations*

Ainsi ces expériences semblent recommander en cas de maladies internes dues à des bactéries, des virus ou des champignons, d'utiliser selon le tableau ci-dessous (Tableau 6) la dose d'EPP prévue en fonction du poids de l'animal et de la forme galénique. Cette dose sera intégrée à la nourriture de l'animal. Si l'animal mange moins, l'extrait sous forme de poudre moins amer sera privilégié. Les doses indiquées peuvent être augmentées progressivement dans le cas d'infections aiguës (Sharamon S. et coll., 1997).

Poids (kg)	Extrait de pépins de pamplemousse	
	Liquides (gouttes)	Poudre (mg)
1	0,5	5
2	1	10
5	2,5	25
10	5	50
20	10	100
30	20	150
40	25	200
50	30	250
Etc...		

Tableau 6: Dosage d'EPP quotidien en fonction du poids

En ce qui concerne les maladies de peau (eczéma ou maladies bactériennes), il est conseillé de vaporiser un mélange de 30 à 40 gouttes d'extrait dans un litre d'eau

tout en évitant soigneusement la zone des yeux. Cette préparation peut être utilisée sur une blessure externe de l'animal.

Sur des maladies des sabots comme les **panaris**, on peut faire tremper les sabots des animaux dans un mélange d'eau et d'EPP faiblement dilué pour permettre une bonne imprégnation (Sharamon S. et coll., 1997).

Dans les salles de traite, on peut retrouver un nombre important de micro-organismes potentiellement nocifs pour le bétail mais aussi pour l'éleveur. De ce fait, on peut éventuellement utiliser l'EPP pour désinfecter les structures et le matériel employés à raison de 5 ml (soit 140 gouttes) dans 10 L d'eau (Sharamon S. et coll., 2003).

A noter cependant, qu'aucune étude scientifique officielle ne confirme toutes ces recommandations, exception faite de l'activité antimicrobienne à spectre large des EPP démontrée *in vitro*.

Conclusion

En officine, l'EPP peut être utilisé en prévention ou en traitement associé à un antifongique de candidoses, en prévention ou en traitement associé aux médicaments appropriés des pathologies hivernales, en prévention des diarrhées du voyageur et aussi en médecine vétérinaire.

Cependant, le pharmacien doit toujours garder à l'esprit que ces spécialités sont des compléments alimentaires et ne doit pas hésiter à orienter le patient vers un médecin si nécessaire.

4 Effets indésirables, interactions médicamenteuses et recommandations à l'officine

4.1 Effets indésirables

Les EPP ne sont pas dénués d'effets indésirables parmi lesquels on retrouve les allergies ou la réaction de Herxheimer.

4.1.1 Allergies

Actuellement, on considère que 3 % de la population présente une allergie alimentaire évolutive ainsi que 8 % des enfants (Dubuisson C. et coll., 2002).

4.1.1.1 Généralités

Une hypersensibilité est définie comme étant une réaction spécifique exagérée ou inappropriée de l'organisme vis-à-vis de substances étrangères non pathogènes par elles-mêmes appelées **allergènes**. Cette réaction se produit après ingestion, inhalation ou contact avec la peau de cet **allergène** (Chatenoud L. et coll., 2012). L'hypersensibilité regroupe deux mécanismes immunitaires distincts, l'un lié à une reconnaissance spécifique par le système immunitaire nommé allergie, l'autre non lié à une reconnaissance spécifique par le système immunitaire nommé intolérance (Figure 26) (Owen J.A. et coll., 2014).

Une intolérance est caractérisée par la mise en jeu du métabolisme et non du système immunitaire comme l'intolérance au lactose où les personnes ont un manque en lactase (enzyme dégradant le lactose). L'allergie alimentaire quant à elle fait intervenir le système immunitaire en libérant des **anticorps** et molécules qui provoquent les symptômes physiques (éternuement,...) (EUFIC, 2016).

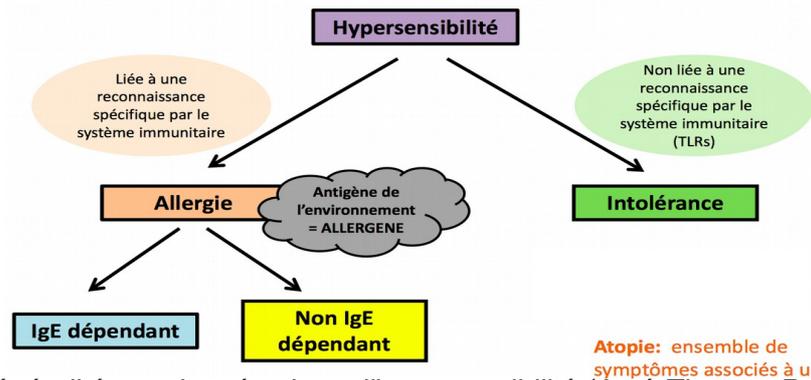


Figure 26: Généralités sur les réactions d'hypersensibilité (Amé-Thomas P., 2013)

Ainsi les hypersensibilités de type allergie peuvent être classées en 4 types selon les médiateurs impliqués, d'après la classification de Gell et Coombs (Chatenoud L., 2012) :

- hypersensibilité de type 1 : dépendante des IgE, aussi nommée hypersensibilité immédiate ;
- hypersensibilité de type 2 : dépendante des IgG ou compléments déclenchée par la fixation d'un **anticorps** ;
- hypersensibilité de type 3 : dépendante des complexes immuns, aussi nommée hypersensibilité semi-retardée ;
- hypersensibilité de type 4 : dépendante des lymphocytes T et **cytokines**, aussi nommée hypersensibilité retardée (>12h).

La prise d'EPP peut parfois être la cause d'hypersensibilité de type 1 ou immédiate.

Cette hypersensibilité de type 1 se divise en deux phases :

- phase de sensibilisation (Figure 27) : quand un **allergène** arrive dans l'organisme, il va être reconnu par différentes cellules dont les cellules dendritiques par l'intermédiaire de récepteurs aux IgE. Après avoir été reconnu, il sera internalisé puis transporté vers les ganglions lymphatiques situés à proximité. Dans ces ganglions, des interactions entre ces cellules dendritiques et les lymphocytes T plus particulièrement les lymphocytes T « helper » vont avoir lieu. Cette population de lymphocytes va induire une activation des lymphocytes B induisant la libération d'IgE par les **plasmocytes**. Cette phase peut durer quelques semaines voire quelques années (Owen J.A. et coll., 2014).

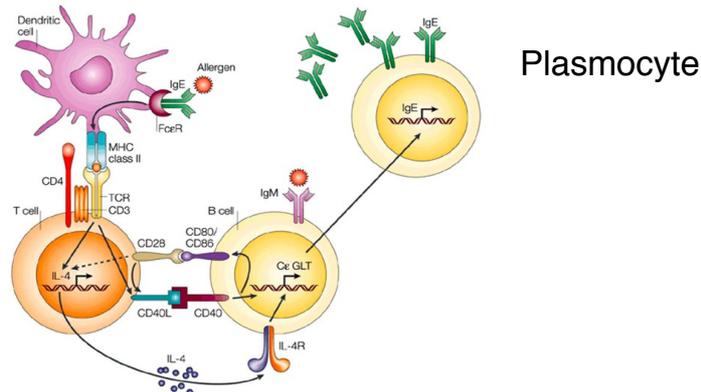


Figure 27: Phase de sensibilisation (Amé-Thomas 2013)

- phase effectrice (Figure 28) : elle fait suite à la phase de sensibilisation décrite précédemment. Après un nouveau contact avec l'**allergène**, celui-ci sera reconnu par les IgE trouvées à la surface des **mastocytes** ou **polynucléaires** basophiles entraînant une libération rapide et brutale du contenu cellulaire (médiateurs préformés : histamine, héparine, tryptase,...) dans le milieu extracellulaire. Ces médiateurs, en particulier l'histamine, vont diffuser dans les tissus et provoquer un ensemble de symptômes synonyme de réaction allergique. Puis 6h après le contact avec l'**allergène**, des médiateurs néoformés dérivés des phospholipides membranaires (prostaglandines, **cytokines**, leucotriènes...) sont également libérés. Ces médiateurs vont conduire à la formation d'un état inflammatoire chronique (Chatenoud L. et coll., 2012) (Owen J.A. et coll., 2014).

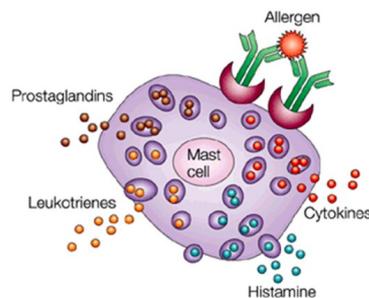


Figure 28: Phase effectrice (Amé-Thomas, 2013)

4.1.1.2 Symptômes

La réaction allergique se manifeste par différents symptômes dont la durée peut aller de quelques heures à quelques jours. Des symptômes digestifs comme des picotements dans la bouche, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des crampes abdominales sont souvent observés en cas d'allergies alimentaires. Des

atteintes cutanées comme des démangeaisons (urticaire), rougeurs, oedèmes peuvent également être observées. Le symptôme le plus grave s'avère être le choc anaphylactique (serrement de gorge, pouls rapide, pâleur, nausée, difficulté à respirer, perte de connaissance,...), mortel s'il n'est pas traité à temps (Passeport Santé, 2011).

4.1.1.3 Allergies aux Citrus et EPP

D'après Oaks M. et coll. environ 3 à 5 % de la population mondiale présentent une allergie aux fruits du genre *Citrus* (0,8 % de la population française) (FFA, 2014) (Oaks M. et coll., 2014). Cette allergie est souvent impliquée dans des allergies croisées. On peut par exemple citer des réactions allergiques croisées de contact avec le latex (Food Intolerance Diagnostics, 2009).

Concernant l'EPP, à l'heure actuelle, il ne semble pas exister d'étude scientifique démontrant un risque allergique y étant lié (Lefief-Delcourt A., 2009). Et aucune molécule présente dans cet extrait n'a été mise en cause dans ces réactions d'hypersensibilité. Cependant, étant un produit dérivé d'un fruit du genre *Citrus*, il est recommandé de prendre certaines précautions.

4.1.1.4 Recommandations à l'officine

Lors de la délivrance d'EPP, les antécédents d'allergies aux fruits du genre *Citrus* doivent être demandés par le professionnel de santé et discutés avec le patient. En cas de réponse positive, il faut commencer par faire un test cutané, c'est-à-dire mettre une à deux gouttes d'extrait dans le creux du coude et voir la réaction sur 24h. Si aucun trouble cutané ou autres n'apparaissent, il est alors recommandé de débiter la prise d'EPP par des doses faibles (1 goutte dans un verre d'eau) et d'augmenter progressivement la posologie en fonction de la réaction de l'organisme (Sharamon S. et coll., 2003).

4.1.2 Réaction de Herxheimer

4.1.2.1 Généralités

Cette réaction a été décrite par les médecins Jarisch (dermatologue autrichien) en

1895 sur des patients atteints de **syphilis** présentant des exacerbations cutanées après traitement ; puis en 1902, le Dr Herxheimer (dermatologue allemand) a documenté le même phénomène (Belum G.R. et coll., 2013). En cas de pathologies comme une candidose, les traitements utilisés peuvent entraîner la libération de toxines de la part du pathogène lors de son éradication. Cette libération peut provoquer alors, notamment dans le cas de *Candida*, une grande fatigue, des maux de têtes, des flatulences et de légers étourdissements (Sharamon S. et coll., 2003).

La prise d'EPP pour lutter contre un agent pathogène, peut parfois entraîner des symptômes de la réaction de Herxheimer.

4.1.2.2 *Recommandations à l'officine*

Pour limiter l'apparition de cette réaction et faciliter l'élimination des toxines, il est conseillé de boire beaucoup d'eau soit l'équivalent de 2 L par jour (Sharamon S. et coll., 2003). La cure d'EPP doit être réalisée à doses progressives c'est-à-dire en commençant par une goutte d'EPP dans un verre d'eau puis en augmentant la dose en fonction des réactions de l'organisme (Lefief-Delcourt A., 2009).

A ces mesures, une diète alimentaire sur une semaine peut être ajoutée en réduisant la prise de féculents, d'aliments riches en sucre, de café, de tabac et d'alcool. La prise journalière doit alors comprendre (Sachs A., 1997):

- 65 % de fibres, légumes pauvres en amidon (brocolis, céleri, asperge, radis...) crus ou cuits à la vapeur ;
- 20 % d'aliments riches en protéines (poissons, volailles, noisettes, graines, œuf,...)
- 10 % d'hydrates de carbone (riz, haricots, quinoa, sarrasin,...) ;
- 5 % de fruits (papaye, ananas, pomelo,...).

4.2 Interactions médicamenteuses

4.2.1 Définition

Les interactions médicamenteuses sont définies comme étant l'« effet d'un médicament sur l'action d'un autre lorsqu'ils sont prescrits en même temps ou à

intervalles rapprochés. Selon des mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques divers, cette association peut provoquer soit une augmentation, soit une diminution de l'action, mais elle peut aussi la modifier, voire faire apparaître des activités nouvelles. Les interactions médicamenteuses peuvent être bénéfiques et recherchées dans un but de synergie additive ou potentialisatrice (par exemple lévodopa et inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique ; pénicilline et inhibiteur des bêta-lactamases) ou bien constituer des incompatibilités. Elles sont officiellement précisées par l'ANSM selon les résultats de données pharmacologiques, toxicologiques et de pharmacovigilance. Le système actuel tient compte des interférences possibles avec l'alcool et avec d'autres toxiques, mais ne semble pas envisager les interférences possibles avec des aliments telles que l'interaction des IMAO avec des fromages apportant tyramine et agmatine. Selon l'ANSM, qui tient à jour un thésaurus des interactions médicamenteuses, quatre niveaux sont à distinguer :

- le niveau « contre-indication », l'association des médicaments concernés est alors strictement proscrite (par exemple rétinoïde et tétracyclines).
- le niveau « association déconseillée », l'association constituant une contre-indication relative, doit être de préférence évitée, sauf mise en œuvre de mesures adaptées dans des situations particulières (par exemple, énoxacine et caféine).
- le niveau « précaution d'emploi », cas le plus général, l'association est possible si l'on respecte les recommandations décrites dans les notices concernant les médicaments.
- le niveau « à prendre en compte », le risque d'interaction médicamenteuse existe, mais aucune conduite à suivre, générale et systématique ne peut être préconisée (souvent addition des effets indésirables) » (Acadpharm.org, 2016).

4.2.2 Le jus de pamplemousse (pomelo)

4.2.2.1 Notions de métabolisme et de cytochrome P450

Il est connu que le jus de pomelo soit source d'interactions avec un certain nombre de médicaments. La principale interaction est l'augmentation des concentrations de médicaments dans le sang due à l'inhibition de certaines enzymes de l'organisme par ce jus (Santé Canada, 2006).

En effet, certaines substances contenues dans cet agrume vont limiter l'action d'enzymes agissant sur le métabolisme d'un grand nombre de médicaments (Passeport Santé, 2011).

Le métabolisme qui est une des quatre étapes de la pharmacocinétique d'un médicament avec l'absorption, la distribution et l'élimination, vise à modifier la structure chimique du médicament administré, transformé alors en différentes molécules, appelées métabolites, actives ou non.

Ce processus se déroule essentiellement dans le foie mais également l'intestin, les poumons, le sang etc. et va comprendre deux types de réactions enzymatiques : les réactions de phase I englobant des réactions d'oxydation, de réduction, de déalkylation, d'hydrolyse et les réactions de phase II comprenant des réactions de conjugaison comme la glycurono-conjugaison ou même la sulfo-conjugaison. Un des principaux systèmes enzymatiques impliqué dans le métabolisme est celui des cytochromes P450 (CYP450) (Laffont C., 2011) (Dangoumau J. et coll., 2006).

Les cytochromes P450 sont une famille de mono-oxygénase constituées de protéines à noyau hème. Elles sont retrouvées dans le foie mais aussi l'intestin, le rein et les poumons. 57 isoenzymes ont été identifiés en 2004 chez l'Homme dont les principaux sont CYP 450 - 3A4, 2D6, 2C9, 1A2...

Le cytochrome P450 catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH, H⁺ (Figure 29) (Loichot C. et coll., 2004).

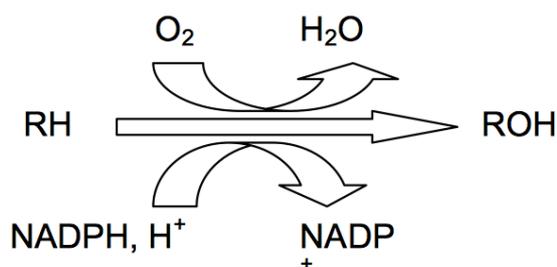


Figure 29: Réaction catalysée par le CYP 450 (Loichot C. et coll., 2004)

Ces isoenzymes peuvent être induites ou inhibées par des médicaments pouvant entraîner des interactions médicamenteuses (Acadpharm.org, 2016).

4.2.2.2 Découverte et études scientifiques concernant l'inhibition enzymatique exercée par le jus de pamplemousse (pomelo)

Ce phénomène a été découvert fortuitement par Bailey D.G. et son équipe en 1989 lors de la réalisation d'une étude cherchant à démontrer l'existence d'une interaction entre la féلودipine (un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines (Dorosz P., 2015)) et l'éthanol. Cette étude a été établie sur 10 patients traités par de la féلودipine 5 mg et de l'éthanol associé au jus de pamplemousse comme aromatisant. Une augmentation anormale de la concentration en féلودipine chez les patients a alors été observée se traduisant par d'importants effets indésirables comme une hypotension orthostatique à l'origine de vertiges, signes d'un « surdosage » en féلودipine (Dorosz P., 2015) (Bailey D.G. et coll., 1989). Des comparaisons de ces résultats avec ceux d'études similaires (mêmes doses de féلودipine, présence d'éthanol) réalisées en l'absence de jus de pamplemousse indiquèrent que la concentration plasmatique de féلودipine dans leur propre étude restait largement supérieure à celle des autres recherches (Bailey D.G. et coll., 1998). Le jus de pamplemousse était donc impliqué dans cette observation.

La concentration maximale de féلودipine était plus élevée mais sa demi-vie d'élimination (temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié) restait inchangée. Ainsi, le jus de pamplemousse semble modifier le métabolisme de la féلودipine (Bailey D.G. et coll., 1998).

En l'absence de jus de pamplemousse, la féلودipine subit une forte métabolisation au niveau de l'intestin grêle et du foie par l'intermédiaire du CYP450 isoforme 3A4 (CYP

3A4) aboutissant à des métabolites inactifs. Sur l'ensemble de la dose administrée, 70 % est éliminée sous forme de métabolites dans les urines et le reste dans les fèces. En présence de pamplemousse, l'inhibition de ce système enzymatique va entraîner une concentration plasmatique de féلودipine jusqu'à 5 fois supérieure à la normale (Bailey D.G. et coll., 1998).

Jetter A. et ses collaborateurs en 2002 se sont également intéressés aux effets du jus de pamplemousse sur le sildénafil (inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (Dorosz P., 2015)), médicament métabolisé par le CYP 3A4. Ainsi, 24 patients ont été traités par du sildénafil (50 mg) avec une prise concomitante ou à 1h d'intervalle de 250 mL d'eau ou de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse quel que soit le moment, entraîne les mêmes constatations qu'avec la féلودipine soit une augmentation de la **biodisponibilité** du sildénafil. Ici, le jus de pamplemousse entraîne un changement d'aire sous la courbe temps-concentration du sildénafil sans changement de sa concentration maximale (Jetter A. et coll., 2002).

Les statines (indiquées dans les hyperlipidémies (Dorosz P., 2015)) subissent aussi l'action du jus de pamplemousse. La simvastatine qui est métabolisée par le CYP 3A4 prise à une dose de 40 mg en même temps qu'un verre de jus de pamplemousse présente une augmentation de 3,6 fois de son aire sous la courbe temps-concentration plasmatiques. Pour l'atorvastatine aussi métabolisée par le même cytochrome et prise à une dose de 10 mg, une augmentation de sa concentration plasmatique de 1,8 fois est observée (Lee J.W. 2016).

Le jus de pamplemousse augmente donc la **biodisponibilité** de nombreux médicaments en inhibant l'enzyme CYP3A4 au niveau de l'intestin grêle et en entraînant ainsi une diminution de la phase I de métabolisation (Fuhr U., 1998).

Ces études ont aussi montré l'existence d'une variabilité interindividuelle due à des différences de quantité de CYP 3A4 entre les individus (Jetter A. et coll., 2002). Plus un individu a un taux de base de CYP important, plus le jus de pamplemousse peut avoir un effet inhibiteur marqué (Bailey D.G. et coll., 1998) (Fuhr U., 1998).

4.2.2.2.1 Dosage et périodicité

Dans les études réalisées, un verre de jus de pamplemousse (250 mL) semble suffire pour observer l'effet d'inhibition enzymatique (Bailey D.G. et coll., 1998) (Jetter A. et coll., 2002). La consommation d'un fruit entier par jour peut aussi agir sur le métabolisme des médicaments comme les statines (Lee J.W. et coll., 2016).

L'inhibition enzymatique est observée lors d'une prise de jus de pamplemousse concomitante mais aussi dans l'heure qui suit la prise du médicament (Fuhr U., 1998) (Jetter A. et coll., 2002).

4.2.2.2.2 Molécules du pamplemousse incriminées

Les molécules présentes à la fois dans le pamplemousse frais et les jus de pamplemousse commerciaux sont notamment les citroflavonoïdes (exemple : la naringine) et les furanocoumarines (exemple : le bergaptène). Cependant les quantités de ces constituants sont variables entre le jus frais ou les jus commerciaux entraînant des différences d'inhibition enzymatique et d'interactions médicamenteuses (Ho P.C. et coll., 2000) (Wanwimolruk S. et coll., 2006).

In vitro, il est rapporté que :

concernant les citroflavonoïdes :

- la quercétine (100mM) inhibe entre 55-65 % du CYP3A4
- le kaempférol (100mM) inhibe entre 30-41 % du CYP3A4
- la naringénine (100mM) inhibe entre 35-39 % du CYP3A4.

concernant les furanocoumarines :

- le bergaptène (100mM) entraîne une inhibition à 68 % du CYP3A4
- le methoxalène (100mM) entraîne une inhibition entre 70-83 % du CYP3A4
- le psoralène (100mM) entraîne une inhibition entre 10-44 % du CYP3A4

Une réserve est cependant à émettre par rapport à ces résultats *in vitro* qui peuvent différer des résultats *in vivo* (Ho P.C. et coll., 2001).

4.2.2.2.3 Médicaments impliqués dans l'interaction

Les précédentes études ont ainsi démontré que le CYP 3A4 est la principale enzyme inhibée par le jus de pampleousse (Bailey D.G. et coll., 1998). Or ce système enzymatique compte environ 50 % de médicaments dans ses substrats dont des (Dorosz P., 2015) :

- analgésiques (fentanyl, alfentanil, sufentanil, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol)
- antialdostérones (spironolactone, éplérénone)
- antiarythmiques (amiodarone, disopramide, lidocaïne, quinidine)
- antiasthmatiques (montelukast, salmétérol)
- anticancéreux (bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicine, erlotinib, étoposide, ifosfamide, imatinib, sorafenib, tamoxifène, taxanes, vinca-alcaloïdes)
- antidépresseurs (citalopram, imipraminiques, mirtazapine, sertraline)
- antiémétisants (aprépitant, dompéridone, sétrons)
- antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)
- antihistaminiques (chlorphéniramine, loratadine, mizolastine)
- antimigraineux (triptans)
- antiviraux (antiprotéases, delavirdine, efavirenz, névirapine)
- anxiolytiques (benzodiazépines, buspirone)
- hormones (corticoïdes, androgènes, éthinylestradiol, mifépristone, progestatifs)
- hypnotiques (zolpidem, zopiclone)
- immunodépresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)
- inhibiteurs calciques (dihydropyridines, diltiazem, vérapamil)
- inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil, avanafil)
- neuroleptique (aripiprazole, clozapine, halopéridol, pimozide)
- statines (sauf pravastatine)
- autres (bosentan, bromocriptine, carbamazépine, cinacalcet, clopidogrel, cimétidine, coxibs, dapsonne, digoxine, ethosuximide, finastéride, galantamine, glibenclamide, halofantrine, macrolides, méfloquine, modafinil, phénylbutazone,

phénytoïne, quinine, répaglinide, rétinoïdes, sébitamide, terbinafine, toltérodine, warfarine, zonisamide, cannabis)

Des interactions médicamenteuses sont donc possibles entre ces médicaments et le jus de pamplemousse.

Dans ce contexte, l'ANSM a établi une liste de médicaments (limitée à 8 spécialités) dont la prise associée au jus de pamplemousse est à éviter : simvastatine, atorvastatine, cyclosporine, tacrolimus, dronédarone, ivabradine, sertraline, docétaxel. En effet leurs interactions peuvent entraîner une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables. L'ANSM conseille de consulter la notice des médicaments et de s'abstenir de consommer du pamplemousse que ce soit le jus ou le fruit entier si nécessaire. Elle signale également quelques médicaments dont l'association au jus de pamplemousse nécessite des précautions d'emplois comme la félodipine (augmentation de l'action anti-hypertensive de la molécule)... (ANSM, 2012).

4.2.2.3 L'EPP

Après avoir détaillé l'effet inhibiteur enzymatique du pamplemousse, qu'en est-il de l'EPP également riche en citroflavonoïdes dont la naringine (forme hétérosidique de la naringénine) et la quercétine et en vitamine C ?

4.2.2.3.1 Etudes scientifiques

Selon des travaux menés par Fujita T. et son équipe, l'extrait alcoolique du fruit (dont pépins et **mésocarpe**) de *Citrus x paradisi* dont la composition montre de fortes concentrations en naringénine (27,4 mg/g d'extrait), en 6'-7'-dihydroxybergamottine (1,569 mg/g d'extrait) et en bergaptène (0,044 mg/g d'extrait), présente un taux d'inhibition élevé du CYP 3A4 mais aussi d'autres isoenzymes dont la 2C9 (Fujita T. et coll., 2008). Il a également été démontré que la naringénine et la quercétine sont aussi des inhibiteurs enzymatiques agissant sur le CYP 3A4 (Ho P.C. et coll., 2001).

A l'inverse, la vitamine C semble plutôt montrer un rôle protecteur de CYP 450 (Hathcock J., 2012).

4.2.2.3.2 Conseils d'utilisation

Étant donnée la présence de molécules ayant démontré une activité inhibitrice de la CYP 3A4 et ce malgré le rôle protecteur de la vitamine C, la délivrance d'EPP va nécessiter un interrogatoire complémentaire en particulier concernant la prise concomitante de médicaments. Bien que ces éventuelles interactions entre EPP et médicaments substrats de la CYP 3A4 ne soient pas mentionnées par les étiquetages des spécialités, il conviendra de les prévenir. Des explications concernant les effets inhibiteurs de l'EPP et les possibles interactions avec certains traitements seront à apporter afin de faire prendre conscience au patient d'un possible risque de surdosage. Un intervalle de temps entre la prise de l'EPP et celui du médicament devra être respecté. Lui conseiller aussi de toujours demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'associer EPP et médicaments.

5 Plaquette destinée aux professionnels de santé

Afin d'avoir un support d'information pour les professionnels de santé, j'ai confectionné une plaquette résumant les généralités sur les EPP.

Voir page suivante (Dessin 1).

L'extrait de pépins de pamplemousse

Généralités sur ce complément alimentaire

Découvert par Jacob Harich dans les années 80, l'EPP est obtenu à partir du pomelo, fruit de Citrus x paradisi (Rutacées) (à ne pas confondre avec le pamplemousse vrai).



Mode d'obtention

Pépins, pulpe et mésocarpe sont séchés et pulvérisés puis subissent une extraction aqueuse puis glycinée.

Composition

Pépins et pulpe contiennent des citroflavonoïdes (naringine, hespéridine, quercétine,...), de l'acide ascorbique, des limonoïdes, des minéraux. L'EPP contient en moyenne 400 à 800 mg/ml de citroflavonoïdes ainsi que de la vitamine C. Selon les fabricants, de

l'eau, de l'alcool, des extraits d'autres plantes, des conservateurs, des colorants peuvent être ajoutés.

Propriétés pharmacologiques

Elles sont nombreuses et principalement dues aux citroflavonoïdes et à la vitamine C. Des travaux menés in vitro ont mis en évidence des effets

antimicrobien, immunostimulants, anti-oxydants et anti-inflammatoires.

Allégation

« Aide à combattre le refroidissement, favorise la résistance de l'organisme, soutient le système de défense ».

Usages

Ce produit est utilisé dans la prévention et le traitement des pathologies hivernales. Il est aussi utile dans notre trousse à pharmacie en cas de voyage (en prévention de la turista). On le retrouve aussi dans le traitement des infections auriculaires

chez les animaux mais aussi dans la désinfection des salles de traite chez les éleveurs d'ovins.

Effets indésirables

→ Risque d'allergie : 3 à 5 % de la population présente une allergie aux fruits du genre Citrus. Il faut commencer le traitement par EPP progressivement pour voir les réactions. → Réaction de Herxheimer.

Interactions médicamenteuses

Comme le jus de pamplemousse, l'EPP semble être un inhibiteur enzymatique du CYP 3A4. Consulter la liste des médicaments interagissant avec le pamplemousse (Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5ade5c5d3239d4292c160c45342e0b24.pdf).

Posologie

→ Usage interne : commencer le traitement par des doses faibles et augmenter en fonction

des réactions.

Extrait à diluer dans de l'eau ou du jus de fruit.

Posologie à adapter selon la spécialité.

→ Usage externe : quelques gouttes à diluer dans un produit d'hygiène ou de la glycérine.

Précautions d'emploi

→ Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante
→ Enfant de moins de 6 ans (sauf laboratoire Santé verte et Kamichi)
→ A conserver hors de portée des enfants, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
→ Ne pas mettre en contact avec les yeux.

Conseil à la délivrance :

→ Ne pas dépasser les doses journalières indiquées.
→ Rappeler que ce complément n'est pas à substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.
→ Se renseigner sur les risques d'allergies aux Citrus.
→ Prévenir des risques d'interactions médicamenteuses et en informer le patient.
→ Ne doit pas se substituer à un traitement médical.

6 Conclusion

Ce travail mené sur les compléments alimentaires à base d'extraits de pépins de pamplemousse obtenu à partir de *Citrus x paradisi* a permis de relever un certain nombre de zones d'ombres tout d'abord en ce qui concerne leur mode de fabrication et leur composition. En effet, sous couvert de confidentialité industrielle, le mode de fabrication précis de ces extraits n'est pas connu.

De même concernant leur composition, l'étiquetage peut également être assez peu informatif (absence de la composition précise en citroflavonoïdes, absence de quantités indiquées pour certains produits...). Ainsi les informations affichées sont très variables d'une spécialité à l'autre. Il revient donc au pharmacien de mettre à disposition du patient les spécialités les plus sûres.

Les principales allégations des EPP concernant le maintien d'un équilibre microbien, le soutien, le maintien ou le renforcement des défenses immunitaires et le maintien du bien-être général peuvent être justifiées par les propriétés antimicrobiennes, immunostimulantes, anti-inflammatoires et anti-oxydantes démontrées *in vitro* par les composants (citraflavonoïdes et vitamine C) des EPP. Cependant des études cliniques doivent être menées sur les spécialités afin de valider les usages qui en sont faits.

Bien qu'ils s'agissent de compléments alimentaires, les EPP sont aussi susceptibles de présenter une activité inhibitrice de la CYP 3A4 et ce malgré le rôle protecteur de la vitamine C. Ils doivent donc être délivrés accompagnés d'un interrogatoire complémentaire et de mises en garde quant à d'éventuelles interactions médicamenteuses. Provenant de fruit du genre *Citrus*, un interrogatoire doit également être mené concernant une éventuelle allergie à ce fruit. Il est important que le pharmacien, qu'il s'agisse de médicaments ou de compléments alimentaires, conseille, oriente et informe le patient tout en n'oubliant pas d'user de son sens critique face à l'offre proposée et les usages possibles.

7 Annexes

Annexe 1 - Tableau indiquant les CMI du Citricidal®

CITRICIDAL® Minimum Inhibitory Concentration In-Vitro (MIC)

Gram-negative bacteria	Origin & strain No.	MIC (ppm)	Gram-positive bacteria	Origin & Strain No.	MIC (ppm)
Aerobacter aerogenes	CITM 413	20	Bacillus subtilis	NCTC 8236	2
Alcaligenes faecalis	A	2000	bacillus megatherium	A	60
Brucella intermedia	A	2	bacillus cereus	A	60
Brucella abortus	NCTC 8226	2	bacillus cereus var. mycoides	A	60
Brucella melitensis	A	2	Clostridium botulinum	NCTC 3805	60
Brucella suis	A	2	Clostridium tetani	NCTC 9571	60
Cloaca cloacae	NCTC 8155	6	Corynebacterium acnes	ATCC 6919	60
Escherichia coli	NCTC 86	2	Corynebacterium diphtheriae	ATCC 6917	60
Escherichia coli	ATCC 9663	6	Corynebacterium diphtheriae	NCTC 3984	60
Escherichia coli	NCTC 9001	6	Corynebacterium diphtheriae	A	60
Haemophilus influenzae	A	660	Corynebacterium minutissium	ATCC 6501	100
Klebsiella edwardsii	NCTC 7242	6	Diplococcus pneumoniae	NCTC 7465	60
Klebsiella aerogenes	NCTC 8172	6	Lactobacillus arabinosus	CITM 707	66
Klebsiella pneumoniae	ATCC 4352	6	Lactobacillus arabinosus	ATCC 8014	66
Legionella pneumoniae	isolate	200	Lactobacillus casei	CITM 707	100
Loefflerella mallei	NCTC 9674	6	Listeria monocytogenes	ATCC 15313	20
Loefflerella pseudomallei	NCIB 10230	20	Mycobacterium tuberculosis	A	2000
Moraxella duplex	A	2	Mycobacterium smegmatis	NCTC 8152	20
Moraxella glucidolytica	A	6	Mycobacterium phlei	A	6
Neisseria catarrhalis	NCTC 3622	660	Sarcina lutea	NCTC 196	60
Pseudomonas capacia	C-175	5000	Sarcina ureae	ATCC 6473	2
Pasteurella septica	NCTC 948	2	Staphylococcus aureus	NCTC 7447	2
Pasteurella pseudotuberculosis	C.-G.	200	Staphylococcus aureus	NCTC 4163	2
Proteus vulgaris	NCTC 8313	2	Staphylococcus aureus	NCTC 6571	6
Proteus mirabilis	A	6	Staphylococcus aureus	NCTC 6966	2
Pseudomonas aeruginosa	NCTC 1999	2000	Staphylococcus aureus	ATCC 13709	2
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 12055	20,000	Staphylococcus aureus	ATCC 6538	2
Pseudomonas fluorescens	NCTC 4755	2000	Staphylococcus albus	NCTC 7292	2
Salmonella choleraesuis		50	Staphylococcus albus	C.-G.	6
Salmonella enteritidis	A	6	Streptococcus agalactiae	NCTC 8181	60
Salmonella gallinarum		50	Streptococcus haemolyticus A	A	20
Salmonella typhimurium	NCTC 5710	6	Streptococcus faecalis	NCTC 8619	200
Salmonella typhi	NCTC 8384	6	Streptococcus faecalis	ATCC 10541	60
Salmonella paratyphi A	NCTC 5322	6	Streptococcus pyogenes	NCTC 8322	60
Salmonella paratyphi B	NCTC 3176	6	Streptococcus viridans		20
Salmonella pullorum	ATCC 9120	6			
Serratia marcescens	A	2000			
Shigella flexneri	NCTC 8192	6			
Shigella sonnei	NCTC 7240	3			
Shigella dysenteriae	NCTC 2249	2			
Vibrio cholerae	A	200			
Vibrio eltor	NCTC 8457	200			

Additional Organisms

Giardia lamblia
 Entamoeba histolytica
 Chlamydia trachomatis
 Herpes simplex virus type 1
 Influenza A₂ virus
 Helicobacter pylori
 Campylobacter jejuni

Fungi and Yeasts Origin & strain No. MIC (ppm)

Aspergillus niger	ATCC 6275	600
Aspergillus fumigatus	ATCC 9197	200
Candida albicans	A	60
Candida albicans	ATCC 10259	60
Epidermophyton floccosum	ATCC 10227	200
Keratinomyces ajelloi	A	200
Monilia albicans		10
Saccharomyces cerevisiae		60
Trichophyton mentagrophytes	ATCC 9533	20
Trichophyton rubrum	A	200
Trichophyton tonsurans	A	200

The data presented herein is based on experiments and information believed to be accurate and reliable. However, no warranty is made, either expressed or implied, regarding the accuracy of the results to be obtained from the use of such date. Bio/Chem Research will assume no

Annexe 2 - Laboratoire Santé Verte : EPP 700®

EPP 700® ET EPP 800®

Flacons 50 ml

POUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE*

*Formule renforcée en Vitamine C qui contribue au bon fonctionnement du système immunitaire.



L'extrait de pépins de Pamplemousse est une solution d'origine naturelle enrichie en Bioflavonoïdes et en Vitamine C qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.

Composition pour 75 gouttes d'EPP 700®

INGRÉDIENTS	DOSAGES	AR*
Extrait de pépins de Pamplemousse (<i>Citrus paradisi</i>)	487,5 mg	-
Vitamine C	112,5 mg	140,6%
Bioflavonoïdes	26,25 mg	-

*AR : Apports de Référence

Composition pour 75 gouttes d'EPP 800®

INGRÉDIENTS	DOSAGES	AR*
Extrait de pépins de Pamplemousse (<i>Citrus paradisi</i>)	497,5 mg	-
Vitamine C	112,5 mg	140,6%
Bioflavonoïdes	30 mg	-

*AR : Apports de Référence

EPP 800® est enrichie en huiles essentielles pour une efficacité améliorée

Conseils d'utilisation

Usage interne : solution buvable.

Adultes : compter 15 à 25 gouttes, 3 fois par jour diluées dans de l'eau.

Enfants à partir de 36 mois : compter 3 gouttes pour 10 kg de poids corporel.

Usage externe : application cutanée

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

EPP 700®

Contenance : Flacon de 50 ml

Code ACL : 4794161

EPP 800®

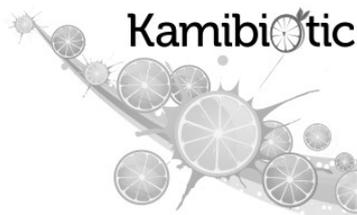
Contenance : Flacon de 50 ml

Code ACL : 9728074



<http://www.sante-verte.com/index.php?produit=epp700>

Annexe 3 - Laboratoire Kamichi : Kamibiotic®



Le KAMIBIOTIC contribue par les vertus du pépins de pamplemousse et de l'apport en vitamine C correspondant à 84 % des AJR pour une Dose journalière de 2,25ml [conformément à la directive 2008/100/CE] (soit 45 gouttes) à maintenir normales vos fonctions et défenses immunitaires. C'est une solution naturelle qui agit sainement et naturellement face aux agressions de notre organisme tout au long de l'année.

KAMIBIOTIC

Le KAMIBIOTIC 100% naturel, fait à base d'extrait de pépins et d'écorce de pamplemousse a un effet bénéfique sur votre protection immunologique, sur le contrôle de la balance microbienne de vos organes et tissus. Par son effet nettoyant de l'intestin il participe aux défenses naturelles. L'apport de 15 % de l'AJR de vitamine C soit 0,4ml de Kamibiotic (correspondant à 8 gouttes) permet de contribuer à la formation de collagène et à la bonne structure des dents, des os, du cartilage, des gencives, de la peau et des vaisseaux sanguins. Cet apport en vitamine C contribue également à des fonctions immunologique, neurologique et psychologique normales, constitue une défense lors des efforts physiques intenses et ainsi contribue à réduire la fatigue. En régénérant la vitamine E, il intervient également sur le stress oxydatif.

Les allégations sur le Pamplemousse sont celles évalué dans ces termes par l'AESA, pour la vitamine C ces allégations ont eu un avis favorable de l'AESA pour un apport de « source de » soit 15 % de l'AJR

Composition pour 100 ml

Extrait glycérolé de pépins et d'écorce de pamplemousse 80ml
Vitamine C 3g
Extrait de Citrus titré en bioflavonoïdes 1,143g
Soit Bioflavonoïdes de Citrus 400mg
Eau purifiée qsp 100ml

COMPOSITION de 45 gouttes (soit 2,25ml)

Extrait glycérolé de pépins et d'écorce de pamplemousse 1,8ml
Vitamine C 67,5mg (84% AJR)
Extrait de Citrus titré en bioflavonoïdes 25,7g
Soit Bioflavonoïdes de Citrus 9mg
Eau purifiée qsp 2,25ml

100% naturel

Mode d'emploi :

Pour les bébés : mélanger une goutte d'extrait de pépins de pamplemousse avec de la tisane de graines de fenouil ou d'anis. Donner ce mélange 3 fois par jour.

Pour les enfants : pour un enfant entre 2 et 5 ans, donner 5 gouttes 3 fois par jour. Dès 7 ans, vous pouvez donner 10 à 20 gouttes 3 fois par jour.

Pour les adultes : Verser 15 gouttes 3 fois par jour dans un verre d'eau ou de jus de fruit, mélanger et boire.

Pour les gencives qui saignent, ajouter 5 gouttes de Kamibiotic dans un demi verre d'eau. Faites des bains de bouche 2 à 3 fois par jour. Vous pouvez aussi déposer 1 goutte sur la brosse à dents avec le dentifrice.

Pour la femme enceinte : prenez 10 gouttes 3 fois par jour maximum

Avis du Pharmacien de RDVC Produits Santé

Autres indications :

-En voyage : En prévention des perturbations digestives ou des atteintes microbiennes et parasitaires, prendre 15 à 30 gouttes à la fin des 3 repas durant tout le séjour.

-ATTENTION Précautions à prendre :

-Ne pas utiliser en cas d'allergie aux agrumes

-En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement avec de l'eau tiède

-L'extrait de pépins de pamplemousse est un complément alimentaire et

ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré et varié, et un mode de vie sain.

-Ne pas dépasser les quantités recommandées soit 45 gouttes. Tenir hors de portée des enfants.

Conserver à l'abri de la chaleur. Cette préparation peut se troubler sans être altérée
(Communication scientifique selon le règlement CE n° 1924/2006)



http://www.labokamichi.com/boutique/product.php?id_product=27

Annexe 4 – Laboratoire Ladrôme : Citruvital®



CITRUVITAL : Complément à base de plantes - Bioflavonoïdes 1000 mg



Ingrédients

Sirop d'agave*, extrait de pépins et pulpe de grapefruit* (Citrus X paradisi) et de pamplemousse* (Citrus maxima). (*) Ingrédients issus de l'agriculture biologique.

Propriétés

Citruvital est élaboré selon un protocole original garantissant l'intégrité de la matière première, ainsi que l'absence d'alcool et de glycérine. Il possède une concentration minimum en bioflavonoïdes de 1000 mg / 100 ml.

Utilisation

20 gouttes, matin, midi et soir, diluées dans un peu d'eau. Agiter avant emploi.

Précautions d'emploi

Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Déconseillé aux enfants de moins de 6 ans. Tenir hors de portée des enfants. Un complément alimentaire ne peut pas être utilisé comme substitut d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

Description

Etui en carton certifié PEFC. Disponible en 50 ml et 100 ml.

<http://www.ladrome.bio/produit/citruvital-extrait-de-pepins-de-pamplemousse-bio/>

8 Bibliographie

Abbal M., Alric L., Cantagrel A., Delisle B.; 2007; Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduites à tenir; <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>; consulté le 26 juillet 2016

Académie Médicale Montaigne, 2014, Extraits de pépins de pamplemousse : dossier scientifique

Acadpharm.org; 2015; Rhume; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Rhume>; consulté le 8 septembre 2016

Acadpharm.org ; 2016 ; Basophile ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Basophile>; consulté le 23 novembre 2016

A c a d p h a r m . o r g ; 2 0 1 6 ; C o n s e r v a t e u r ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Conservateur> ; consulté le 20 septembre 2016

Acadpharm.org; 2016; CYP 450; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cytochrome>; consulté le 5 septembre 2016

Acadpharm.org ; 2 0 1 6 ; E o s i n o p h i l e ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Éosinophile>; consulté le 23 novembre 2016

Acadpharm.org ; 2016 ; Excipient ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Excipient> ; consulté le 20 septembre 2016

Acadpharm.org ; 2 0 1 6 ; L y m p h o c y t e ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lymphocyte>; consulté le 23 novembre 2016

Acadpharm.org ; 2016 ; Mastocyte; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Mastocyte>; consulté le 23 novembre 2016

Acadpharm.org ; 2016 ; Microbe ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Microbe>; consulté le 23 novembre 2016

Acadpharm.org; 2016 ; Grippe – <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Grippe>; consulté le 8 septembre 2016

Acadpharm.org; 2016; Interaction; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Interaction>; consulté le 22 août 2016

Acadpharm.ord ; 2016 ; Plasmocyte ; <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Plasmocyte>; consulté le 23 novembre 2016

Alam M.A., Subhan N., Rahman M.M., Uddin S.J., Reza H.M., Sarker S.D. ; 2014 ; Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action ; Advances in nutrition ; 5 ; (4) ; 404-417

Ameli-santé.fr; 2016; Grippe saisonnière; <http://www.ameli-sante.fr/grippe-saisonniere/comment-reconnaitre-grippe.html>; consulté le 8 septembre 2016

Amé-Thomas P.; 2014; Hypersensibilités; https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20141013051441pamePAT_Hypersensibilites_2014.pdf; consulté le 16 août 2016

ANSES; 2011; Résumé des caractéristiques du produit; <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=DOLOREX+10+MG+%2F2FML> ; consulté le 25 septembre 2016

ANSES; 2016; Consommation de compléments alimentaires; <https://www.anses.fr/fr/content/consommation-de-compléments-alimentaires>; consulté le 23 juin 2016

ANSES; 2009; Dispositif national de nutrivi-gilance; <https://www.anses.fr/fr/content/dispositif-national-de-nutrivi-gilance>; consulté le 20 septembre 2015

ANSES; 2012; Les allégations; <https://www.anses.fr/fr/content/les-allégations>; consulté le 23 juin 2016

ANSES; 2016; Que sont les compléments alimentaires ?; <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compléments-alimentaires>; consulté le 23 juin 2016

Anses; 2016; Vitamine C ou acide ascorbique; <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>; consulté le 11 juin 2016

ANSM; 2012; Interaction médicaments et pamplemousse, point d'information; [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Interaction-medicaments-et-pamplemousse-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Interaction-medicaments-et-pamplemousse-Point-d-information/(language)/fre-FR); consulté le 08 Mai 2016

ANSM; 2016; Thésaurus des interactions médicamenteuses; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5ade5c5d3239d4292c160c45342e0b24.pdf; consulté le 4 septembre 2016

Au jardin.info; 2002; Fiche descriptive Pomelo; <http://www.aujardin.info/plantes/citrus->

[x-paradisi.php](#); site consulté le 13 novembre 2015

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 ; 62 ; (8) ; 593-596

Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O., Spence J.D. ; 1998 ; Grapefruit juice-drug interactions ; Clinical Pharmacology ; 46 ; (2) ; 101-110

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 ; 12 ; (6) ; 357-362

Banic S. ; 1982 ; Immunostimulation by vitamin C ; International journal for vitamin and nutrition research ; 23 ; 49-52

Baron J., Gomez G. ; 2016 ; Hétérosides ; <http://sciences-physiques.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/HETEROSIDES.htm#DeuxDeux>; consulté le 9 juin 2016

Belum G.R., Belum V.R., Chaitanya Arudra S.K., Reddy B.S. ; 2013 ; The Jarisch-Herxheimer reaction : revisited ; Travel Medicine and Infectious Disease ; 11 ; (4) ; 231-237

Bendich A., Machlin L.J., Scandurra O. ; 1986 ; The antioxidant role of vitamin C ; Advances in free radical biology and medicine ; 2 ; (2) ; 419-444

Bentz A.B. ; 2009 ; A review of quercetin : chemistry, antioxidant properties, and bioavailability ; Journal of young investigators ; <http://www.jyi.org/issue/a-review-of-quercetin-chemistry-antioxidant-properties-and-bioavailability/>

Bernatoniene J., Keriaté R., Masteikova R., Pavilonis A., Savickas A. ; 2013 ; A combination of grapefruit seed extract and concentrated cranberry juice as a potential antimicrobial preservative for the improvement of microbiological stability of hypromellose gel ; Ceska a Slovenska Farmacie ; 62 ; (5) ; 212-219

Best Herbal Health ; 2014 ; Pomelo : Lord Of The Citrus Fruits ; <http://www.bestherbalhealth.com/pomelo-lord-citrus-fruits-2/>; consulté 5 juin 2016

Bio/chem research ; 1993 ; Citricidal ; <http://www.naturalingredient.org/files/Citricidal%20Brochure.pdf>; consulté le 19 juillet 2016

Biovea ; 2016 ; Grapefruit seed extract ; http://www.biovea.com/fr/product_detail.aspx?PID=4481&OS=244; consulté le 18

septembre 2016

Blétry O., Kahn J.E., Somogyi A. ; 2002 ; Immunopathologie : réactions inflammatoires ; éditions Masson ; Paris

Block G., Jensen C., Dietrich M., Norkus E.P., Hudes M., Packer L. ; 2004 ; Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers : influence of antioxidant supplementation ; The journal of the american college of nutrition ; 23 (2) ; 141-147

Bodet C., La V.D., Epifano F., Grenier D. ; 2008 ; Naringenin has anti-inflammatory properties in macrophage and ex vivo human whole-blood models ; Journal of periodontal research ; 43 ; (4) ; 400-407

Bonnard N., Brondeau M.T., Falcy M., Protois J.C., Schneider O. ; 2016 ; Chlorures d'alkydiméthylbenzylammonium ; INRS Fiche toxicologique n°253

Brignon J.M., Boucard P. ; 2015 ; Parabènes ; INERIS ; Données technico-économiques sur les substances chimiques en France

Brignon J.M., Gouzy A., Schucht S. ; 2015 ; Triclosan ; INERIS - Données technico-économique sur les substances chimiques en France

Bruneton J. ; 2009 ; Pharmacognosie, phytochimie, plante médicinales ; 4ème édition ; édition Lavoisier ; Cachan Cedex

Carr A., Frei B. ; 1999 ; Does vitamin C act as a pro-oxydant under physiological conditions ? ; The FASEB journal ; 13 ; (9) ; 1007-1024

Cau P., Seïte R. ; 2012 ; Cours de biologie cellulaire ; 5ème édition ; Ellipses éditions Marketing ; Paris

Cavia-Saiz M., Busto M.D., Pilar-Izquierdo M.C., Ortega N., Perez-Mateos M., Muniz P. ; 2010 ; Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glucoside naringin : a comparative study ; Journal of the science of food and agriculture ; 90 ; (7) ; 1238-1244

C D C ; 2 0 1 5 ; C h l o r u r e d e b e n z e t h o n i u m ; <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0387.html> ; consulté le 1 Juin 2016

Chao C.L., Weng C.S., Chang N.C., Lin J.S., Kao S.T., Ho F.M. ; 2010 ; Naringenin more effectively inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in macrophages than in microglia ; Nutrition research ; 30 ; (12) ; 858-864

Chatenoud L., Bach J.F. ; 2012 ; Immunologie ; 6ème édition ; éditions Lavoisier ;

Paris

Chauvet M.; 1980; Pomelo; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales; <http://www.cnrtl.fr/etymologie/pomelo>; consulté le 5 juin 2016

Chemical Book; 2016; Hesperidin (520-26-3); http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3234127_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

Chemical Book; 2016; Limonin (1180-71-8); http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB9125063_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

Chemical Book; 2016; Nomilin (1063-77-0); http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7392911_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

Chemical Book; 2016; Poncirin (14941-08-3); http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB6484363_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

Chemical Book; 2016; Quercetin (117-39-5); http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB3230765_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

Chemical Book; 2016; Squalène (7683-64-9); http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5332287_EN.htm; consulté le 9 juin 2016

CIRIHA; 2016; Les réaction adverses aux aliments : classification; Centre d'information et de recherche sur les intolérances et l'hygiène alimentaire – <http://www.ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances/gen/classifications>; 18 août 2016

CNESST; 2014; Chlorure de benzethonium; http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=598235&no_seq=1&incr=0; consulté le 1 Juin 2016

CNESST; 2016; Sorbate de potassium; http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=326736&no_seq=1&incr=0; consulté le 22 novembre 2016

CNRTL; 2012; Histiocyte; <http://www.cnrtl.fr/definition/histiocyte>; consulté le 23 novembre 2016

Codex alimentarius ; 2016 ; General standard for food additives ; http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCODEX%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf ; consulté le 25 septembre 2016

Conner E.M., Grisham M.B. ; 1996 ; Inflammation, free radicals, and antioxidants ; Nutrition ; 12 ; (4) ; 274-277

Copmed ; 2016 ; EPP pamplemousse synergisé ; <https://www.copmed.fr/defenses-naturelles-resistance/40-epp-pamplemousse-synergise.html> ; consulté le 18 septembre 2016

Cosmediet ; 2012 ; Extrait fluide de pépins de pamplemousse ; <http://www.cosmediet.fr/resistancevitalite.html> ; consulté le 25 juin 2016

Cvetnic Z., Vladimir-Knezevic S. ; 2004 ; Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract ; Acta Pharmaceutica ; 54 ; 243-250

Dangoumau J., Moore N., Molimard M., Fourrier-Reglat A., Latry K., Haramburu F., Miremont-Salame G., Titier K. ; 2006 ; Pharmacologie générale ; Université Victor Segalen - Bordeaux 2 ; 5 - 73 - http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf

Dehmlaei A., Vadi M. ; 2014 ; Comparative Study of Adsorption Isotherms of Vitamin C Multi wall and single wall Carbon Nanotube ; Oriental Journal of Chemistry ; 30 ; (1)

Delattre J., Beaudeau J.L., Bonnefont-Rousselot D. ; 2007 ; Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques ; éditons Lavoisier ; Paris

Dorosz P. ; 2015 ; Guide pratique des médicaments ; 34ème édition ; éditions Maloine ; Paris

Dubuisson C., La Vieille S., Martin A. ; 2002 ; Allergies alimentaires : Etats des lieux et propositions d'orientation ; <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/AfssaAllergies.pdf> ; consulté le 18 août 2016

Dupuy Maury F. ; 2015 ; Compléments alimentaires : démêler le vrai du faux ; Sciences et santé ; 23

Economie.gouv ; 2016 ; La DGCCRF ; <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dgccrf> ; consulté le 23 juin 2016

Ellulu M.S., Rahmat A., Patimah I., Khaza'ai H., Abed Y. ; 2015 ; Effect on vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults :

a randomized controlled trial ; Journal of drug design, development and therapy ; 9 ; 3405-3412

EPA; 2006; Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (A D B A C) ; http://archive.wikiwix.com/cache/?url=http%3A%2F%2Fwww.epa.gov%2Foppsrrd1%2Freregistration%2FREDs%2Fadbac_red.pdf; consulté le 12 juin 2016

Espinosa E., Chollet P. ; 2010 ; Immunologie ; Ellipses éditions Marketing ; Paris
EUFIC ; 2016 ; L'allergie et l'intolérance alimentaire ; <http://www.eufic.org/article/fr/expid/basics-allergie-intolerance-alimentaire/>; consulté le 18 août 2016

Eur-Lex ; 2006 ; Directive 2006/52/CE du parlement européen et du conseil du 5 juillet 2006 ; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:204:0010:0022:FR:PDF> ; consulté le 24 septembre 2016

Eur-Lex ; 2008 ; Règlement (CE) n°1333/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires ; <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1333-20140414>; consulté le 24 septembre 2016

Eur-Lex ; 2011 ; Règlement (UE) n°1129/2011 de la commission du 11 novembre ; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0001:0177:FR:PDF> ; consulté le 24 septembre 2016

Eur-Lex; 2015; Garantir des allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires exactes et fondées sur des données probantes; <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=uriserv:l21306>; consulté le 20 septembre 2015

Evans D.L., Miller D.M., Jacobsen K.L., Bush P.B. ; 1987 ; Modulation of immune responses in mice by d-limonene ; Journal of toxicology and environmental health ; 20 ; (1-2) ; 51-66

Faculté de Pharmacie de Monastir; 2013; Les flavonoïdes; <http://pharmask.tn/PharmaskSynchro/3eme-annee-pharmacie/premier-semester/pharmacognosie/chapitre-7-les-flavonoïdes.pdf>; consulté le 20 novembre 2015

Favier A.; 2003; Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique;

<http://www.andrecontrelasla.be/IMG/pdf/Favier.pdf>; consulté le 24 juillet 2016

Fédération française d'allergologie (FFA) ; 2014 ; Le grand livre des allergies ; groupe Eyrolles ; Paris

Food Intolerance Diagnostics; 2009; Associations entre les allergies alimentaires et les autres allergies, réactions croisées; <http://www.foodintolerances.org/french/non-food-allergies.aspx>; consulté le 23 mai 2016

Frei B.; 2009; Flavonoids as dietary antioxidants : What are they ? Do we need them ?; <http://www.sfrbm.org/frs/Frei.pdf>; consulté le 25 juillet 2016

Fructivia ; 2016 ; Extrait de pépins de pamplemousse bio ; http://www.espritsante.com/fiche-produit-1029-EXTRAIT+DE+PEPINS+DE+PAMPLEMOUSSE+BIO*+50ML.html; consulté le 18 septembre

Fuhr U. ; 1998 ; Drug interactions with grapefruit juice. Extente, probable mechanism and clinical relevance ; Drug Safety ; 18 ; (4) ; 251-272

Fujita T., Kawase A., Niwa T., Tomohiro N., Masuda M., Matsuda H., Iwaki M. ; 2008 ; Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities ; Biological and Pharmaceutical Bulletin ; 31 ; (5) ; 925-930

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 ; 54 ; (11) ; 3768-3772

GardenBreizh.org; 2005; Jardins et plantes exotiques pour tout climat; Les fiches de plantes exotiques; <http://gardenbreizh.org/modules/gbdb/plante-119-citrus-paradisi.html>; consulté le 13 novembre 2015

Gattuso G., Barreca D., Gargiulli C., Leuzzi U., Caristi C. ; 2007 ; Flavonoid Composition of Citrus Juices ; Molecules ; 12 ; 1641 – 1673

Giamperi L., Fraternali D., Bucchini A., Ricci D. ; 2004 ; Antioxydant activity of Citrus paradisi seeds glyceric extract ; Fitoterapia ; 75 ; (2) ; 221-224

Gözde S.; 2015; The Investigation of the Vitamin C Concentrations of Distinctive Layers (Flavedo, Albedo& Locule) of Different Citruses (*Citrus limon*, *Citrus sinensis*, *Citrus paradisia* n d *Citrus tangerine*); http://tedprints.tedankara.k12.tr/634/1/Gozde_Simsek.pdf; consulté le 11 juin 2016

Grimble R.F. ; 1997 ; Effect of antioxydative vitamins on immune function with clinical applications ; International journal for vitamin and nutrition research ; 67 ; (5) ; 312-320

Guardia T., Rotelli 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 Framaco ; 56 ; (9) ; 683-687

Gurpreet Singh D., Surinder K., Rama P., Satinder K.B., Maximiliano C., Mausam V., Rao Y.S. ; 2015 ; Triclosan : Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential ; International Journal of Environmental Research and Public Health ; 12 ; (5) ; 5657-5684

HACCP; 2006; Hazard Analysis Critical Point, méthode et principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments; <http://www.haccp-guide.fr>; consulté le 20 septembre 2015

Hathcock J.; 2012; Nutrition and Drug Interrelations; Editions Elsevier; 356

Healthy Body And More; 2013; Grapefruit (Citrus paradisi); <http://healthybodyandmore.blogspot.fr/2013/04/grapefruit-citrus-paradisi.html>; consulté le 5 juin 2016

Heggors J.P., Cottingham J., Gusman J., Reagor L., McCoy L., Carino E., Cox R., Zhao J.G. ; 2002 ; The Effectiveness of Processed Grapefruit-Seed Extract as An Antibacterial Agent: II. Mechanism of Action and In Vitro Toxicity ; The journal of alternative and complementary medicine ; 8 ; (3) ; 333-340

HerbaViva; 2016; Extrait de pépins de pamplemousse 600 Bio; http://www.hyperparapharmacie.com/extrait-de-pepins-de-pamplemousse-600-bio-50-ml?gclid=CjwKEAjwps2_BRC5jduHor-h8xESJADGT-Lt1VmdGx2QlqidqJXXZSqBZlhiy7flhK6BKYPVI16J-hoC-BHw_wcB; consulté le 18 septembre

HONDossier; 2002; Formations et propriétés chimiques; <https://www.hon.ch/Dossier/Ageing/French/4.1.1.html>; consulté le 24 juillet 2016

Ho P.C., Saville D.J., Coville P.F, Wanwimolruk S. ; 2000 ; Contents of CYP3A4 inhibitors, naringin, naringenin and bergapten in grapefruit and grapefruit juice products ; Pharmaceutica Acta Helvetiae ; 74 ; (4) ; 379-385

Ho P.C., Saville D.J., Wanwimolruk S. ; 2001 ; Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds ; Journal of Pharmacy

& Pharmaceutical Sciences ; 4 ; (3) ; 217-227

INRS ; 2010 ; Chlorures de benzalkonium ; Fiche Demeter n° DEM 090

INRS ; 2013 ; Méthylparabène ; Fiche DEMETER n° DEM 131

InVS; 2011; BEH: Recommandations sanitaires pour les voyageurs – https://www.chu-besancon.fr/cvicv/beh_18_19.pdf; consulté le 7 septembre 2016

Jang I.S., Ko Y.H., Moon Y.S., Sohn S.H. ; 2014 ; Effects of vitamin C or E on the pro-inflammatory cytokines, heat shock protein 70 and antioxidant status in broiler chicks under summer conditions ; Asian-Australasian journal of animal sciences ; 27 ; (5) ; 749-756

Jetter A., Kinzing-Schippers M., Walchner-Bonjean M., Hering U., Bulitta J., Schreiner P., Sörgel F., Fuhr U. ; 2002 ; Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil ; Clinical Pharmacology & Therapeutics ; 71 ; (1) ; 21-29

Jolivia ; 2016 ; Extrait de pépin de pamplemousse 1200 Bio ; <https://www.jolivia.fr/complement-alimentaire-sante/defenses-immunitaires/extrait-de-pepin-de-pamplemousse-bio-1200-100ml.html>; consulté le 18 septembre 2016

Journal officiel de l'Union Européenne; 2008; Règlement (CE) n°1333/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:FR:PDF>; consulté le 12 juin 2016

Journal officiel de l'Union européenne; 2012; Règlements (UE) n°432/2012 de la commission du 16 mai 2012 établissant la liste des allégations de santé autorisés portant sur les denrées alimentaires, autre que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>; consulté le 25 juin 2016

Jung J.H., Kang J.I., Kim H.S. ; 2012 ; Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation ; Nutrition research and practice ; 6 ; (4) ; 301-307

Kamboh A.A., Zhu W.Y. ; 2014 ; Individual and combined effects of genistein and hesperidin on immunity and intestinal morphometry in lipopolysaccharide-challenged broiler chickens ; Poultry science ; 93 ; (9) ; 2175-2183

Kamboh A.A., Hang S.Q., Khan M.A., Zhu W.Y. ; 2016 ; In vivo immunomodulatory

effects of plant flavonoids in lipopolysaccharide-challenged broilers ; Animal

Klein J.R., Petrequin G.; 2005; Pamplemousse; Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales; <http://www.cnrtl.fr/etymologie/pamplemousse>; consulté le 5 juin 2016

Krajewska-Kulak E., Lukaszuk C., Niczyporuk W. ; 2001 ; Effects of 33 % grapefruit extract on the growth of the yeast-like fungi, dermatophytes and moulds ; Wiad parazytologiczne ; 47 ; (4) ; 845-849

Laboratoires Copmed; 2016; EPP pamplemousse synergisé; <https://www.copmed.fr/defenses-naturelles-resistance/40-epp-pamplemousse-synergise.html>; consulté le 25 août 2016

Laboratoire Kamichi; 2016; Kamibiotic; <http://www.labokamichi.com/PLAQUETTES/KAMIBIOTIC.pdf>; consulté le 25 août 2016

Laboratoire Yves Ponroy; 2016; Le pamplemousse, Citrus grandis; <https://www.ponroy.com/plantes/P/le-pamplemousse-citrus-grandis>; consulté le 5 juin 2016

Ladrôme; 2016; Extrait de pépins de pamplemousse : Citruvital; <http://www.drome-provencale.com/produits-bio/phytotherapie,extrait-de-pepins-de-pamplemousse,citruvital,31,1,269.html>; consulté le 25 août 2016

Laffont C. - 2011; Introduction à la pharmacocinétique; Ecole nationale vétérinaire de Toulouse ; http://www.biostat.envt.fr/spip/IMG/pdf/Introduction_a_la_pharmacocinetique-2.pdf – consulté le 15 juin 2016

Larousse.fr; 2016; Antimicrobien; Dictionnaire de français; http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/antimicrobien_antimicrobienne/4141; consulté le 25 juin 2016

Larousse.fr; 2014; Excipient; Dictionnaire de français ; <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/excipient/31990>; consulté le 12 juin 2016

Larousse.fr; 2016; Inflammation; Dictionnaire de français; <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/inflammation/42960>; consulté le 26 juillet 2016

Larousse.fr; 2014; Immunité; <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/immunité/41753>; consulté le 20 juillet

2016

Lawrence T. ; 2009; The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation – Cold spring harbor perspectives in biology ; 1 ; (6)

Lee J.W., Morris J.K., Wald N.J. ; 2016 ; Grapefruit juice and statins ; The American Journal of Medicine ; 129 ; (1) ; 26-29

Lee Y.R., Jung J.H., Kim H.S. ; 2011 ; Hesperidin partially restores impaired immune and nutritional function in irradiated mice ; Journal of medicinal food ; 14 ; (5) ; 475-482

Le Faou A., 2012 ; Virologie humaine ; éditions Pradel ; Rueil-Malmaison

Lefief-Delcourt A. ; 2009 ; Le pamplemousse malin ; Leduc.s éditions ; Paris

Legifrance.gouv.fr; 2006; Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires ; http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=2CBB89E46067A29B77233A499AFAFB89.tpdila19v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006084094&cidTexte=JORFTEXT000000638341&dateTexte=20110413; consulté le 20 septembre 2015

Legifrance.gouv.fr; 2011; Décret n°2011-329 du 25 mars 2011 modifiant le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatifs aux compléments alimentaires; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023762197>; consulté le 20 septembre 2015

Lemarchand P.; 2008; Biologie cellulaire ;PCEM2; <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/587.pdf>; consulté le 20 octobre 2015

Lodish, Berk, Kaiser, Krieger, Bretscher, Ploegh, Amon, Scott ; 2014 ; Biologie moléculaire de la cellule ; 4ème édition ; de boeck superieur s.a. ; Louvain-la-Neuve

Loichot C., Grima M.; 2004; Métabolisme des médicaments; Faculté de médecine de Strasbourg ; http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_5_Metabolisme_des_medic.pdf; consulté 5 septembre 2016

Mes rutaceae; 2000; Les pamplemoussiers / Citrus Paradisi; <http://agrumes-passion.onlc.eu/2-PamplemoussierCitrus-Paradisi.html>; consulté 5 juin 2016

Morton J.; 1987; Citrus maxima - National Tropical Botanical Garden; http://ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=2851; consulté le 5 juin 2016

MP Biomedical; 2010; Benzalkonium chloride; <http://www.mpbio.com/product.php?pid=02190158&country=73>; consulté le 12 juin 2016

Nahmias Y., Goldwasser J., Casali M., Van Poll D., Wakita T., Chung RT., Yamush ML. ; 2008 ; Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin ; *Hepatology* ; 47 ; (5) ; 1437-1445

Nair M.P.N., Kandaswami C., Mahajan S., Chadha K.C., Chawda R., Nair H., Kumar N., Nair R.E., Schwartz S.A. ; 2002 ; The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells – *Biochimica et biophysica acta (BBA)* ; *Molecular cell research* ; 1593 ; (1) ; 29-36

Nat&Form ; 2014 ; Extrait de pépins de pamplemousse ; <https://www.nature-et-forme.com/p/2282-extrait-de-pamplemousse-bio-800mg-50-ml-nat-form>; consulté le 18 septembre 2016

Nutrisanté; 2016; Extrait de pépins de pamplemousse; <http://www.nutrisante.fr/fr/gamme/extrait-de-pepins-de-pamplemousse>; consulté le 25 juin 2016

Natural Products; 2014; Flavonoids; <http://en.naturalproducts.wiki/flavonoids>; consulté le 7 juin 2016

Oaks M., Oaks J. ; 2014 ; The many health benefits of grapefruit seed extract (GSE) ; USA

O'Malley Y.K., Reszka K.J., Spitz D.R., Denning G.M., Britigan B.E.; 2004; *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin directly oxidizes glutathione and decreases its levels in airway epithelial cells; *American journal of physiology*; 287; (1); 94-103

Oseicki M., Ghanavi P., Atkinson K., Nielson L.K., Doran M.R. ; 2010 ; The ascorbic acid paradox ; *Biochemical and biophysical research communications* ; 400 ; (4) ; 466-470

Owen J.A., Punt J., Stranford S.A. ; 2014 ; Immunologie – les cours de Janis Kuby ; 7ème édition ; éditions Dunod ; Paris

Ozaki Y., Fong C.H., Herman Z., Maeda H., Miyake M., Ifuku Y., Hasegawa S. ; 1991 ; Limonoid glucosides in citrus seeds ; *Agricultural and Biological Chemistry* ; 137-141

Padayatty S.J., Katz A., Wang Y., Eck P., Kwon O., Lee J.H., Chen S., Corpe C., Dutta A., Dutta S.K., Levine M. ; 2003 ; Vitamin C as an antioxydant : evaluation of its

rôle in disease prevention ; The journal of the American college of nutrition ; 22 ; (1) ; 18-35

Pan M.H., Lai C.S., Ho C.T. ; 2010 ; Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids ; Food and function ; 1 ; (1) ; 15-31

Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F., Rezaee R., Iranshahi M. ; 2015 ; Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin : an updated review of their molecular mechanism and experimental models ; Phytotherapy research ; 29 ; (3) ; 323-331

Passeport Santé ; 2011 ; Allergies (vue d'ensemble) ; http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Print.aspx?doc=allergie_vue_ensemble_pm ; consulté le 18 août 2016

Passeport Santé ; 2011 ; Pamplemousse et pomelo ; http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=pamplemousse_nu ; consulté le 7 avril 2016

Passeport Santé ; 2014 ; Le rhume ; http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=rhume_pm ; consulté le 8 septembre 2016

Passeport Santé ; 2015 ; Vitamine C ; http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_c_ps ; consulté le 11 juin 2016

Permender R., Chaudhary H., Rathee S., Rathee D., Kumar V., Kohli K. ; 2009 ; Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents : a review ; Inflammation and allergy ; 8 ; 229-235

Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. ; 2008 ; Free radicals, antioxydants in disease and health ; International journal of biomedical science ; 4 ; (2) ; 89-96

Pharmacopée européenne ; 2010 ; Pharmacopée européenne ; 7ème édition ; tome 2 ; Direction européenne de la qualité du médicament ; Strasbourg

Pharm'up ; 2016 ; EPP 800 ; <http://www.pharmup.fr/nos-produits> ; consulté le 18 septembre 2016

Phytofficine ; 2016 ; EPP 1200+ bio ; <http://phytofficine.fr/vitalite-immunite/94-extrait-de-pepins-de-pamplemousse-bio.html> ; consulté le 18 septembre 2016

Pietta P.G. ; 2000 ; Flavonoids as antioxidants ; Journal of natural products ; 63 ; (7) ; 1035-1042

Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. ; 2011 ; Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids ; *Fitoterapia* ; 82 ; (4) ; 513-523

Rahman K. ; 2007 ; Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors ; *Clinical interventions in aging* ; 2 ; (2) ; 219-236

Raphael T.J., Kuttan G. ; 2003 ; Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system ; *Phytomedicine* ; 10 ; (6-7) ; 483-489

Ripert C. ; 2013 ; *Mycologie médicale* ; éditions Lavoisier ; Paris

Russo A., Acquaviva R., Campisi A., Sorrenti V., Di Giacomo C., Virgata G., Barcellona M.L., Vanella A. ; 2000 ; Bioflavonoids as antiradicals antioxidants and DNA cleavage protectors ; *Cell biology and toxicology* ; 16 ; (2) ; 91-98

Rusinek-Prystupa E., Tatara M.R. ; 2014 ; Effect of a plant preparation Citrosept on selected immunity indices in blood of slaughter turkey hens ; *Annals of agricultural and environmental medicine* ; 21 ; (3) ; 581-584

Sachs A. ; 1997 ; *L'extrait de pépins de pamplemousse* ; GuyTrédaniel éditeur ; Paris

Santé Verte; 2016; EPP 700; <http://www.sante-verte.com/index.php?produit=epp700>; consulté le 25 juin 2016

Sakamoto S., Sato K., Maitani T., Yamada T. ; 1996 ; Analysis of components in natural food additive « grapefruit seed extract » by HPLC and LC/MS ; *Eisi Shikenjo Hokoku* ; 114 ; 38-42

Saalu L.C., Kpela T., Shittu L.A.J., Ashiru O.A. ; 2007 ; Grapefruit seed extract moderates morphologic, functional and biochemical evidences of epidoxorubicin-induced testicular toxicity ; *Journal of medical sciences* ; 7 ; (4) ; 650-654

Santé Canada; 2006; <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/grapefruit-pamplemousse-fra.php>; consulté le 3 avril 2016

Santé Canada; 2016; Substance chimique : Naringine; <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/ingredReq.do?id=1563&lang=fra>; consulté le 7 juin 2016

Santé Verte; 2016; EPP 700 : extrait de pépins de pamplemousse; <http://www.sante-verte.com/index.php?produit=epp700>; consulté le 25 août 2016

Sasazuki S., Sasaki S., Tsubono Y., Okubo S., Hayashi M., Tsugane S. ; 2006 ; Effect of vitamin C on common cold : randomized controlled trial ; *European Journal of clinical nutrition* ; 60 ; (1) ; 9-17

SFA Paris; 2007; Les citroflavonoïdes; Société française des antioxydants; <http://www.sfa-site.com/?q=node/234>; consulté le 5 juin 2016

Sharamon S., Baginski B.J. ; 1997 ; Secret et merveilles du pamplemousse ; éditions Médecis ; Paris

Sharamon S., Baginski B.J. ; 2003 ; Le manuel de l'extrait de pépins de pamplemousse ; éditions Médecis ; Paris

Shi Y., Dai J., Liu R.R., Sun P.L., Du Q., Pang L.L., Chen Z., Yin K.S. ; 2009 ; Naringenin inhibits allergen-induced airway inflammation and airway responsiveness and inhibits NF-kappaB activity in a murine model of asthma ; Canadian journal of physiology and pharmacology ; 87 ; (9) ; 729-735

SlideShare; 2015; Les excipients, adjuvants, colorants et aromatisants; <http://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-6-l-excipients>; consulté le 12 juin 2016

Sun C.D., Chen K.S., Chen Y., Chen Q.J. ; 2004 ; Contents and antioxidant capacity of limonin and nomilin in different tissues of citrus fruit of four cultivars during fruit growth and maturation ; Food chemistry ; 93 ; (4) ; 599-605

Supplement Science; 2016; Introduction to Oxidants; <http://supplementscience.org/antioxidants.html>; consulté le 7 juin 2016

Synadiet; 2014; La réglementation des compléments alimentaires; http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/synadiet_note_reglementation_2014_vf_juillet14.pdf; consulté le 20 septembre 2015

Synadiet; 2014; Les compléments alimentaires : Fabrication, commercialisation; <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/fabrication-commercialisation>; consulté le 13 juin 2016

Synadiet; 2014; Les compléments alimentaires : Etiquetage; <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/etiquetage>; consulté le 23 juin 2016

Takeoka G.R., Dao L.T., Wong R.Y., Harden L.A. ; 2005 ; Identification of benzalkonium chloride in commercial grapefruit seed extracts ; Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 53 ; (19) ; 7630-7636

Takeoka G.R., Dao L.T., Wong R.Y., Lundin R., Mahoney N. ; 2001 ; Identification of benzethonium chloride in commercial grapefruit seed extracts ; Journal of Agricultural and Food Chemistry ; 49 ; (7) ; 3316-3320

Tela Botanica; 2010; Citrus maxima (Burm.) Merr.; <http://www.tela-botanica.org/bdtxf->

[nn-76331-synthese](#); consulté le 5 juin 2016

Thouny J.; 2008; L'extrait de Pépins de Pamplemousse (EPP) et ses vertus; <http://www.energie-sante.net/as/?p=1156>; consulté le 5 juin 2016

TNS Sofres; 2011; Observatoire sociétal du médicament; http://www.leem.org/sites/default/files/1525_0.pdf; consulté le 20 septembre 2016

Trillini B. ; 2000 ; Grapefruit : the last decade acquisitions ; Fitoterapia ; 71

Tropicos.org; 2016; <http://www.tropicos.org/Name/28100003>; consulté le 5 juin 2016

Tsai S.J., Huang C.S., Mong M.C., Kam W.Y., Huang H.Y., Yin M.C. ; 2012 ; Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice ; Journal of agricultural and food chemistry ; 60 ; (1) ; 514-521

Université Pierre et Marie Curie; 2010; Orange; <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Marche/orange.htm>; consulté le 7 juin 2016

USDA; 2001; Full Report (All Nutrients) : 09113, Grapefruit, raw, pink and red, California and Arizona; <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/2224?fgcd=&man=&facet=&count=&max=&sort=&qlookup=&offset=&format=Full&new=&measureby>; consulté le 11 juin 2016

Van Straten M., Josling P. ; 2002 ; Preventing the common cold with a vitamin C supplement : a double-blind, placebo-controlled survey ; Advances in therapy ; 19 ; (3) ; 151-159

Vialard D.; 2014; La vérité sur le pépin de pamplemousse; <http://www.alternativesante.fr/pepin-de-pamplemousse/la-verite-sur-le-pepin-de-pamplemousse/>; consulté le 5 juin 2016

Videt A.; 2004; Pamplemoussier/Pamplemousse/Citrus maxima/Citrus grandis/ Citrus decumana; http://www.albert-videt.eu/photographie/carnet-de-route/nouvelle-caledonie_11-2004/fruit_00.php; consulté le 5 juin 2016

VWR International ; 2001 ; Fiche de données de sécurité selon la directive 91/155/CEE ; consulté le 2 juin 2016

Wannamethee S.G., Lowe G.D., Rumley A., Bruckdorfer K.R., Whincup P.H. ; 2006 ; Associations of vitamin C status, fruit en vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis ; The American journal of clinical nutrition ; 83 ; (3) ; 567-574

Wanwimorulk S., Marquez P.V. ; 2006 ; Variations in content of active ingredients

causing drug interactions in grapefruit juice products sold in California ; Drug Metabolism and drug Interactions ; 21 ; (3) ; 233-243

Wilmsen P.K., Spada D.S., Salvador M. ; 2005 ; Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems ; Journal of agricultural and food chemistry ; 53 ; (12) ; 4757-4761

Yasui K., Kurata T., Yashiro M., Tsuge M., Ohtsuki S., Morishima T. ; 2010 ; The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis ; Acta paediatrica ; 99 ; (3) ; 442-445

Yilma A.N., Singh S.R., Morici L., Dennis V.A. ; 2013 ; Flavonoid naringenin : a potential immunomodulator for Chlamydia trachomatis inflammation ; Mediators of inflammation

Yu J., Wang L., Walzem R.L., Miller E.G., Pike L.M., Patil B.S. ; 2005 ; Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins ; Journal of agricultural and food chemistry ; 53 ; (6) ; 2009-2014

Zhang J. ; 2007 ; Flavonoids in Grapefruit and Commercial Grapefruit Juices : Concentration, Distribution, and Potential Health Benefits ; 120 ; 288-294

Zhang M., Swarts S.G., Yin L., Tian Y., Cao Y., Swarts M., Yang S., Zhang S.B., Zhang K., Ju S., Olek D.J.Jr., Schwartz L., Keng P.C., Howell R., Zhang L., Okunieff P. ; 2011 ; Antioxidant properties of quercetin ; Advances in experimental medicine and biology ; 701 ; 283-289

3 chènes ; 2016 ; EPP 1200 Bio ; <http://www.3chenes.fr/FR/front/start.php>; consulté le 18 septembre 2016

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

RETAILLEAU Noémie

Titre de la thèse : Les compléments alimentaires à base d'extrait de pépins de pamplemousse : propriétés et recommandations à l'officine

---

Résumé de la thèse :

Les Extraits de Pépins de Pamplemousse (EPP) sont des compléments alimentaires venus des Etats-Unis et extraits à partir des pépins, du mésocarpe et de la pulpe du fruit de *Citrus x paradisi*. L'étude de la composition de 14 spécialités met en évidence la présence de citroflavonoïdes et de vitamine C ainsi que d'eau, de conservateurs, de colorants ou d'autres extraits de plantes selon le fabricant. La littérature scientifique rapporte des activités antimicrobiennes, immunostimulantes, anti-oxydantes et/ou anti-inflammatoires des citroflavonoïdes et de la vitamine C pouvant justifier les allégations attribuées aux EPP. De ces propriétés en découlent leurs usages en officine notamment en prévention et traitement de pathologies hivernales ou en prévention des diarrhées du voyageur voire en médecine vétérinaire. Le pharmacien veillera quant à lui à proposer des produits de qualité. Il veillera également au bon usage de ces extraits, à prévenir et informer le patient des effets indésirables éventuels et des interactions médicamenteuses possibles.

---

Mots clés : Extrait de pépins de pamplemousse (EPP), *Citrus x paradisi*, complément alimentaire, allégation, réglementation, interactions médicamenteuses, citroflavonoïdes, vitamine C.