



HAL
open science

Le marché des extraits de pépins de pamplemousse : comparatif des produits existants et conseil à l'officine

Cécile Blaisot

► To cite this version:

Cécile Blaisot. Le marché des extraits de pépins de pamplemousse : comparatif des produits existants et conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01496417

HAL Id: dumas-01496417

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01496417>

Submitted on 27 Mar 2017

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2016

par

Madame Cécile BLAISOT

Née le 22 Janvier 1990 à Rouen (76)

***Le marché des extraits de pépins de pamplemousse.
Comparatif des produits existants et conseil à l'officine.***

Président du jury : *Madame SEGUIN Elisabeth, Professeur de Pharmacognosie.*

Membres du jury : *Madame GROULT Marie-Laure, Maître de conférence en Botanique.*

Madame TUBEUF Claire, Docteur en Pharmacie.

Monsieur CARPENTIER Maxence, Docteur en Pharmacie.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'adresse mes remerciements à ma directrice de thèse, Madame Marie-Laure GROULT, qui a accepté d'encadrer ce travail et de me suivre malgré les quelques aléas survenus pendant la rédaction. Merci pour sa disponibilité et le temps qu'elle m'a accordé durant ces quelques mois.

Mes remerciements vont également à Madame Elisabeth SEGUIN, qui a accepté de présider ce jury.

Je souhaite remercier Maxence, pour tant de choses, qu'il serait difficile de le résumer ici. Merci pour son aide, merci de m'avoir supporté, et de continuer à le faire, merci de m'écouter parler des pamplemousses sans cesse... Merci pour son amitié, tout simplement.

Je remercie Claire, pour sa bonne humeur communicative, et son franc parler légendaire. Merci d'être ici en ce jour si important, et merci d'être toujours la même, et toujours présente, malgré les petits imprévus de la vie.

Et bien entendu, je tiens à remercier autant que possible ma famille. Merci à mes parents, qui ont su me soutenir dans chaque épreuve de la vie, dont cette thèse fait partie finalement. Merci à mes grands parents, pour leur soutien sans faille, et pour me montrer l'exemple continuellement. Et merci à mes frères, pour leur présence tout simplement, et leur humour débordant.

En fin, ces remerciements seraient incomplets si je ne m'adressais pas à mes amis : Aude, Auriane, Clémence, Constance, Justine, Léa, Lélie, Marisa, Minnie, Pierre, Philippe, Thomas, Virginie. Que nous nous soyons rencontrés sur les bancs de la fac, à Disneyland Paris ou encore simplement grâce aux hasards de la vie, merci à tous d'être là, de m'avoir apporté votre soutien, de près ou de loin, d'avoir su me remonter le moral quand c'était nécessaire. Merci.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie
de Rouen n'entendent donner aucune approbation
ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najja GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES FIGURES.....	18
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	21
INTRODUCTION.....	22
PARTIE I	
GÉNÉRALITÉS AUTOUR DU PAMPLEMOUSSE.....	23
1. Généralités sur les agrumes.....	24
2. Pamplemousse et Pomelo : une confusion classique.....	25
2. 1. Histoire du pamplemousse.....	25
2. 2. Histoire du pomelo.....	26
3. Arbre à l'origine du fruit.....	27
3. 1. Pamplemoussier.....	27
3. 1. 1. Nomenclature.....	27
3. 1. 2. Classification.....	27
3. 1. 3. Description.....	28
3. 2. Pomelo.....	29
3. 2. 1. Nomenclature.....	29
3. 2. 2. Classification.....	30
3. 2. 3. Description.....	30
4. Fruit.....	31
4. 1. Pamplemousse.....	31
4. 2. Pomelo.....	32
5. Différentes variétés.....	33
5. 1. Variétés de pamplemousses.....	33
5. 2. Variétés de pomelos.....	43
6. Composition chimique.....	53
6. 1. Composés du métabolisme primaire.....	53
6. 1. 1. Vitamine C.....	54
6. 1. 2. Pectines.....	55
6. 1. 3. Phytostérols.....	55
6. 1. 4. Nutriment, vitamines et minéraux.....	55
6. 2. Composés du métabolisme secondaire.....	56
6. 2. 1. Flavonoïdes.....	57
6. 2. 1. 1. Généralités sur les flavonoïdes.....	57
6. 2. 1. 2. Flavonoïdes dans le pamplemousse et le pomelo.....	59
6. 2. 2. Limonoïdes.....	60
6. 2. 2. 1. Généralités sur les limonoïdes.....	60
6. 2. 2. 2. Limonoïdes dans le pamplemousse et le pomelo.....	62
6. 2. 3. Caroténoïdes.....	64
6. 2. 3. 1. Généralités sur les caroténoïdes.....	64
6. 2. 3. 2. Caroténoïdes dans le pamplemousse et le pomelo.....	65
6. 2. 4. Coumarines.....	67
PARTIE II	
L'EXTRAIT DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE.....	68
1. Complément alimentaire.....	69

1. 1. Définition du complément alimentaire.....	69
1. 2. Réglementation des compléments alimentaires.....	69
1. 2. 1. Conditions de mise sur le marché.....	69
1. 2. 2. Conditions de vente.....	70
1. 2. 3. Règles d'étiquetage.....	71
1. 2. 4. Cas particulier des compléments alimentaires à base de plantes.....	71
1. 3. Nutrivigilance.....	72
2. Procédé de fabrication des EPP.....	73
3. Composition chimique des EPP.....	74
3. 1. Composés actifs.....	74
3. 1. 1. Flavonoïdes.....	74
3. 1. 2. Vitamine C.....	75
3. 1. 3. Autres composés.....	76
3. 2. Excipients.....	76
3. 2. 1. Définition.....	76
3. 2. 2. Glycérine.....	77
3. 2. 3. Sirop d'agave.....	78
3. 2. 4. Eau.....	78
3. 3. Cas des conservateurs.....	78
3. 3. 1. Chlorures d'ammonium.....	79
3. 3. 1. 1. Chlorure de benzethonium.....	79
3. 3. 1. 2. Chlorure de benzalkonium.....	80
3. 3. 1. 3. Origine naturelle des chlorures d'ammonium.....	81
3. 3. 2. Triclosan.....	82
3. 3. 3. Méthyl-paraben.....	83
3. 3. 4. Conclusion.....	84

PARTIE III

PROPRIÉTÉS ET INDICATIONS

DES EXTRAITS DE PÉPINS PAMPLEMOUSSE.....	85
1. Activité antimicrobienne.....	86
1. 1. Activité antibactérienne.....	87
1. 1. 1. Rappel sur les bactéries Gram + et Gram -.....	87
1. 1. 2. Spectre d'activité des EPP.....	87
1. 1. 3. EPP et infections urinaires.....	90
1. 1. 4. Mécanisme d'action des EPP sur les bactéries.....	91
1. 2. Activité antifongique.....	91
1. 2. 1. Spectre d'activité des EPP sur les champignons.....	91
1. 2. 2. Candida albicans : un champignon plus sensible que les autres à l'EPP.....	92
1. 2. 3. Mécanisme d'action des EPP sur les champignons.....	93
1. 3. Activité antivirale.....	93
1. 4. Activité antiparasitaire.....	94
1. 5. Applications liées à l'activité antimicrobienne des EPP.....	94
1. 5. 1. EPP et agriculture.....	94
1. 5. 1. 1. Applications de l'effet antibactérien des EPP.....	95
1. 5. 1. 2. Applications de l'effet antifongique des EPP.....	95
2. Activité sur le système immunitaire.....	96
2. 1. Rappels sur le système immunitaire.....	96
2. 1. 1. Immunité innée ou naturelle.....	96
2. 1. 2. Immunité acquise ou adaptative.....	97
2. 2. Rôle des EPP sur le système immunitaire.....	97

2. 2. 1. Effet des flavonoïdes sur le système immunitaire.....	97
2. 2. 2. Effet de la vitamine C sur le système immunitaire.....	98
3. Activité antioxydante.....	98
3. 1. Rappel sur les radicaux libres et le stress oxydant.....	99
3. 1. 1. Définitions.....	99
3. 1. 2. Effets des radicaux libres sur l'organisme.....	99
3. 1. 3. Protection de l'organisme vis à vis des radicaux libres.....	100
3. 1. 4. Pathologies liées aux radicaux libres.....	100
3. 2. EPP comme antioxydants.....	100
PARTIE IV	
EPP ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	102
1. Rappels pharmacocinétiques.....	103
1. 1. Devenir du médicament dans l'organisme.....	103
1. 1. 1. Absorption.....	103
1. 1. 2. Distribution.....	104
1. 1. 3. Métabolisation.....	104
1. 1. 4. Élimination.....	105
1. 2. Cytochromes P450.....	105
1. 3. Cas de la glycoprotéine P.....	106
1. 4. Inhibition enzymatique et interactions médicamenteuses.....	107
1. 4. 1. Définitions.....	107
1. 4. 2. Inhibition des cytochromes P 450.....	107
1. 4. 2. 1. Mécanismes de l'inhibition enzymatique.....	107
1. 4. 2. 2. Conséquences de l'inhibition enzymatique.....	108
1. 4. 3. Inhibition de la glycoprotéine P.....	108
2. Jus de pamplemousse : un inhibiteur enzymatique reconnu.....	108
2. 1. Mécanisme d'action et composés en cause.....	109
2. 2. Médicaments concernés.....	110
3. Cas de l'extrait de pépins de pamplemousse.....	112
3. 1. Interactions médicamenteuses rapportées.....	112
3. 2. Conclusion.....	113
PARTIE V	
EXTRAITS DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE ET	
HUILE ESSENTIELLE DE PAMPLEMOUSSE,	
ATTENTION AUX CONFUSIONS.....	114
1. Définitions.....	115
1. 1. Huile essentielle.....	115
1. 2. Aromathérapie.....	116
2. Procédé de fabrication de l'huile essentielle de pamplemousse.....	116
3. Composition de l'huile essentielle de pamplemousse.....	117
3. 1. Terpènes.....	118
3. 1. 1. Propriétés biologiques générales des monoterpènes.....	118
3. 1. 2. Toxicité des terpènes.....	118
3. 1. 3. Cas du limonène.....	119
3. 2. Coumarines.....	119
3. 2. 1. Propriétés biologiques générales des coumarines.....	119
3. 2. 2. Toxicité des coumarines.....	120
4. Propriétés de l'huile essentielle de pamplemousse.....	120
5. Conclusion.....	121
PARTIE VI	

EXTRAITS DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE PRÉSENTS SUR LE MARCHÉ.....	122
1. Différentes formes d'EPP.....	123
2. Quelques spécialités.....	123
2. 1. Grapex.....	124
2. 1. 1. Mode de fabrication.....	124
2. 1. 2. Composition chimique.....	124
2. 1. 3. Allégations présentées par le laboratoire.....	125
2. 1. 4. Conseils d'utilisation.....	126
2. 2. Pépins de pamplemousse Biotechnie - Cosmediet.....	127
2. 2. 1. Composition chimique.....	128
2. 2. 2. Allégations présentées par le laboratoire.....	128
2. 2. 3. Conseils d'utilisation.....	128
2. 3. Gouttes EPP Citrus Actif Olioseptil®.....	129
2. 3. 1. Composition chimique.....	129
2. 3. 2. Allégations présentées par le laboratoire.....	130
2. 3. 3. Conseils d'utilisation.....	130
2. 4. QuantaEPP.....	130
2. 4. 1. Mode de fabrication.....	131
2. 4. 2. Composition chimique.....	131
2. 4. 3. Allégations présentées par le laboratoire.....	132
2. 4. 4. Conseils d'utilisation.....	132
2. 5. EPP 700 ® et EPP 800+ ®.....	132
2. 5. 1. Composition chimique.....	132
2. 5. 2. Allégations présentées par le laboratoire.....	133
2. 5. 3. Conseils d'utilisation.....	133
2. 6. Pamplemousse 400 et Pamplemousse 1600 Bio.....	133
2. 6. 1. Composition chimique.....	134
2. 6. 2. Allégations présentées par le laboratoire.....	134
2. 6. 3. Conseils d'utilisation.....	135
3. Comparatif entre les extraits de pamplemousse liquides.....	135
DISCUSSION.....	139
CONCLUSION.....	140
TABLE DES ANNEXES.....	141
ANNEXE 1.....	142
ANNEXE 2.....	146
ANNEXE 3.....	158
ANNEXE 4.....	160
BIBLIOGRAPHIE.....	162
SITOGRAFIE.....	170

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Composition en nutriments, vitamines et minéraux du pomelo et du pamplemousse.
- Tableau 2 : Aglycones et formes hétérosidiques de certains flavonoïdes.
- Tableau 3 : Comparaison des concentrations en naringine dans la peau, la pulpe et les pépins du pamplemousse et du pomelo.
- Tableau 4 : Concentrations en limonine dans les différentes parties de pomelo et pamplemousse.
- Tableau 5 : Concentrations en limonoïdes dans les jus de pomelo et de pamplemousse.
- Tableau 6 : Concentrations en limonoïdes dans les pépins de pomelo et de pamplemousse.
- Tableau 7 : Concentrations en caroténoïdes dans la peau de pomelo et de pamplemousse.
- Tableau 8 : Parties de pomelo et pamplemousse utilisées dans les préparations à base de plantes.
- Tableau 9 : Différences entre les parois des bactéries Gram + et Gram -.
- Tableau 10 : Inhibition de la croissance bactérienne selon la concentration en EPP.
- Tableau 11 : Activité antibactérienne de l'EPP en fonction de sa concentration.
- Tableau 12 : Inhibition de la croissance fongique selon les concentrations en EPP.
- Tableau 13 : Comparatif entre les différents EPP sous forme liquide recensés.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Tranches d'agrumes en section transversale, par Scott Bauer, USDA.

Cette image a été publiée par l'Agricultural Research Service, l'agence de recherche du Département de l'Agriculture des États-Unis, avec l'identifiant K7226-29.

Figure 2 : *Citrus maxima* (Burm.) Merr..

Figure 3 : Feuilles de *Citrus maxima* (Burm.) Merr..

© Smithsonian Institution, National Museum of Natural History, Department of Botany

Figure 4 : Fleurs de *Citrus maxima* (Burm.) Merr., par Amada44.

Figure 5 : *Citrus x paradisi* Macfad.

Figure 6 : Fruit de *Citrus maxima* (Burm.) Merr..

Figure 7 : Grappes de pomelos.

Figure 8 : *Citrus maxima* 'Banpeiyu', coupe transversale. Par NCSC Herbarium, Citrus ID, USDA APHIS ITP, Bugwood.org.

Figure 9 : *Citrus maxima* 'Chandler', coupe transversale du fruit

Figure 10 : *Citrus maxima* 'Goliath'

Figure 11 : *Citrus maxima* 'Guang Xi'

Figure 12 : *Citrus maxima* 'Hirado Buntan'

Figure 13 : *Citrus maxima* 'Kao Pan'

Figure 14 : *Citrus maxima* 'Kao Phuang'

Figure 15 : *Citrus maxima* 'Mato'.

Figure 16 : *Citrus maxima* 'Pandan Wangi', coupe transversale du fruit.

Figure 17 : *Citrus maxima* 'Siamese Sweet', coupe transversale du fruit.

Figure 18 : *Citrus maxima* 'Sweetie', coupe transversale du fruit.

Figure 19 : *Citrus maxima* 'Tahitian', coupe transversale du fruit.

Figure 20 : *Citrus maxima* 'Thong Dee', coupe transversale du fruit.

Figure 21 : *Citrus x paradisi* 'Duncan', coupe transversale du fruit.

Figure 22 : *Citrus x paradisi* 'Foster', coupe transversale du fruit.

Figure 23 : *Citrus x paradisi* 'Frost Marsh', coupe transversale du fruit.

Figure 24 : *Citrus x paradisi* 'Marsh', coupe transversale du fruit.

Figure 25 : *Citrus x paradisi* 'Oroblanco'.

Figure 26 : *Citrus x paradisi* 'Ray Ruby', coupe transversale du fruit.

Figure 27 : *Citrus x paradisi* 'Rio Red', coupe transversale du fruit.

Figure 28 : *Citrus x paradisi* 'Royal', coupe transversale du fruit.

Figure 29 : *Citrus x paradisi* 'Ruby', coupe transversale du fruit.

Figure 30 : *Citrus x paradisi* 'Shambar'.

Figure 31 : *Citrus x paradisi* 'Star Ruby', coupe transversale du fruit.

Figure 32 : *Citrus x paradisi* 'Thompson', coupe transversale du fruit.

Figure 33 : *Citrus x paradisi* 'Triumph', coupe transversale du fruit.

Figure 34 : Structure chimique de l'acide ascorbique, Par Yikrazuul, Travail personnel, Domaine public.

Figure 35 : Structure chimique du noyau 2-phénylchromane (flavane).

Figure 36 : Structure chimique de la Naringinine, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 37 : Structure chimique de la Naringine, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 38 : Structure chimique du Rutinose, par Edgar181, travail personnel, Domaine public.

Figure 39 : Structure chimique de l'Hespérétine, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 40 : Structure chimique de l'Hespéridine, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 41 : Structure chimique du Rutinose, par Edgar181, travail personnel, Domaine public.

Figure 42 : Structure chimique du Kaempférol, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 43 : Structure chimique de l'Astragaline, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 44 : Structure chimique du Glucose, Domaine public.

Figure 45 : Structure chimique de la Quercétine, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 46 : Structure chimique du Rutoside, par Yikrazuul, travail personnel, Domaine public.

Figure 47 : Structure chimique du Rutinose, par Edgar181, travail personnel, Domaine public.

Figure 48 : Formation du squalène, par Fvasconcellos, original by Tim Vickers, Vector version of en:Image:Sterol synthesis.png, Domaine public.

Figure 49 : Structure chimique de la limonine, par Fvasconcellos, travail personnel, Domaine public.

Figure 50 : Structure chimique du lycopène, Domaine public.

Figure 51 : Structure chimique du β -carotène, par Slashme — Drawn in BKchem, perl, inkscape, vim, Domaine public.

Figure 52 : Voie de synthèse des caroténoïdes présents chez les *Citrus*, par Xu *et al.*, 2006.

Figure 53 : Noyau Coumarine, par PulkoCitron, travail personnel, Domaine public.

Figure 54 : Structure chimique des furanocoumarines, par Fvasconcellos 14:15, 5 January 2008 (UTC),

travail personnel, Domaine public.

Figure 55 : Structure chimique de la bergamottine, par Edgar181, travail personnel, Domaine public.

Figure 56 : Structure chimique de la glycérine.

Figure 57 : Structure chimique d'un ammonium quaternaire.

Figure 58 : Structure chimique du chlorure de benzethonium, Domaine public.

Figure 59 : Structure chimique du chlorure de benzalkonium, par Jü, travail personnel.

Figure 60 : Structure chimique du triclosan, par Harbin, travail personnel, Domaine public.

Figure 61 : Structure chimique du méthylparabène, par Rohieb, travail personnel, domaine public.

Figure 62 : Activité antibactérienne de l'EPP selon sa concentration, par Bernatoniene *et al.* 2013.

Figure 63 : Les différentes étapes de transformation du médicament, par Dangoumau *et al.*, 2006.

Figure 64 : Structure chimique du limonène, par Benjah-bmm27, travail personnel, Domaine public.

Figure 65 : Répartition des différentes formes d'extraits de pépins de pamplemousse.

Figure 66 : Flacon de Grapex.

Figure 67 : Affiche publicitaire pour le Grapex.

Figure 68 : Produits contenant de l'extrait de pépins de pamplemousse Biotechnie - Cosmediet.

Figure 69 : EPP Citrus actif.

Figure 70 : QuantaEPP.

Figure 71 : Extraits de pépins de pamplemousse du laboratoire Santé Verte.

Figure 72 : EPP commercialisés par le laboratoire Super Diet.

Figure 73 : Répartition des espèces de pamplemousse/pomelo utilisées dans la fabrication des 35 EPP recensés.

Figure 74 : Variabilité des matières premières utilisées dans les 35 EPP recensés.

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ABC : ATP Binding Cassette.

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

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

APG : Angiosperms Phylogeny Group.

CERFA : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

EPP : Extrait de Pépins de Pamplemousse.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HE : Huile Essentielle.

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires.

HSV : Herpes Simplex Virus.

INR : International Normalised Ratio.

NK : Natural Killer.

PISSC : Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques.

Pgp : Glycoprotéine P.

ROS : Reactive Oxygen Species.

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée.

USDA : United States Department of Agriculture.

INTRODUCTION

Le retour à une certaine authenticité apparaît comme étant un mode de vie de plus en plus recherché par la population. Dans ce contexte, le marché des produits biologiques par exemple, connaît un engouement certain, avec un mode de production et de consommation plus responsables. Cette démarche éco-responsable concerne également les produits de la vie quotidienne, ou les produits de santé issus de la médecine traditionnelle (plantes, huiles essentielles...).

C'est ainsi que l'extrait de pépins de pamplemousse trouve toute sa place dans ce cadre.

L'extrait de pépins de pamplemousse doit sa naissance à une découverte fortuite du médecin américain Dr Harich en 1980. Ce dernier remarqua en effet que les pépins de pamplemousse ne pourrissaient pas sur son compost. De nature curieuse, et de par sa formation scientifique, il décida d'approfondir cette découverte, et c'est ainsi qu'il commença ses recherches pour comprendre ce phénomène. Il mit au point une méthode lui permettant de produire un extrait de pépins de pamplemousse, et d'extraire des pépins les éléments actifs à l'origine des effets thérapeutiques et antibactériens de cette substance.

S'ensuivirent de nombreuses recherches dans des instituts américains, qui aboutirent à le surnommer "antibiotique naturel" au vu de son activité *in vitro* à l'encontre d'un large éventail de bactéries, virus et champignons pathogènes. Après plusieurs études cliniques confirmant ces résultats auprès des malades, l'EPP connut un succès phénoménal aux Etats-Unis, aussi bien utilisé de façon curative que préventive chez les hommes pour traiter bon nombre de maux. Il fut utilisé comme désinfectant, conservateur dans les produits agricoles ou dans certains produits cosmétiques, insecticide dans les cultures en milieu agricole, ou encore produit vétérinaire.

Il fallut attendre plusieurs années avant que l'Europe ne prenne connaissance des informations concernant cet extrait. Près d'une trentaine d'extraits de pépins de pamplemousse est actuellement commercialisée sur le marché français (Meyer-Wegener, 2002).

Cet EPP étant de plus en plus demandé par les patients au sein de nos officines, le pharmacien se doit de connaître toutes les aspects de ce produit, aussi bien les indications pour lesquelles il est utile que les interactions médicamenteuses qu'il pourrait entraîner, afin de donner le conseil le plus avisé.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons au monde des agrumes afin de comprendre la place qu'y trouve le pamplemousse.

Puis, nous analyserons plus précisément l'extrait de pépins de pamplemousse (composition chimique), en détaillant les différentes facettes de son activité, et en s'intéressant aux possibles interactions médicamenteuses dont il pourrait être responsable.

Et pour finir, nous comparerons les différents extraits de pépins de pamplemousse présents sur le marché, en essayant de comprendre les possibles différences qu'ils présentent, afin de pouvoir répondre le mieux possible à la demande des patients.

PARTIE I
GÉNÉRALITÉS AUTOUR DU PAMPLEMOUSSE

1. Généralités sur les agrumes



Figure 1 : Tranches d'agrumes en section transversale (Site internet n°9).

Le nom agrume désigne un ensemble de fruits de la famille des *Rutaceae*, et même plus précisément de la sous famille des *Aurantioideae*, comprenant trois genres principaux : le genre *Citrus*, auquel appartient la grande majorité des agrumes, le genre *Fortunella*, avec les kumquats, et le genre *Poncirus*.

Il semblerait que le terme agrume ne soit employé que depuis les années 1920 en France, alors qu'il provient de l'ancien français *aigrum*, lui-même dérivé du latin médiéval *acrumen* issu du latin *acror*, terme qui s'applique aux fruits acides, amers et âcres (Tonelli & Gallouin, 2013 ; Dupont & Guignard, 2015).

Selon des études génomiques récentes, il existerait un ancêtre commun à tous les agrumes, datant d'il y a 30 millions d'années et originaire de l'Himalaya, et qui serait à l'origine de trois grands groupes : les cédratiers (*Citrus medica*), les mandariniers (*Citrus reticulata*) et les pamplemoussiers (*Citrus grandis*). Tous les autres agrumes en seraient issus et se seraient progressivement diversifiés spontanément et sous l'action humaine.

Tous les agrumes appartiennent à la classe des Dicotylédones.

Le fruit, charnu, est une baie que l'on nomme hespéride. En partant de la périphérie vers le centre, on distingue une écorce ou épicarpe, aussi appelée communément zeste, qui correspond à la peau du fruit, comprenant de très nombreuses poches à essence schizolysigènes, colorée en jaune orangé, et riche en flavonoïdes, ce qui lui doit son nom de flavedo, du latin *flaveo*, jaune. L'épicarpe recouvre ensuite le mésocarpe, une couche blanche spongieuse qui porte le nom d'albedo, du latin *albedo*, blancheur.

Ces deux couches recouvrent l'endocarpe, très mince, qui limite chaque carpelle. C'est cet endocarpe qui émet des poils fusiformes charnus gorgés de liquide sucré vers l'intérieur, et une fois mûr, chaque carpelle devient un "quartier" comestible.

Dans chaque quartier, on trouve une ou plusieurs graines, qui sont les pépins (Tonelli & Gallouin, 2013 ; Dupont & Guignard, 2015).

Les agrumes représentent aujourd'hui la première production fruitière mondiale, avec plus de 105 millions de tonnes par an.

2. Pamplemousse et Pomelo : une confusion classique

Il existe une confusion dans la terminologie entre le pamplemousse et le pomelo, particulièrement dans les pays de langue française. Le terme pamplemousse est souvent utilisé à tort pour parler du pomelo, particulièrement dans le commerce : en effet, les fruits que nous achetons et consommons sous le nom de pamplemousse, sont en fait des pomelos.

2. 1. Histoire du pamplemousse

Le terme “pamplemousse”, nom aussi bien masculin que féminin selon le dictionnaire français Larousse, est issu du nom féminin néerlandais *pompelmoes*, lui même formé de *pompel*, “enflé”, “gros” et de *limoes*, “citron”. On peut aussi le retrouver sous le nom pamplemousse vrai ou pamplemousse véritable, ou encore pummelo en anglais.

Le nom scientifique du pamplemousse, *Citrus maxima* (Burm.) Merr. ou *Citrus grandis* (L.) Osbeck, a pour origine les mots latins *grandis* et *maxima*, qui signifient grand et très grand, ce qui est un des premiers caractères visibles de cet agrume.

Le pamplemousse serait originaire des îles de l'Indonésie et de la Malaisie, d'où il serait parti à la conquête de l'Asie, et des îles de l'océan pacifique. Il semble que le pamplemousse prospéra en Chine il y a plus de 4000 ans. Des écrits datant de l'époque de Confucius, soit du VI^{ème} siècle avant notre ère, citent le pamplemoussier parmi d'autres agrumes comme étant une plante de la flore endémique de l'Empire. Il fut conduit en Inde par des navigateurs commerçants chinois vers le IV^{ème} siècle de notre ère, puis serait arrivé en Egypte vers le IX^{ème} siècle grâce à des conquérants arabes.

C'est en 1606, accompagné d'autres agrumes, que le pamplemoussier arriva à l'île Maurice, d'où il gagna l'île de la Réunion.

Le pamplemousse était connu des marins portugais et hollandais qui commerçaient entre l'Extrême-Orient et l'Europe, car grâce à sa peau épaisse, il résistait bien à la durée des traversées maritimes. Ainsi, au début du XVIII^{ème} siècle, des cargaisons de pamplemousses arrivèrent en Hollande, où ils étaient appréciés comme condiments.

En 1649, il apparaîtrait que le capitaine anglais Philip Shaddock, de la Compagnie des Indes Orientales, ait apporté des graines du pamplemousse indonésien à la Barbade. L'espèce se propagea dans les Caraïbes à la fin du siècle, et donna des fruits plus petits que ceux d'origine. C'est ainsi que dans cette partie du monde, le

nom du capitaine resta pour désigner ces fruits. En effet, le pamplemousse est aussi connu sous le nom de citron des Barbades, ou Shaddock en anglais (Tonelli & Gallouin, 2013).

2. 2. Histoire du pomelo

Le terme pomelo semble issu d'un glissement des divers noms attribués au pamplemousse.

Si nous cherchons une origine latine à pomelo, nous pouvons penser qu'il viendrait de pomme-melon, mais cela paraît douteux étant donné que, même si *melo* signifie bien melon en latin, pomme se dit *malus*. Il faudrait utiliser la racine *pom*, qui signifie fruit, pour donner fruit-melon, ce qui n'est pas plus satisfaisant. L'origine latine semble donc peu probable.

Le nom anglais du pomelo est grapefruit, et fait référence aux fleurs puis au fruit du pomelo, qui sont disposés en grappes. Il est connu scientifiquement sous le nom *Citrus x paradisi* Macfad.. Le terme *paradisi*, signifiant jardin en latin, caractériserait un fruit bon à cultiver, que l'on apprécie. Sachant qu'il fut appelé "forbidden fruit" par les Jamaïcains anglophones au XVII^{ème} siècle, fruit défendu, on peut aisément penser que le terme *paradisi* trouve ici son origine.

D'un point de vue purement historique, il est très compliqué de connaître l'origine exacte du pomelo, les différents auteurs ayant indifféremment utilisé les termes de grapefruit et de pamplemousse.

Après que le pamplemousse fut amené dans la Barbade par le capitaine Philip Shaddock, en 1649, il semblerait qu'une nouvelle espèce apparut spontanément vers 1750 et se répandit dans les Caraïbes, qui fut appelée "petit shaddock" de par sa taille plus modeste.

Ce nouveau fruit fut découvert en 1805, lors de la bataille de Trafalgar, lorsque le comte Odet Philippe, chirurgien des armées napoléoniennes, fut fait prisonnier des anglais et conduit dans une île des Bahamas. Passionné de botanique, il recueillit un sac de graines qu'il sema une fois libéré et installé en tant que médecin à Charleston, en Caroline du Sud. Les résultats furent décevants, mais il réitéra l'expérience lorsqu'il s'installa dans la baie de Tampa, en Floride, où le climat fut beaucoup plus adapté à la prolifération de pomelos. C'est ainsi que commença la culture des pomelos, qui couvrent aujourd'hui la Floride. Des cultivars plus résistants au froid permirent ensuite la culture de pomelos au Texas.

En 1837, le botaniste James Macfadyen pensait que *Citrus paradisi* était né d'une mutation naturelle de *Citrus maxima*. Ce n'est qu'en 1948 que des spécialistes des agrumes précisèrent que le pomelo était en réalité un hybride spontané entre le pamplemousse *Citrus maxima* et l'orange douce *Citrus sinensis*. Cette découverte fut confirmée ultérieurement par des travaux utilisant des marqueurs moléculaires (Kumamoto *et al.*, 1987; Meyer-Wegener, 2002; Tonelli & Gallouin, 2013).

3. Arbre à l'origine du fruit

3. 1. Pamplemoussier

3. 1. 1. Nomenclature

Le pamplemoussier est connu sous le nom scientifique *Citrus maxima* (Burm.) Merr. depuis 1917 (Mabberley, 1997 ; Site internet n°30).

Mais il existe plusieurs synonymes à *Citrus maxima* :

- *Aurantium maximum* Burm. , depuis 1755, qui n'est autre que le basionyme de *Citrus maxima*.
- *Citrus grandis* (L.) Osbeck, depuis 1757.
- *Citrus aurantium* var. *grandis* L., depuis 1753, qui est le basionyme de *Citrus grandis*.
- *Citrus aurantium* var. *decumana* L., ou *Citrus decumana* L., depuis 1763.

3. 1. 2. Classification

Il existe actuellement deux principales méthodes de classifications botaniques, la classification morphologique (basée sur des critères morphologiques), et la classification phylogénétique (basée sur des caractères phylogénétiques). Nous avons choisi dans cette thèse la classification phylogénétique APG III (Angiosperms Phylogeny Group, 3^{ème} édition), classification des plantes à fleurs mise en place par des chercheurs systématiciens anglosaxons.

Clade : Spermatophyta (plantes à graines).

Clade : Angiospermes (plantes à fleurs).

Clade : Dicotylédones vraies = Eudicotylédones.

Clade : Noyau des Dicotylédones vraies = Eudicotylédones supérieures.

Clade : Rosidées.

Clade : Malvidées = Eurosidiées II.

Ordre : Sapindales.

Famille : Rutaceae.

Genre : *Citrus*.

Espèce : *Citrus maxima* (Burm.) Merr.

3. 1. 3. Description



Figure 2 : *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Site internet n°26).

Le pamplemoussier est un grand arbre pouvant atteindre 10 mètres de hauteur, et 8 mètres d'envergure.

Une épine molle peut être retrouvée à l'aisselle des feuilles. Ces feuilles sont alternes, brillantes, et d'un vert franc, et à leur apparition, elles sont pubescentes au revers, c'est à dire qu'elles sont recouvertes d'un duvet de poils fins et courts. De grande taille, allant jusqu'à 16 cm de longueur par 7 cm de largeur, elles sont ovales, avec une marge légèrement dentée vers l'extrémité qui est en pointe, et elles possèdent un pétiole ailé en forme de coeur. Comme pour la plupart des arbres de la famille des Rutaceae, les feuilles sont persistantes (Botineau, 2010; Tonelli & Gallouin, 2013; Dupont & Guignard, 2015).



Figure 3 : Feuilles de *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Site internet n°13).

Concernant les fleurs, celles-ci sont très odorantes, et mesurent 6 cm de large quand elles sont épanouies. De couleur blanche de par leurs pétales, les fleurs d'une même cyme ont 5 sépales pour la première et 4 pour les autres, et autant de pétales. Les étamines sont nombreuses, on peut en compter une trentaine, et soudées par leur filet en faisceaux (androcée polyadelphes), et les carpelles, nombreux aussi, sont entièrement soudés (gynécée gamocarpique).

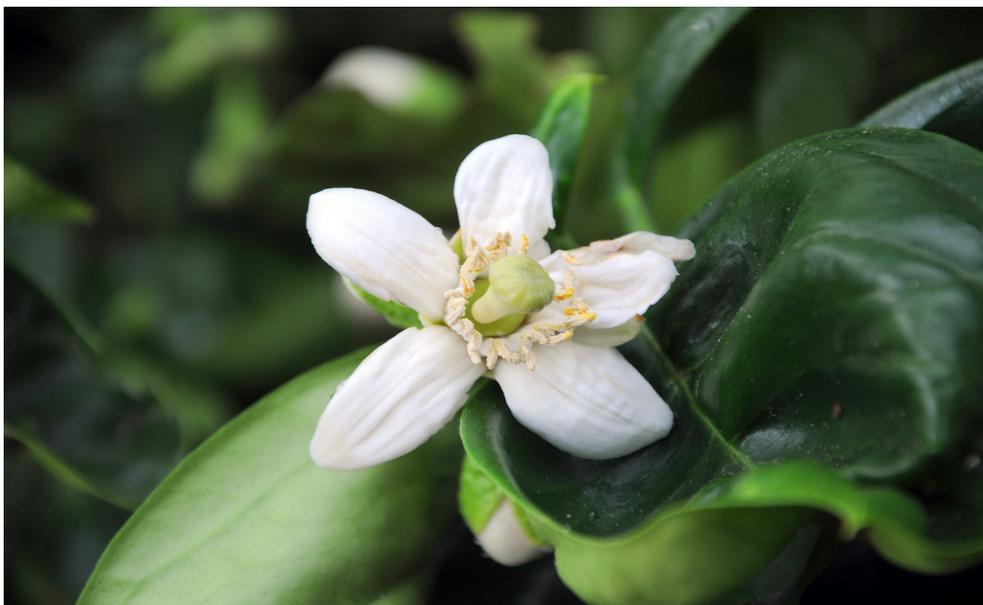


Figure 4 : Fleurs de *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Site internet n°13).

Lorsque la fleur est encore en bouton, on peut observer des punctuations sur les pétales, qui correspondent à des glandes oléifères.

3. 2. Pomelo

3. 2. 1. Nomenclature

Les plantes d'origine hybride sont signalées par le signe x précédant leur nom, quel que soit le rang taxonomique qu'on leur attribue. Lorsque le croisement s'opère entre deux espèces appartenant au même genre, ce qui est notre cas, on obtient une espèce hybride. Ce croisement peut s'effectuer spontanément dans la nature si les deux parents coexistent et ont le même rythme de floraison (Raynal-Roques, 1995; Site internet n°19; Site internet n°30).

Le pomelo est un hybride de *Citrus maxima* (Burm.) Merr. et de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck, respectivement le pamplemousse vrai et l'oranger. Il est connu sous le nom scientifique *Citrus x paradisi* Macfad. depuis 1830.

Il existe deux synonymes à *Citrus x paradisi* Macfad. :

- *Citrus grandis* var. *racemosa* (Roemer) Stone.
- *Citrus maxima* var. *urocarpa* Merr. & Lee depuis 1924.

3. 2. 2. Classification

Classification APG III.

Clade : Spermatophyta (plantes à graines).

Clade : Angiospermes (plantes à fleurs).

Clade : Dicotylédones vraies = Eudicotylédones.

Clade : Noyau des Dicotylédones vraies = Eudicotylédones supérieures.

Clade : Rosidées.

Clade : Malvidées = Eurosidées II.

Ordre : Sapindales.

Famille : Rutaceae.

Genre : *Citrus*.

Espèce : *Citrus x paradisi* Macfad.

3. 2. 3. Description

Les dimensions du pomelo sont plus modestes que celles du pamplemoussier. En effet, l'arbre n'atteint "que" 6 à 7 mètres de hauteur. Il présente un port arrondi au sommet, grâce à ses branches disposées régulièrement. Les feuilles, persistantes, sont ovales, et d'un vert foncé et brillant. Elles possèdent un pétiole qui est moins largement ailé que chez les pamplemoussier.

Les fleurs sont disposées en grappes à l'aisselle des feuilles. Elles possèdent des caractéristiques identiques à celle du pamplemoussier : elles possèdent 5 pétales pour la première fleur puis 4 pétales pour les autres, blancs, et 5 sépales pour la première fleur, puis 4 pour les autres, et sont très odorantes. Les nombreuses étamines sont encore soudées par leur filet en faisceaux, et les carpelles, présents en nombre indéterminé, sont entièrement soudés (Meyer-Wegener, 2002; Botineau, 2010; Tonelli & Gallouin, 2013; Dupont & Guignard, 2015).



Figure 5 : *Citrus x paradisi* Macfad. (Site internet n°1).

4. Fruit

Quelle que soit l'espèce, ces fruits sont sensibles au froid, abimés dès -1°C à -2°C . Les feuilles se détériorent à partir de -3°C , bien que l'arbre puisse résister jusque vers -6 à -7°C .

Il faut savoir que les caractéristiques du fruit, la couleur de sa peau et de sa chair, ainsi que les caractères organoleptiques, sont très dépendants de la température et du nombre d'heures d'ensoleillement. Par exemple, une variété cultivée sous les tropiques sera plus sucrée, moins amère et moins acide, plus juteuse, avec une peau plus colorée et moins épaisse, que la même variété cultivée dans le Bassin méditerranéen.

La coloration de la peau et de la pulpe du fruit est directement liée à la concentration en lycopène (famille des caroténoïdes), et au climat (Meyer-Wegener, 2002; Botineau, 2010; Tonelli & Gallouin, 2013; Dupont & Guignard, 2015).

4. 1. Pamplemousse

Le pamplemousse est le plus gros des agrumes, allant de 15 à 30 centimètres de diamètre, et pouvant peser jusqu'à plusieurs kilos.

Pyriforme, sa peau est soit lisse, soit granuleuse, de couleur jaune clair à verte, et épaisse. Sur cette peau sont présentes de très nombreuses poches à essence, colorées par des caroténoïdes, et qui sont visibles à l'oeil nu.

Il possède un large albedo, avec environ 16 à 18 quartiers bien séparés. Selon les différentes espèces, la pulpe peut être blanche, rose ou encore plus colorée. Elle renferme plus ou moins de gros pépins ovoïdes et pointus, qui sont mono-embryonnés.



Figure 6 : Fruit de *Citrus maxima* (Burm.) Merr. (Site internet n°26).

4. 2. Pomelo



Figure 7 : Grappes de pomelos (Site internet n°13).

Le pomelo possède des dimensions plus modestes, avec un diamètre de 8 à 15 centimètres, et un poids pouvant aller jusqu'à 500 grammes. De forme subglobuleuse, c'est à dire ronde et un peu aplatie, sa peau est plus lisse et moins épaisse que le pamplemousse, et de couleur jaune, rosée ou orange. Il présente 12 à 14 quartiers, dont la chair est jaune, rose ou encore rouge en fonction des variétés et du climat de la zone de production.

Quant aux pépins, ils sont blancs et le plus souvent poly-embryonnés.

Les premiers fruits n'apparaissent en général qu'au bout de 4 à 7 ans. Chaque année, un arbre peut produire entre 500 à 700 pomelos, soit une moyenne de 500 kg de fruits par saison. Il faut savoir qu'une fois cueillis, les fruits cessent de mûrir.

5. Différentes variétés

On appelle cultivars les formes variantes des plantes cultivées. Ce mot s'applique à des entités de natures diverses qui ont toutes en commun d'être obtenues par l'homme en vue de culture et de constituer des subdivisions d'espèces.

Un cultivar peut être une variété horticoles, c'est à dire une plante résultant d'une mutation brusque, un clone, un hybride issu de croisements multiples et/ou inconnus... (Raynal-Roques, 1994).

Le nom des cultivars doit se démarquer immédiatement de ceux des plantes naturelles grâce à des règles de nomenclature propres aux plantes cultivées. Ainsi, les noms de cultivars se reconnaissent aux signes suivants :

- Depuis le 1^{er} Janvier 1959, les cultivars reçoivent obligatoirement des noms tirés de langues vivantes et non du latin (mais les noms horticoles latins attribués avant cette date restent valables).
- Le nom d'un cultivar s'écrit toujours avec une initiale capitale.
- Il est signalé par des guillemets simples ' '.
- Il ne s'écrit pas en caractères italiques, contrairement au noms scientifiques latins des plantes spontanées.

5. 1. Variétés de pamplemousses

Il existe de nombreuses variétés de pamplemousses cultivées différentes, dont la couleur, le goût et la forme varient.

La plupart des variétés extrême-orientales ne sont cultivées que dans leur pays d'origine, où les conditions climatiques permettent aux fruits d'atteindre leur maturité. Les fruits sont juteux, mais très amers, et remplis de pépins. Ils y sont appréciés, et entrent dans la cuisine traditionnelle. On retrouve ensuite des variétés améliorées, moins amères, plus douces, mais moins juteuses, qui sont cultivées en Extrême-Orient et dans d'autres régions du monde.

En France, les pamplemousses sont encore peu commercialisés. On en trouve quelquefois dans les boutiques de produits exotiques, et certaines grandes surfaces, mais le nom de vente reste souvent écrit " pomelo ", et il

est très difficile de connaître la variété. Pourtant, il existe actuellement 24 variétés différentes de pamplemousses, dont la plupart présente un intérêt commercial. Seules 4 d'entre elles n'ont jamais été commercialisées (Willard Hodgson, 1967; Morton, 1987; Tonelli & Gallouin, 2013, Site internet n°7).

- *Citrus maxima* 'Banpeiyu'.

Variété originaire de Malaisie, elle fut introduite à Taiwan en 1920, puis au Japon.

Le fruit de taille conséquente est plutôt rond, et sa peau est lisse, jaune pâle et épaisse. Il présente 15 à 18 quartiers à parois minces, et la chair est de couleur jaune pâle, ferme mais tendre, juteuse, d'une saveur douce et acide en même temps.

L'arbre nécessite un climat chaud pour produire des fruits de qualité.



Figure 8 : *Citrus maxima* 'Banpeiyu', coupe transversale du fruit (Site internet n°20).

- *Citrus maxima* 'Chandler'.



Figure 9 : *Citrus maxima* 'Chandler', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

C'est un hybride entre un pamplemousse 'Siamese Sweet' et un pamplemousse 'Siamese Pink'.

Le fruit est sphérique, de taille moyenne, avec une peau lisse jaune nuancée de rose.

La chair varie du rose au rouge clair, est finement grenue, tendre, douce, et bien équilibrée en sucres et acidité.

Les cloisons des quartiers sont minces, et il y a de nombreux pépins.

- *Citrus maxima* 'Daang Hai Chaa'.

Aussi connue sous le nom 'Red Bantam' en anglais, cette variété est originaire de Thaïlande.

Le fruit est rond, légèrement sillonné à la base et au sommet, avec une peau lisse. L'albedo est parfois teinté de rose, et la pulpe est d'un rouge riche. Très juteux, sa saveur n'est ni douce, ni acide.

L'arbre est plus ou moins rabougri, avec des branches basses.

Cette variété n'est pas commercialisée.

- *Citrus maxima* 'Double'.

Appelée à tort 'Banda Navel', cette variété porte aussi le nom de 'Lemon Banda', 'Lemon Bonting' ou encore 'Lemon pompelmoes'.

Cette variété vient des îles Banda et Ambon, de Batavia et de Java.

Le fruit, de forme ronde, aplatie ou légèrement pyriforme, peut atteindre 15 à 20 cm de diamètre. La peau est lisse et possède une épaisseur de 2,5 cm. Même s'il ne montre aucun signe de déformation, on trouve à l'intérieur du fruit un second fruit de la taille d'une petite orange, intégré dans l'apex.

Le fruit principal possède 19 quartiers, le plus petit en possède 4. La pulpe peut être rouge, rose et blanche, ou encore totalement blanche, elle est sucrée et juteuse, et la plupart du temps sans pépins. Cependant, lorsque les conditions de culture sont défavorables, on peut trouver de nombreux pépins.

Les fruits poussent par groupe de 5 ou 6.

- *Citrus maxima* 'Goliath'.



Figure 10 : *Citrus maxima* 'Goliath' (Site internet n°31).

Ce pamplemousse originaire de Chine est cultivé en Israël.

Le fruit, de taille moyenne, est souvent pyriforme, et a une peau granuleuse due aux poches oléifères protubérantes. L'épiderme est vert, puis jaune avec l'avancement en saison.

La chair est de couleur jaune clair, juteuse, douce et sans pépins.

- *Citrus maxima* 'Guang Xi'.

Cette variété est aussi appelée pamplemousse 'Honey' en français, ou 'Honey pomelo' en anglais.

Cette variété pousse dans la région du Guang Xi, en Chine, depuis plus de 500 ans, et fait l'objet d'une culture très importante.

Le fruit pyriforme est de très grande taille, de 15-18 cm de diamètre et 20-22 cm de hauteur, et pèse 1 à 2 kg.

La peau est épaisse, vert clair à jaune pâle, et s'épluche facilement.

La chair, un peu translucide, est croquante, peu juteuse, charnue, très douce, légèrement sucrée, sans aucune amertume, et généralement sans pépins.

Les quartiers sont séparés par des cloisons minces, mais résistantes.

Il se dégage une odeur fine, fraîche et florale à l'ouverture.



Figure 11 : *Citrus maxima* 'Guang Xi' (Site internet n°7).

- *Citrus maxima* 'Hirado Buntan'.

Variété connue au Japon depuis 1910, elle est actuellement la seconde production de ce pays. L'arbre est grand, vigoureux, et assez tolérant au froid. Le fruit, de taille considérable, est aplati aux pôles, avec une peau jaune, lisse, brillante et d'épaisseur moyenne, qui adhère fortement sur les nombreux quartiers aux cloisons minces mais coriaces.

La chair est tendre, moyennement juteuse, peu acide, avec une pointe d'amertume.



Figure 12 : *Citrus maxima* 'Hirado Buntan' (Site internet n°7)

• *Citrus maxima* 'Kao Pan'.

Variété aussi connue sous le nom 'Kao Panne', 'Khao Paen' en Asie, ou encore 'White Flat' en anglais .

Elle est cultivée principalement dans le sud de Bangkok, en Thaïlande, depuis 160 ans.

Le fruit est subglobuleux, aplati à la base et au sommet, et fait 11,5 cm de diamètre.

Le zeste est de couleur "jaune citron", et fait 1 à 2 cm d'épaisseur. Le fruit possède 12 à 15 quartiers, difficiles à séparer, aux cloisons épaisses, dures, et immangeables. Mais les quartiers se séparent aisément les uns des autres et sont, eux, comestibles.

La pulpe est juteuse, de saveur sucrée à légèrement acide avec un léger soupçon d'amertume.

Ce fruit est considéré comme le plus délicieux pamplemousse de Thaïlande, mais il n'est pas commercialisé là bas, car l'arbre, bien que productif, est souvent soumis aux insectes et maladies, en particulier le chancre des agrumes.

Cette variété fut exportée aux États-Unis en 1929 et y est cultivée sous le nom ' Siamese Pink '.



Figure 13 : *Citrus maxima* 'Kao Pan' (Site internet n°18).

- *Citrus maxima* 'Kao Phuang'.

Aussi nommée 'Kao Phoang' en Asie ou 'White Tassel' sur le continent Américain, cette variété est originaire de Thaïlande.

Le fruit est pyriforme, avec un "cou" assez important. Son diamètre est d'environ 12,5 cm, il peut parfois atteindre des tailles plus importantes. La peau est verdâtre à jaune, lisse, brillante, et de 1 à 2 cm d'épaisseur. Les 11 à 13 quartiers se séparent facilement les uns des autres, et les cloisons d'épaisseur moyenne à épaisse, et dures, ne se consomment habituellement pas.

La pulpe possède une excellente saveur, un peu acide, non amère, et très douce lorsque le fruit est à pleine maturité. Les pépins sont peu présents.

Ce cultivar est le premier, et un des seuls, commercialisé par la Thaïlande. Il est exporté en grande quantité vers Hong Kong, Singapour, et la Malaisie.

Le "Citrus Research Center" de l'université de Californie possède dans sa collection une variété reçue sous le nom 'Siamese', qui est indiscernable morphologiquement de la variété 'Kao Phuang' et qui est probablement identique.

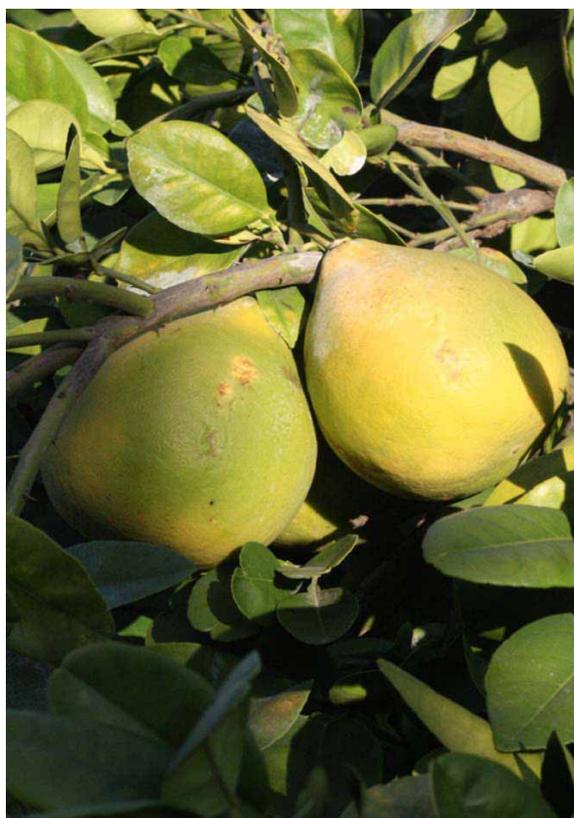


Figure 14 : *Citrus maxima* 'Kao Phuang' (Site internet n°18).

- *Citrus maxima* 'Kao Ruan Tia'.

Connue aussi sous le nom 'White Dwarf' en anglais, cette variété est originaire de Thaïlande.

Le fruit, en forme de cloche, est plus large que celui de la variété 'Kao Phuang'. La peau est de couleur jaune pâle. La pulpe est divisée en 16 quartiers, de saveur excellente, et gorgée de pépins.

Cette variété n'est pas commercialisée.

- *Citrus maxima* 'Kao Yai'.

Originaire du sud de Bangkok, on la nomme aussi 'White Large' sur le continent américain. Le fruit est globuleux, symétrique, et très large, son diamètre pouvant dépasser 14 cm. Le zeste est de couleur jaune pâle, et l'albedo, légèrement rosé, fait 1 à 2 cm de large. Une gomme se libère légèrement lorsqu'on coupe sa peau.

Le fruit présente 13 quartiers, arrangés de façon irrégulière et étroitement liés les uns aux autres. La pulpe est juteuse et plus douce que la variété 'Kao Phuang'. Mais les fruits deviennent durs et indigestes s'ils sont laissés trop longtemps sur l'arbre. Les pépins sont nombreux, et pleinement développés.

Cette variété n'est pas commercialisée.

- *Citrus maxima* 'Khun Nok'.

Cette variété est connue sous de nombreux noms : 'Eagle', 'Bang Khun Non' ou encore 'Khun Hon Village'. Elle est étroitement liée à la variété 'Kao Pan', et provient du nord de la Thaïlande.

Le fruit est subglobuleux, et fait 14,5 cm de diamètre. La pulpe possède une saveur agréable, et de qualité. Les pépins sont nombreux et pleinement développés. Cette variété se commercialise très bien.

- *Citrus maxima* 'Mato'.

Cette variété est aussi nommée 'Mato Butan' ou 'Amoy'. Originaire de Chine, elle fut introduite en Thaïlande dans les années 1700, et bien plus tard au Japon.

Le fruit est obovoïde (en forme d'oeuf renversé) à pyriforme, avec une peau jaune pâle rugueuse d'épaisseur moyenne, adhérant étroitement à la pulpe.

La pulpe est blanche, et les 12 à 16 quartiers sont séparés par des segments minces et durs. Le fruit est peu juteux, plutôt sec, avec une saveur douce.



Figure 15 : *Citrus maxima* 'Mato' (Site internet n°7).

- *Citrus maxima* 'Nakhon'.

On retrouve parfois cette variété sous le nom 'Nakorn', mais il s'agit d'une erreur d'orthographe.

C'est un semis de la variété 'Kao Pan' introduit aux États-Unis en 1930 et originaire de Thaïlande. Il est cultivé à Orlando, en Floride, ainsi qu'à Leesburg, en Virginie.

Le fruit est pyriforme, de taille plutôt petite avec un diamètre de 10 cm.

Le zeste du fruit est jaune citron, et la pulpe, de couleur blanche, possède une très bonne saveur.

- *Citrus maxima* 'Ogami'.

Il est considéré comme étant l'une des meilleures variétés en Floride.

Le fruit est grand, aplati aux extrémités, avec une peau lisse modérément épaisse, et possède de nombreux pépins. La chair, relativement ferme, est juteuse et de saveur agréable.

En Floride, la peau est très peu à pas du tout pigmentée, mais la chair est de couleur rose foncé, presque rouge.

Il existe une variété 'Egami' au Japon qui semble être la même que celle-ci.

- *Citrus maxima* 'Pandan Bener'.

Originaire de Java, le fruit peut être aplati à globuleux.

La peau est lisse mais recouverte de petites poches à essence épaisses et fragiles.

La pulpe est de couleur rouge foncé, et les quartiers sont séparés par des segments minces mais adhérents.

Le fruit est moins juteux que la variété 'Pandan Wangi', avec une saveur douceâtre mais légèrement astringente, agréablement sucrée et légèrement acide.

- *Citrus maxima* 'Pandan Wangi'.

Originaire de Java aussi, elle est décrite comme étant l'une des deux plus exceptionnelles variétés du quartier de Batavia de Java, avec 'Pandan Bener', par Ochse en 1931.

Le fruit est aplati à globuleux, avec une chair rouge dont la teneur en acide est légère et la saveur agréablement douce. La peau est rugueuse et assez épaisse.

L'arbre est décrit comme grand et vigoureux, et plus productif que 'Pandan Bener'.



Figure 16 : *Citrus maxima* 'Pandan Wangi', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus maxima* 'Seeloompang'.

Variété cultivée à Java.

Le fruit est aplati aux deux extrémités. La peau est verte, même lorsque le fruit est arrivé à pleine maturité, lisse, mince et fragile.

La chair est rouge, très juteuse, de saveur acide et sucrée, légèrement astringente.

- *Citrus maxima* 'Siamese Pink'.

Grand fruit pyriforme, presque asperme.

La peau est jaune clair à maturité en Californie, mais serait sans doute rose dans les climats semi-tropicaux, d'épaisseur moyenne, et lisse.

Les quartiers sont nombreux. La chair est rose, très juteuse, avec une saveur décrite comme étant "grapefruit-like", c'est à dire acide avec des traces d'amertume.

L'arbre est très grand et vigoureux, avec des feuilles typiques, larges et pointues.

Cette variété reçue en 1929 sous le nom 'Siamese Pink' par la "Citrus experiment station" aux États-Unis correspond à la variété 'Siam', nommée par Wester en 1917, qui selon lui, fut introduite dans les îles Philippines en 1913.

En Californie, une fois arrivée à maturité, cette variété est clairement l'une des meilleures bien que possédant parfois une trace d'amertume.

- *Citrus maxima* 'Siamese Sweet'.

Variété originaire de Thaïlande qui fut introduite aux États-Unis en 1930.

L'arbre est petit, aux branches retombantes.

Le fruit est largement ovoïde, aplati aux pôles, les quartiers se séparent facilement, et la chair est blanche, peu juteuse, avec une saveur douce laissant une trace d'amertume.



Figure 17 : *Citrus maxima* 'Siamese Sweet', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus maxima* 'Sweetie'.

Cette variété est aussi nommée *Citrus paradisi* 'Oroblanco', ou encore *Citrus paradisi* 'Jaffa Sweetie' quand elle provient d'Israël. C'est un hybride entre un pamplemousse diploïde 'Siamese Sweet' et une variété tétraploïde de pomelo 'Marsh' californien.

Le fruit est assez gros, aplati aux pôles, et la peau mûre reste longtemps verte puis jaunit.

La chair est claire, allant du jaune pâle au rose discret, parfumée, sucrée et peu acide. Les 16 quartiers se séparent bien autour d'une columelle creuse assez large, axe sur lequel les carpelles sont fixés.

Les pépins y sont peu nombreux, et poly-embyonnés.



Figure 18 : *Citrus maxima* 'Sweetie', coupe transversale du fruit (Site internet n°7; Site internet n°9).

- *Citrus maxima* 'Tahitian'.

On connaît aussi cette variété sous le nom 'Moanalua', mais on la nomme souvent 'Tahitian grapefruit'.

Cette variété provient de semences prises à Bornéo et amenées à Tahiti. Elle fut introduite ensuite à Hawaï.

La peau est mince et de couleur ambre.

La pulpe est très juteuse. Le goût et la qualité de ce fruit sont excellents, et il est très populaire dans la région. Son importance reste toutefois locale et limitée.



Figure 19 : *Citrus maxima* 'Tahitian', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus maxima* 'Thong Dee'.

Cette variété est aussi retrouvée sous le nom 'Khao Thongdi' ou 'Golden'.

Cultivé en Thaïlande, le fruit est aplati aux extrémités, de grande taille, allant jusqu'à 15 cm de diamètre.

Le zeste, lisse, jaune clair à maturité, recouvre un albédo d'un centimètre d'épaisseur, de couleur rosée. La pulpe est blanche, à stries brun clair. Le fruit est juteux et de saveur agréable.

L'arbre est grand et vigoureux, et produit des fruits de qualité même dans des conditions défavorables.

À Orlando, en Floride, au département de la recherche en agriculture, il existe un semis qui produit des fruits à chair rose, de bonne qualité, en dépit d'un grand nombre de pépins.



Figure 20 : *Citrus maxima* 'Thong Dee', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus maxima* 'Tresca'.

Cet variété provient d'un semis d'un arbre des Bahamas. Elle fut découverte et propagée en 1887.

Le fruit est obovoïde à pyriforme, de taille moyenne, jusqu'à 10 cm de diamètre.

La peau est jaune clair, lisse, et épaisse. L'albédo est de couleur blanche à crème.

La pulpe, qui varie du orange pâle au rose, est divisée en 12 à 14 quartiers. Elle est très juteuse, de bon goût, et possède de nombreux pépins de taille moyenne.

Quand à l'arbre, il est de taille moyenne, et très sensible au froid.

Cultivé pour le commerce en Floride, il a été commercialisé comme un pomelo (grapefruit en anglais).

5. 2. Variétés de pomelos

Toutes les variétés de pomelos dérivent d'un ancêtre commun, à chair blanche, introduit en Floride vers 1823, et qui devait être proche de la variété 'Duncan'. Il existe actuellement 22 variétés différentes de pomelos, dont seulement 4 n'ont pas été développées sur le plan commercial (Willard Hodgson, 1967; Morton, 1987; Bettach, 2013; Tonelli & Gallouin, 2013, Site internet n°7.)

- *Citrus x paradisi* 'Burgundy'.

Aussi nommée 'Burgundy Red', cette variété produit un fruit sans pépins à la chair rouge, mais dont la peau ne parvient pas à développer cette coloration, même à maturité.

Le fruit est d'une taille intermédiaire entre la variété 'Ruby' et 'Thompson', et moins juteux que celles-ci. La couleur de la chair est bien plus profonde que celle de la variété 'Ruby', et se conserve plus longtemps.

Cette variété proviendrait d'un bourgeon de la variété 'Thompson' qui fut involontairement propagé.

- *Citrus x paradisi* 'Cecily'.

Cette variété sud-africaine est très proche de la variété 'Marsh'. En effet, elles sont tellement semblables qu'elles en deviennent pratiquement indiscernables morphologiquement.

- *Citrus x paradisi* 'Davis'.

Cette variété sans pépins originaire de Floride est si semblable à la variété 'Marsh' qu'elles en sont presque indiscernables morphologiquement.

Cette variété n'a cependant jamais atteint une importance commerciale.

- *Citrus x paradisi* 'Duncan'.



Figure 21 : *Citrus x paradisi* 'Duncan', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

Cette variété représente le plus ancien clone de pomelo qui grandit en Floride, mais il ne fut ni nommé, ni introduit, jusqu'aux environs de 1892. Il apparaîtrait que l'arbre parent fut planté vers 1830 près de Safety Harbor, en Floride. La semence venait d'un arbre de la plantation faite par le Comte Odet Philippe, crédité d'avoir apporté le pomelo en Floride depuis les Antilles.

Il fut nommé par la suite par A.L. Duncan.

Le fruit, de grande taille, est globuleux, parfois aplati aux extrémités. La peau est de couleur pâle à jaune clair, d'épaisseur moyenne, lisse et uniforme.

La chair, de couleur chamois, est tendre, très juteuse, avec une saveur prononcée et excellente, et possède de nombreux pépins.

L'arbre, de grande taille et très productif, est vigoureux, et réputé être le plus résistant au froid.

Cette variété est restée la norme en matière d'excellence en Floride, bien que les variétés sans pépins aient largement supplanté celle-ci dans les marchés de fruits frais. Elle représente 7% des pomelos plantés entre 1956 et 1966.

- *Citrus x paradisi* 'Foster'.

Cette variété est aussi connue sous le nom 'Foster Pink'.

Le fruit est de taille assez grande, avec une peau de couleur assez pâle à jaune clair, mais pouvant aller jusqu'au rose ou rouge, si les conditions climatiques sont favorables. Dans ce cas, l'albedo se teinte aussi de rose. La peau est d'épaisseur moyenne, et sa surface est lisse.

La chair est de couleur ambrée, mais encore une fois, si les conditions climatiques sont favorables, elle peut se teinter de rose. Elle est tendre et juteuse, de saveur agréable., et très riche en pépins.

Pour ce qui est de l'arbre, il est grand, vigoureux, et productif.

Cette variété est issue d'une mutation de la variété 'Walters', en Floride, et fut découverte en 1907 par R. B. Foster.



Figure 22 : *Citrus x paradisi* 'Foster', coupe transversale du fruit (Site internet n° 18).

- *Citrus x paradisi* 'Foster Seedless'.

Cette variété est originaire du Texas, et correspond à une variété 'Foster' sans les pépins, et une meilleure coloration de la peau.

Cette variété n'a pas atteint une importance commerciale en raison de la disponibilité de la variété 'Red

Blush', plus profondément pigmentée.

- *Citrus x paradisi* 'Frost Marsh'.

Cette variété fut obtenue par mutation de la variété 'Marsh' en 1916 par H. B. Frost, et introduite commercialement en 1952. Il s'agit actuellement du principal clone de Marsh propagé en Californie et Afrique du Sud.



Figure 23 : *Citrus x paradisi* 'Frost Marsh', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus x paradisi* 'Imperial'.

Cette variété californienne produit un fruit de taille moyenne, avec de nombreux pépins, qui ne possède pas la saveur typique et l'amertume des pomelos. A cet égard, elle ressemble beaucoup à la variété 'Triumph' ou encore 'Royal'. D'origine inconnue, on suppose qu'elle fut introduite de la Floride à la Californie en 1901. Cette variété n'a jamais connu une importance commerciale.

- *Citrus x paradisi* 'Marsh'.

Cette variété est souvent nommée 'Florida', mais on peut aussi la connaître sous les noms 'Marsh Seedless' ou encore 'White Marsh'.

Née à la fin du XIX^{ème} siècle d'un semis de graines de 'Duncan', ce fut la première variété ne contenant que peu de pépins, à savoir 1 à 3 par fruit.

Le fruit, de taille moyenne, est de couleur jaune pâle, et possède une peau régulière et lisse.

La chair, de couleur blanche à légèrement ambrée, est tendre et juteuse, et bien équilibrée en sucres et acidité.

L'arbre est vigoureux, grand, déployé et productif. Il nécessite un climat très chaud.

Cette variété possède un intérêt horticole non négligeable car elle a été non seulement la première variété sans pépins découverte, mais de nombreuses variétés plus pigmentées de grande importance commerciale

remontent à elle, comme la variété 'Thompson' ou 'Red Blush' (qui descend de la variété 'Thompson'). De plus, il existe d'autres variétés sans pépins, d'origine plus récente, qui sont pratiquement impossibles à distinguer de 'Marsh' morphologiquement, comme la variété 'Cecily' provenant d'Afrique du Sud, ou la variété 'Davis'.



Figure 24 : *Citrus x paradisi* 'Marsh', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'McCarty'.

Cette variété de haute qualité, riche en pépins, plutôt ancienne, était célèbre dans les débuts de l'histoire de l'industrie de la Floride. Il en existe encore quelques vergers.

Cette variété est spécifique car les fruits poussent individuellement et non en grappes. Elle n'a pas été propagée hors de la Floride.

- *Citrus x paradisi* 'Oroblanco'.



Figure 25 : *Citrus x paradisi* 'Oroblanco' (Site internet n°7).

Aussi nommé *Citrus maxima* 'Sweetie' (cf "Les variétés de pamplemousse"), cette variété est un hybride entre un pomelo et un pamplemousse, obtenue en 1958 par les généticiens R. K. Soost et J. W. Cameron de l'université de Californie, Riverside.

La forme et la taille du fruit sont similaires à la variété 'Marsh'. La peau est plus épaisse et plus pâle, la pulpe est plus pâle aussi, juteuse et tendre. Son goût est non amer, avec un léger arrière goût astringent. Cette variété ne présente pas ou peu de pépins.

L'arbre est grand, robuste, vigoureux et plutôt résistant au froid, pouvant tolérer des températures allant jusqu'à -1°C.

- *Citrus x paradisi* 'Paradise Navel'.

Originaire de Floride, cette variété fut propagée et brevetée par W. H. Nicholson.

Le fruit est aplati, et plus petit qu'un pomelo typique. Originellement, il présentait beaucoup de pépins. Mais après bourgeonnement sur différents porte-greffes, puis transfert d'un porte-greffe à un autre sur plusieurs années, il émergea un arbre portant des fruits sans pépins.

- *Citrus x paradisi* 'Ray Ruby'.

Cette variété est une mutation assez proche de la variété 'Ruby'.



Figure 26 : *Citrus x paradisi* 'Ray Ruby', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'Rio Red'.

Cette variété fut obtenue par mutation artificielle, après irradiation de bourgeon de 'Ruby Red' en 1976.

Le fruit est de forme variable, sphérique, ovoïde ou encore pyriforme, et sa peau est légèrement épaisse.

La chair, de couleur rose intense, est tendre, juteuse, et ne présente que peu de pépins, allant de 1 à 3 par fruits.



Figure 27 : *Citrus x paradisi* 'Rio Red', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'Royal'.

Cette variété est dite originaire de Cuba, mais fut nommée et introduite en 1892 en Floride.

Le fruit, riche en pépins, est relativement petit, presque rond, de couleur jaune-orangé, et possède une saveur douce qui n'a pas l'amertume typique des pomelos mais qui rappellerait plutôt celle des oranges douces.

Cette variété possède des ressemblances avec les variétés 'Triumph', 'Imperial' et 'Leonardy'. Elle pourrait être un hybride entre un pomelo et une orange.



Figure 28 : *Citrus x paradisi* 'Royal', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus x paradisi* 'Ruby'.

Appelée aussi 'Ruby Red' ou 'Red Blush', 'Red Marsh' ou encore 'Red Seedless', cette variété est née d'une

mutation spontanée de 'Thompson', découverte au Texas en 1929.

Le fruit est similaire à celui de la variété 'Thompson', exceptée la pigmentation de la chair, d'un rouge beaucoup plus profond. La chair est colorée, mais pas le jus du fruit. La peau est jaune à rose, et un peu plus rouge au niveau des points de contact entre les fruits.

De par son aspect attrayant fourni par la pigmentation de la peau, et la coloration plus profonde de la chair, la variété 'Ruby' a rapidement remplacé 'Thompson', et est devenue la principale variété pigmentée et l'une des principales variétés de pomelos.



Figure 29 : *Citrus x paradisi* 'Ruby', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'Shambar'.

Le fruit de cette variété est épépiné et sa chair est rose. Ressemblant à la variété 'Ruby', il mûrit un peu plus tôt que celle ci, avec une couleur et une saveur plus intéressante que ce dernier.

Découvert en 1936 par Alec Barnes comme étant né d'une mutation de la variété 'Marsh', il a été introduit commercialement en 1945 mais n'a été que peu propagé.



Figure 30 : *Citrus x paradisi* 'Shambar' (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'Star Ruby'.

Cette variété fut obtenue en 1959 par mutation artificielle. En effet, l'irradiation des pépins de la variété 'Hudson', pomelo à chair rose apparu au Texas en 1930, donna naissance à la variété 'Star Ruby'. Depuis 1970, elle est diffusée avec succès.

Le fruit présente une peau lisse, fine, à face rouge marquée. La chair est la plus colorée de toutes les variétés actuelles, de couleur rose foncé à rouge.

La pulpe est ferme, juteuse, sucrée et acidulée, et ne renferme que quelques rares pépins.

Il faut tout de même noter que sa culture est un peu plus délicate que celle des autres variétés, et sa résistance aux maladies est moindre.

En Israël, cette variété est commercialisée sous l'appellation 'Sunrise'.



Figure 31 : *Citrus x paradisi* 'Star Ruby', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus x paradisi* 'Thompson'.

Dite aussi 'Pink Marsh', cette variété est née d'une mutation naturelle de 'Marsh', et fut la première variété à chair pigmentée en rose. Elle est désormais de plus en plus supplantée par de nouveaux cultivars plus colorés.

Le fruit est de taille moyenne, sphérique, avec peu voir pas de pépins.

La peau est de couleur pâle à jaune lumineux à maturité, d'épaisseur mince à moyenne, dure, et très lisse.

La chair est de couleur ambrée, mais lorsque les conditions sont favorables, elle devient rose clair (ce qui n'est pas le cas du jus). Elle est tendre et juteuse, de bonne saveur, proche de celle de 'Marsh'. L'albédo n'est pas pigmenté.

L'arbre est vigoureux, grand, et productif. Le fruit tient exceptionnellement bien sur l'arbre, mais avec une décoloration considérable avec le temps.



Figure 32 : *Citrus x paradisi* 'Thompson', coupe transversale du fruit (Site internet n°7).

- *Citrus x paradisi* 'Triumph'.

Première variété de pomelo nommée et introduite au public, en 1884, en Floride.

De taille petite à moyenne, le fruit est globuleux à ellipsoïde, légèrement aplati aux deux extrémités.

La peau est de couleur pâle à jaune clair, d'épaisseur moyenne, et très lisse.

La chair est tendre et très juteuse, avec une saveur exceptionnellement bonne, très légèrement amère, et rappelant le goût de l'orange. Le fruit est très riche en pépins.

L'arbre est moins vigoureux que la plupart des pomelos, mais il n'en est pas moins productif.



Figure 33 : *Citrus x paradisi* 'Triumph', coupe transversale du fruit (Site internet n°18).

- *Citrus x paradisi* 'Walters'.

Cette variété de mi-saison produit des fruits moyens à grands, riches en pépins, avec une peau relativement mince, et possède une saveur prononcée excellente.

Issue d'un semis à proximité de Belleview en Floride, elle fut introduite en 1887 par un certain M. Walters, à travers une pépinière locale.

Cette variété ne fut jamais plantée largement, mais elle possède un intérêt horticole certain car elle a donné naissance, par mutation de bourgeon, à deux autres variétés : 'Foster', une des premières variétés à chair rose enregistrée, et 'Cecily', une variété sud-africaine asperme similaire à Marsh.

- *Citrus x paradisi* 'Wheeny'.

Aussi connue sous le nom 'Wheeny Grapefruit', cette variété est en fait un hybride obtenu entre un pomelo et un pamplemousse, originaire d'Australie.

Le fruit, de taille assez grande, est globuleux, et sa peau est de couleur jaune pâle, d'épaisseur moyenne, avec une surface légèrement rugueuse.

La chair est de couleur paille, très juteuse, et de saveur agréable mais acide.

Les pépins sont monoembryonnés.

L'arbre vigoureux et grand, possède des feuilles plus longues et plus pointues que celles des pomelos, et dont les ailes des pétioles sont relativement étroites. Cette variété nécessite moins de chaleur que les variétés de vrais pomelos pour la croissance des fruits. Cependant, dans des conditions favorables à la croissance des vrais pomelos, les fruits arrivent à maturité plus tôt, avec une qualité égale voire supérieure à de nombreuses variétés de pomelos.

6. Composition chimique

D'un point de vue nutritionnel, les fruits apportent de l'eau potable, des glucides, des fibres, des minéraux et des vitamines, en particulier hydrosolubles. Les éléments directement assimilables (eau, ions, oses, acides gras, acides aminés, alcools, etc.) se nomment des nutriments. La valeur nutritionnelle des fruits est très variable en fonction de leur nature, de leurs conditions de culture et du moment où ils sont consommés (Tonelli & Gallouin, 2013).

Les composés chimiques seront divisés en deux parties : d'une part les composés du métabolisme primaire, et d'autre part les composés du métabolisme secondaire.

Il faut savoir que la composition chimique varie de façon non négligeable selon les cultivars ou variétés étudiés.

6. 1. Composés du métabolisme primaire

La croissance de tous les êtres vivants est assurée par un ensemble complexe de réactions chimiques auxquelles on donne le nom général de métabolisme.

Le métabolisme primaire est constitué des réactions qui permettent la synthèse et l'utilisation des substances essentielles pour la vie, telles que les sucres, les acides aminés, les nucléotides et les polymères qui en dérivent (protéines, acides nucléiques, polysaccharides) (Botineau, 2010).

Les composés du métabolisme primaire sont ainsi les glucides, les lipides, et les protides.

6. 1. 1. Vitamine C

Les fruits du genre *Citrus*, les agrumes, sont riches en glucides, en particulier en vitamine C (Botineau, 2010).

Aussi connue sous le nom d'acide L-ascorbique, la vitamine C dérive directement du D-glucose chez les végétaux. Cependant, elle ne peut être synthétisée par l'homme, c'est pourquoi elle doit lui être apportée par son alimentation.

Cette vitamine est impliquée dans de nombreuses réactions biologiques. Elle est indispensable à l'élaboration et au maintien de l'intégrité du collagène chez les animaux, ainsi qu'à celle des extensines, qui sont des protéines intervenant dans la formation des parois cellulaires des végétaux (Bruneton, 2016). De plus, elle est utile au métabolisme de la dopamine, de la noradrénaline et de l'hémoglobine, ainsi qu'à la régénération de la vitamine E, et elle favorise l'absorption intestinale de fer. En fin, c'est une molécule anti-oxydante qui va donc capter les radicaux libres (Site internet n°1).

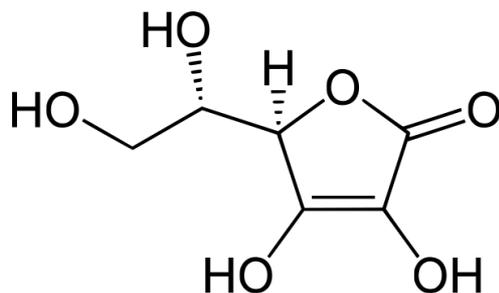


Figure 34 : Structure chimique de l'acide ascorbique (Site internet n°9)

La vitamine C est présente dans les pépins et la pulpe de *Citrus x paradisi* (Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004) ainsi qu'au niveau de sa peau (Wu *et al.*, 2007).

D'après une étude menée en 2011 par Uckoo *et al.* (Uckoo *et al.*, 2011), les jus de pamplemousse et de pomelo contiennent tous deux de la vitamine C. Ces jus ont été préparés à partir de fruits pelés et mixés; on peut donc facilement considérer que la valeur de vitamine C trouvée dans le jus correspond à la valeur de vitamine C présente dans la pulpe. Ainsi, le jus de *Citrus x paradisi* contient entre 244,55 et 257,09 g de vitamine C par mL alors que le jus de *Citrus maxima* contient entre 135,26 et 139,06 g de vitamine C par mL.

Paul D. K. & Shaha R. K. étudièrent aussi le pamplemousse et le pomelo en 2004 (Paul & Shaha, 2004) en analysant la composition en nutriments, vitamines et minéraux des parties fraîches et comestibles des fruits. Il en ressort que *Citrus x paradisi* contient entre 210 à 410 mg de vitamine C par kg de fruit, alors que *Citrus maxima* n'en contient que 130 à 270 mg par kg.

On peut donc en conclure que le fruit de *Citrus x paradisi* est plus riche en vitamine C que le fruit de *Citrus maxima*.

6. 1. 2. Pectines

Les pectines sont des polysaccharides complexes contenant des acides -D-galacturoniques. Ce sont des polymères particulièrement abondants dans les fruits charnus immatures. Dans un premier temps, ils sont insolubles et donnent une certaine rigidité aux tissus. Puis, ils sont dégradés en sucres et en acides lorsque le fruit mûrit (Bruneton, 2016).

Les pectines sont intéressantes car leur utilisation régulière pourrait participer au contrôle de la cholestérolémie. En effet, la cholestérolémie totale serait diminuée de 0,07 mmol/L par gramme de pectine ingérée et le LDL-cholestérol serait diminué de 0,055 mmol/L par gramme de pectine ingérée. De plus, elles diminuent l'absorption intestinale de glucose, et elles augmentent l'excrétion des acides biliaires (Bruneton, 2016). Elles sont aussi beaucoup utilisées dans l'industrie agro-alimentaire en tant qu'agents gélifiants.

Chez *Citrus maxima* (Burm.) Merr., les pectines sont retrouvées dans l'albedo et le flavedo, avec une concentration plus importante au sein de l'albedo (Chaidedgumjorn *et al.*, 2009). De plus, la qualité des pectines solubles dans l'eau serait meilleure au sein de l'albedo.

D'après une étude de Wang *et al.* réalisée en 2008, la peau de pamplemousse contiendrait entre 81,9 et 86,4 mg/g de pectines, dont 29,6 à 33,3 mg/g de pectines solubles dans l'eau (Wang *et al.*, 2008).

6. 1. 3. Phytostérols

Les phytostérols sont des lipides naturellement présents chez les végétaux, dont la structure est proche de celle du cholestérol animal. Ingérés en quantité importante, ils diminuent le taux de cholestérol sanguin en enrayant son absorption intestinale (Bruneton, 2016).

La pulpe de *Citrus x paradisi* Macfad. a été analysée en 1982 par Tushishvili *et al.* et selon cette étude, elle contiendrait principalement du -sitostérol, suivi du campésterol et du stigmasterol. Mais cette pulpe contiendrait aussi du cholestérol (Tushishvili *et al.*, 1982).

Une autre étude, réalisée en 2000 par Tirillini sur des pépins de *Citrus x paradisi* Macfad., a montré la présence de stigmasterol, du campesterol et du -sitostérol, mais pas de cholestérol. (Tirillini, 2000).

6. 1. 4. Nutriments, vitamines et minéraux

Les agrumes sont des fruits riches en vitamines et minéraux. Une étude de 2004 réalisée par Paul & Shaha a

comparé plusieurs fruits du genre *Citrus*, dont le pamplemousse et le pomelo, quant à leurs apports en nutriments, vitamines et minéraux. Voici un tableau résumant les résultats de cette étude (Paul & Shaha, 2004).

	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Fibres	Traces	15,8 - 16,2 g/kg
Glucides	68 - 72 g/kg	103 - 127 g/kg
Protéines	6,6 - 7,4 g/kg	5,4 - 6,6 g/kg
Thiamine (vitamine B1)	0,8 - 1,6 mg/kg	0,1 - 0,5 mg/kg
Ribo flavine (vitamine B2)	0,2 mg/kg	0,3 mg/kg
Acide Ascorbique (Vitamine C)	210 - 410 mg/kg	130 - 270 mg/kg
Calcium	146 - 254 mg/kg	92 - 108 mg/kg
Magnésium	92 - 108 mg/kg	197 - 235 mg/kg
Sodium	2 - 18 mg/kg	26,9 - 27,1 mg/kg
Phosphore	191 - 209 mg/kg	179 - 221 mg/kg
Potassium	1,8 - 2,2 g/kg	0,74 - 1,38 g/kg
Fer	4,8 - 5,2 mg/kg	3,7 - 4,3 mg/kg
Zinc	0,8 - 2,0 mg/kg	1,1 - 1,9 mg/kg
Cuivre	0,4 - 0,8 mg/kg	1,4 - 2,4 mg/kg

Tableau 1 : Composition en nutriments, vitamines et minéraux du pomelo et du pamplemousse.

6. 2. Composés du métabolisme secondaire

Le métabolisme secondaire correspond aux réactions à l'origine de substances qui, contrairement à celles du métabolisme primaire, ne paraissent pas indispensables à la survie de l'organisme. Il n'est pas toujours évident de séparer le métabolisme primaire du secondaire étant donné que de nombreux métabolites secondaires dérivent de petites molécules issues du métabolisme primaire.

Jusqu'à récemment, on considérait ces métabolites secondaires comme des "déchets" du métabolisme, ne présentant pas d'intérêt apparent pour l'organisme qui les synthétise. On sait aujourd'hui que ces substances ont souvent un rôle de messagers chimiques, responsables des relations qui se sont établies entre les êtres vivants (Botineau, 2010).

Parmi ces composés du métabolisme secondaire, on retrouve principalement chez les agrumes les flavonoïdes, les acides-phénols et dérivés, les terpènes, les limonoïdes et les alcaloïdes.

6. 2. 1. Flavonoïdes

6. 2. 1. 1. Généralités sur les flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent la classe de composés phénoliques la plus vaste avec plusieurs milliers de composés décrits. Ce sont des pigments végétaux quasiment universels dont le nom dérive du latin *flavus* = blond, jaune.

Ces molécules sont reconnues pour leurs propriétés veinotoniques, c'est à dire qu'elles renforcent la résistance des capillaires sanguins en diminuant leur perméabilité. Ce sont aussi des agents antioxydants qui vont piéger les radicaux libres et les réduire en composés moins oxydants et plus stables, et chélater les cations métalliques. Les flavonoïdes sont également reconnus pour leurs propriétés inhibitrices enzymatiques, avec l'inhibition de l'histidine-décarboxylase par le quercétol ou la naringénine, l'inhibition de l'élastase, l'inhibition de la hyaluronidase par les flavones, ou encore l'inhibition de la NO-synthase. En fin, on leur connaît une activité anti-allergique, anti-inflammatoire, hypocholestérolémiante, diurétique, ou encore antibactérienne.

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune, et donc possèdent le même élément structural de base, c'est à dire l'enchaînement 2-phénylchromane aussi appelé noyau flavane (Bruneton, 2016).

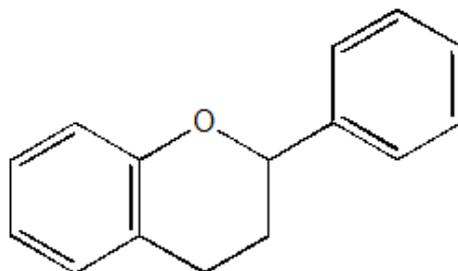


Figure 35 : Structure chimique du noyau 2-phénylchromane (flavane) (Site internet n°11).

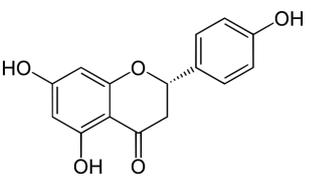
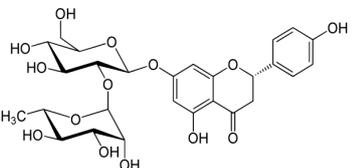
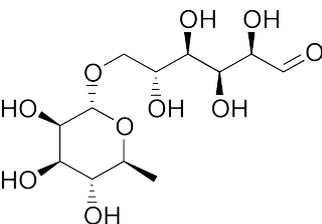
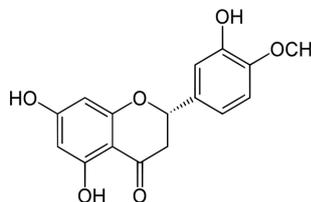
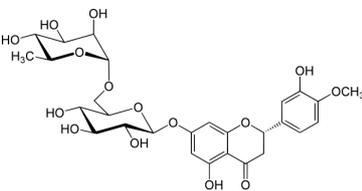
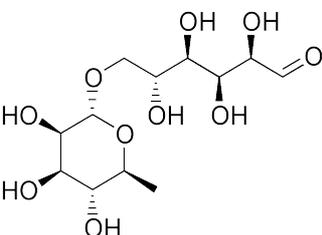
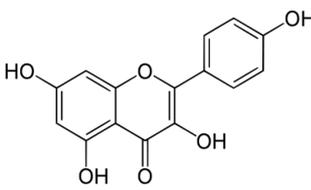
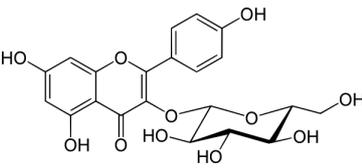
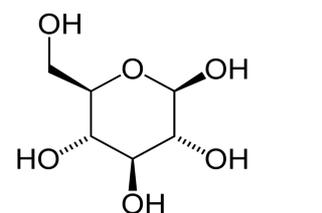
Le terme flavonoïde regroupe plusieurs classes de molécules différentes : les flavones, les flavonols, les flavanones, les chalcones, les auronos, et les biflavonoïdes.

Les flavonoïdes retrouvés dans les fruits du genre *Citrus* sont en réalité appelés citroflavonoïdes. Les flavanones sont les citroflavonoïdes les plus abondants, et ils sont présents sous leur forme aglycone ou hétérosidique correspondante. Chez le pomelo et le pamplemousse, on retrouve la naringine, la quercétine, le kaempférol, l'hespéridine, la néo-hespéridine, la poncirine, la narirutine, la didymine et l'ériocitrine (Xi *et al.*, 2014), ainsi que l'apigénine (Rolet, 2012; Bernatoniené *et al.*, 2013).

Les formes hétérosidiques sont issues de l'association de la forme aglycone, aussi appelée génine, et d'un ou plusieurs sucres, appelés oses. Le groupement osidique est celui qui confère à l'hétéroside son caractère hydrosoluble, alors que la génine est liposoluble.

Ainsi, lorsque les flavonoïdes sont présents au niveau de la cuticule des feuilles, on retrouve la forme aglycone, alors que les formes hétérosidiques sont présentes dans les vacuoles de la plante (Bruneton, 2016).

Voici un tableau pour synthétiser les différentes formes de quelques flavonoïdes retrouvés dans les pamplemousses et les pomelos.

Génines ou aglycones	Formes hétérosidiques	Oses utilisés	Classes
<p>Naringinine = Naringétole</p>  <p>Figure 36 : Structure chimique de la Naringinine (Site internet n°9).</p>	<p>Naringine = Naringoside = Rutinoside de la Naringinine</p>  <p>Figure 37 : Structure chimique de la Naringine (Site internet n°9).</p>	<p>Rutinose</p>  <p>Figure 38 : Structure chimique du Rutinose (Site internet n°9).</p>	Flavanone
<p>Hespérétine</p>  <p>Figure 39 : Structure chimique de l'Hespérétine (Site internet n°9).</p>	<p>Hespéridine</p>  <p>Figure 40 : Structure chimique de l'Hespéridine (Site internet n°9).</p>	<p>Rutinose</p>  <p>Figure 41 : Structure chimique du Rutinose (Site internet n°9).</p>	Flavanone
<p>Kaempférol</p>  <p>Figure 42 : Structure chimique du Kaempférol (Site internet n°9).</p>	<p>Astragaline = Kaempférol-glucoside</p>  <p>Figure 43 : Structure chimique de l'Astragaline (Site internet n°9).</p>	<p>Glucose</p>  <p>Figure 44 : Structure chimique du Glucose (Site internet n°9).</p>	Flavonol

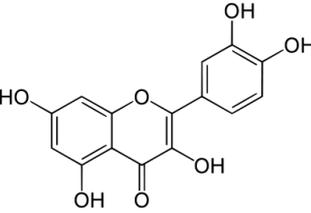
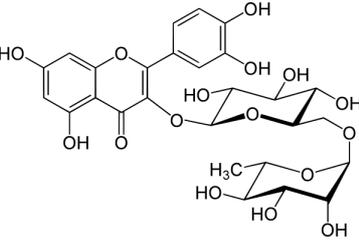
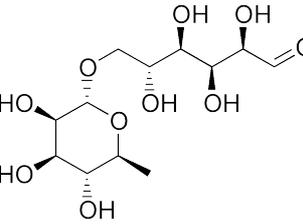
<p>Quercétine = Quercétol</p>  <p>Figure 45 : Structure chimique de la Quercétine (Site internet n°9).</p>	<p>Rutoside</p>  <p>Figure 46 : Structure chimique du Rutoside (Site internet n°9).</p>	<p>Rutinose</p>  <p>Figure 47 : Structure chimique du Rutinose (Site internet n°9).</p>	<p>Flavonol</p>
---	--	---	-----------------

Tableau 2 : Aglycones et formes hétérosidiques de certains flavonoïdes.

Les flavonoïdes sont synthétisés pendant la phase précoce du fruit, étant donné qu'ils sont retrouvés en concentrations beaucoup plus importantes chez les fruits immatures que chez les fruits matures (Drewnowski & Gomez-Careros, 2000).

6. 2. 1. 2. Flavonoïdes dans le pamplemousse et le pomelo

Selon une étude réalisée par Xi *et al.* en 2014, la naringine est le flavonoïde prédominant dans le pamplemousse, alors que la naringine et la néo-hespéridine sont les deux flavonoïdes prédominants dans le pomelo (Xi *et al.*, 2014). Une seconde étude, menée par Zhang *et al.*, a révélé le même profil de répartition des flavonoïdes dans les deux espèces (Zhang *et al.*, 2011).

En effet, on retrouve dans la peau de *Citrus grandis* (L.) Osbeck entre 2186,47 et 7839,07 mg de naringine par kg de matière fraîche. Pour ce qui est de *Citrus x paradisi* Macfad., on obtient entre 6543,48 et 9871,69 mg de naringine par kg de matière fraîche. Quand à la néo-hespéridine, elle est présente à des taux variant entre 0 et 76,54 mg/kg de matière fraîche dans la peau du pamplemousse. Certaines variétés n'en présentent pas du tout, alors qu'elle est présente à des taux variant entre 12,54 et 7011,15 mg/kg de matière fraîche chez le pomelo.

Quand on analyse ensuite les quantités de naringine présentes dans la pulpe du pamplemousse et du pomelo, on obtient des taux variant entre 734,61 et 4011,31 mg/kg de pulpe fraîche de pamplemousse, et entre 2784,21 et 4166,19 mg/kg de pulpe fraîche de pomelo. Pour ce qui est de la néo-hespéridine, elle est présente entre 0 et 44,71 mg/kg de pulpe fraîche de pamplemousse, alors qu'elle est présente à hauteur de 2,71 à 3121,72 mg/kg de pulpe fraîche de pomelo.

En plus de la naringine et néo-hespéridine, on retrouve chez le pamplemousse de l'eriocitrine, de la narirutine, de la naringénine et de la didymine. Chez le pomelo, on retrouve, en plus de tous les flavonoïdes cités précédemment, de l'hespéridine, de l'hespéritine, de la nobilétine et le la tangéretine.

Cette étude a donc permis de révéler que le pomelo est plus riche en flavonoïdes que le pamplemousse, avec des taux plus élevés et une variété de flavonoïdes différents plus importante (Xi *et al.*, 2014).

Selon une étude de Pichaiyongvongdee & Haruenkit, les parties de fruit de *Citrus grandis* (L.) Osbeck ont été classées en ordre décroissant par rapport à la quantité de naringine contenue. On obtient ainsi le classement suivant : albedo > flavedo > pépins > jus.

Les pépins de pamplemousse contiendraient donc entre 257,87 et 426,66 mg de naringine par kg (Pichaiyongvongdee & Haruenkit, 2009).

En fin, d'après Drewnowski & Gomez-Carneros, la quantité de naringine dans les pépins de pomelo serait très variable, car comprise entre 295 et 2677 mg/kg de matière (Drewnowski & Gomez-Carneros, 2000).

Voici un tableau résumant les concentrations de naringine présentes dans les différentes parties du pamplemousse et du pomelo.

	Pomelo <i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pamplemousse <i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Peau	6534,48 - 9871,69 mg/kg	2186,47 - 7839,07 mg/kg
Pulpe	2784,21 - 4166,19 mg/kg	734,61 - 4011,31 mg/kg
Pépins.	295 - 2677 mg/kg	257,87 - 426,66 mg/kg

Tableau 3 : Comparaison des concentrations en naringine dans la peau, la pulpe et les pépins du pamplemousse et du pomelo.

6. 2. 2. Limonoïdes

6. 2. 2. 1. Généralités sur les limonoïdes

Les limonoïdes sont des composés faisant partie de la classe des triterpènes modifiés. En effet, ce sont des composés tri-terpéniques ayant été profondément modifiés par cyclisation (Botineau, 2010). Ils sont principalement retrouvés chez les Rutaceae et les Meliaceae (Ozaki *et al.*, 1991).

Les triterpènes sont des molécules à 30 carbones, dont les précurseurs sont deux hémiterpènes, l'isopentényl-pyrophosphate (IPP) et le diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP). Cet IPP et ce DMAPP vont s'associer, et par plusieurs réactions successives, vont former le squalène, une structure à 30 carbones qui, selon son mode de cyclisation, donnera naissance à de nombreuses molécules dont les stérols et les limonoïdes (Bruneton, 2016).

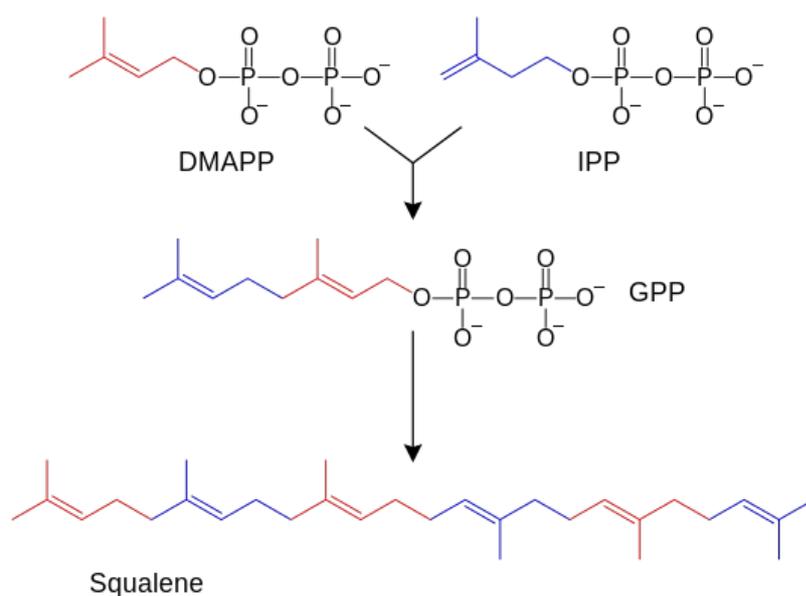


Figure 48 : Formation du squalène (Site internet n°9).

GPP = géranyl-pyrophosphate

Les limonoïdes sont les composés responsables de l'amertume des jus de fruits du genre *Citrus*, qui se développe après leur préparation. Cette amertume qui se développe progressivement après la préparation du jus est commune à tous les agrumes, alors que chez certaines espèces, particulièrement le pomelo, il existe une amertume immédiate due à la présence d'hétérosides de flavanones. Dans le fruit frais et intact, on note la présence d'acide limonoïque monocarboxylique qui existe sous forme de sel, non amer. C'est seulement après expression du jus qu'il se transforme en limonine, qui est amère. En plus de la limonine, d'autres constituants participent à l'amertume tels que la nomiline et les acides obacunoïque et nomilinique (Bruneton, 2016).

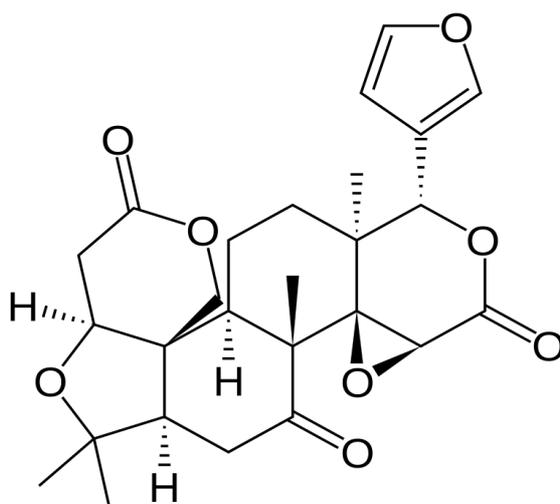


Figure 49 : Structure chimique de la limonine (Site internet n°9).

Au sein des agrumes, les limonoïdes existent soit sous forme aglycone, soit sous forme hétérosidique (Bruneton, 2016). Les formes aglycones sont constituées d'une fraction acide et d'une fraction neutre. Pour ce qui est des formes hétérosidiques, elles sont caractérisées par une liaison 17-O- -D-glucopyranoside (Tirillini, 2000).

Les formes aglycones sont retrouvées dans le fruit immature, alors que les formes hétérosidiques se retrouvent dans le fruit mature (Ozaki *et al.*, 1991).

Ces limonoïdes ne présenteraient aucun intérêt thérapeutique selon Jean Bruneton (Bruneton, 2016).

6. 2. 2. 2. Limonoïdes dans le pamplemousse et le pomelo

Selon l'étude réalisée par Tirillini en 2000, les pépins de *Citrus x paradisi* Macfad. sont les composants contenant le plus de limonoïdes, qui représentent 1,5% du poids des pépins frais, formes aglycones et hétérosidiques confondues (Tirillini, 2000).

Parmi les formes aglycones, la fraction neutre représente 77% des limonoïdes extraits, avec principalement la limonine, à 76%, suivie de la nomiline à 15%, la déacétylnomiline à 8% et l'obacunone à 1%. La fraction acide ne représente que 2% de ces limonoïdes, représentée par l'acide nomilinique à 86%, l'acide isolimonique à 8% et l'acide déacétyl-nomilinique à 5%. D'autres limonoïdes ont été retrouvés, mais à des concentrations très faibles, tels que l'acide isoobacunoïque, l'acide épiisoobacunoïque ou encore la déoxylimonine.

Les hétérosides de limonoïdes sont aussi présents en grande quantité dans les pépins, avec principalement la nomiline 17-O- -D-glucopyranoside, suivie de la limonine 17-O- -D-glucopyranoside, la déacétylnomiline 17-O- -D-glucopyranoside et l'obacunone 17-O- -D-glucopyranoside.

Les limonoïdes sont également retrouvés dans le jus, avec principalement la limonine et sa forme hétérosidique, ainsi que la nomiline et l'acide nomilinique.

Une autre étude (Ozaki *et al.*, 1991) avait démontré que les limonoïdes représentaient 3,09% du poids des pépins secs de *Citrus x paradisi* Macfad, avec 0,698% de formes hétérosides dans les pépins contre 2,39% de formes aglycones, ce qui donne un rapport aglycones/hétérosides de 3,4.

Selon une étude réalisée par Pichaiyongvongdee & Haruenkit réalisée en 2009, la limonine est présente en concentrations variables dans les différentes parties du pamplemousse *Citrus grandis* (L.) Osbeck. En analysant les concentrations de limonine par ordre décroissant, on obtient le classement suivant : pépins avec 1375,31 à 2615,30 mg/kg > albedo avec 133,58 à 352,72 mg/kg > flavedo avec 130,16 à 295,49 mg/kg > jus avec 10,07 à 29,62 mg/kg (Pichaiyongvongdee & Haruenkit, 2009).

On obtient le même classement pour *Citrus x paradisi* Macfad. dans l'étude de Drewnowski & Gomez-Carneros, avec des concentrations en limonine allant de 1188 à 1885 mg/kg pour les pépins, de 11,6 à 65 mg/kg pour l'albedo, de 6,1 à 42 mg/kg pour le flavedo et une concentration de 11,4 mg/L pour le jus.

Voici un tableau résumant les résultats obtenus dans les différentes études citées précédemment concernant la concentration en limonine dans les différentes parties de pomelo et de pamplemousse.

Concentrations en limonine.	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Pépins	1188 - 1885 mg/kg	1375,31 - 2615,30 mg/kg
Albédo	11,6 - 75 mg/kg	133,58 - 353,72 mg/kg
Flavédo	6,1 - 42 mg/kg	130,16 - 295,49 mg/kg
Jus	11,4 mg/L	10,07 - 29,62 mg/kg

Tableau 4 : Concentrations en limonine dans les différentes parties de pomelo et pamplemousse.

Une autre étude de 2009 réalisée par Pichaiyongvongdee & Haruenkit montre que le jus de pamplemousse *Citrus grandis* (L.) Osbeck contient entre 20,97 et 67,35 mg/L de limonoïdes selon les variétés étudiées, contre 190 mg/L pour le pomelo. Ces limonoïdes sont la limonine à des concentrations variant entre 10,07 et 29,62 mg/l, et la nomiline, à des concentrations variant entre 10,90 et 41,83 mg/L (Pichaiyongvongdee & Haruenkit, 2009). L'hétéroside de la limonine serait aussi présent, mais à des concentrations bien inférieures à celles du pomelo, étant comprises entre 7 et 71 mg/kg (Ohta & Hasegawa, 1995).

Le jus de *Citrus x paradisi* Macfad. a été analysé par Drewnowski & Gomez-Carneros en 2000, et cette étude indique qu'il contiendrait de la limonine à une concentration de 11,4 mg/L, de la nomiline à un taux variant de 0,1 à 1,6 mg/L, et la forme hétérosidique de la limonine à une concentration variant de 102 à 135 mg/L.

Ce tableau résume les concentrations en limonoïdes trouvées dans le jus de pomelo et de pamplemousse selon les précédentes études.

	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Limonoïdes totaux	113,5 - 190 mg/L	20,97 - 67,35 mg/L
Limonine	11,4 mg/L	10,07 - 29,62 mg/L
Nomiline	0,1 - 1,6 mg/L	10,90 - 41,83 mg/L
Forme hétérosidique de la limonine	102 - 135 mg/L	0 - 71 mg/kg

Tableau 5 : Concentrations en limonoïdes dans les jus de pomelo et de pamplemousse.

Enfin, dans une étude de Ohta & Hasegawa de 1995, il apparaît que les pépins secs de *Citrus grandis* (L.) Osbeck contiennent entre 551 et 6260 mg de limonine par kg, entre 111 et 3560 mg de nomiline par kg, entre 60 et 1450 mg d'obacunone par kg, entre 57 et 1264 mg de nomiline glucosique par kg, entre 0 et 632 mg d'acide nomilinique glucosique par kg et entre 31 et 345 mg d'obacunone glucosique par kg, ainsi que de la déacétylnomiline à l'état de traces. En comparaison aux autres espèces du genre *Citrus*, le pamplemousse possède de plus faibles concentrations en hétérosides de limonoïdes au sein de ses pépins (Ohta & Hasegawa, 1995).

Dans l'étude réalisée par Ozaki *et al.* en 1991 sur les pépins secs de *Citrus x paradisi* Macfad., on retrouve une concentration en limonine de 19060 mg/kg, une concentration en nomiline de 1840 mg/kg, une concentration en obacunone de 1860 mg/kg et une concentration en déacétylnomiline de 1100 mg/kg. Concernant les formes hétérosidiques, on obtient la répartition suivante : 2010 mg/kg de nomiline

glucosique, 890 mg/kg d'acide nomilinique glucosique, 860 mg/kg d'obacunone glucosique, 1480 mg/kg de limonine glucosique, 680 mg/kg de déacétylnomiline glucosique et 750 mg/kg d'acide déacétylnomilinique glucosique (Ozaki *et al.*, 1991).

Ce dernier tableau résume les concentrations en limonoïdes trouvées dans les pépins de pomelo et de pamplemousse selon les études de Ohta & Hasegawa et de Ozaki *et al.* (Ozaki *et al.*, 1991; Ohta & Hasegawa, 1995).

	Limonoïdes	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Formes aglycones	Limonine	19060 mg/kg	551 - 6160 mg/kg
	Nomiline	1840 mg/kg	111 - 3560 mg/kg
	Obacunone	1860 mg/kg	60 - 1450 mg/kg
	Déacétylnomiline	1100 mg/kg	traces
Formes hétérosidiques	Nomiline glucosique	2010 mg/kg	52 - 1264 mg/kg
	Acide nomilinique glucosique	890 mg/kg	0-632 mg/kg
	Obacunone glucosique	860 mg/kg	31 - 345 mg/kg
	Limonine glucosique	1480 mg/kg	x
	Déacétylnomiline glucosique	680 mg/kg	x
	Acide déacétylnomilinique glucosique	750 mg/kg	x

Tableau 6 : Concentrations en limonoïdes dans les pépins de pomelo et de pamplemousse.

6. 2. 3. Caroténoïdes

6. 2. 3. 1. Généralités sur les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des composés tétraterpéniques synthétisés par les plantes. Ce sont des pigments colorés en jaune ou orangé. Il faut savoir que le groupe des caroténoïdes comprend plus de 800 molécules, formées par l'enchaînement de huit unités isopréniques. Lorsque la molécule est un hydrocarbure, on parle de carotène, alors que lorsqu'elle est oxygénée, on parle de xanthophylles (Bruneton, 2016). Largement répandus dans la nature, ils s'accumulent dans les chloroplastes de tous les tissus photosynthétiques, sont présents dans les feuilles de presque tous les végétaux, et dans les fruits des *Citrus*.

Concernant la biosynthèse des carotènes, ils sont formés selon un processus analogue à celui conduisant au squalène.

Les principaux caroténoïdes retrouvés dans le pamplemousse et le pomelo sont le β -carotène et le lycopène (Khan & Mackinney, 1952).

Le β -carotène est dégradé au niveau de la muqueuse intestinale de l'homme en rétinol, puis en rétinol, aussi appelé vitamine A. La vitamine A est utile au fonctionnement de la rétine, elle agit sur la différenciation cellulaire au niveau de l'intestin, des bronches, et elle agit aussi sur l'oxydation (Tonelli & Gallouin, 2013).

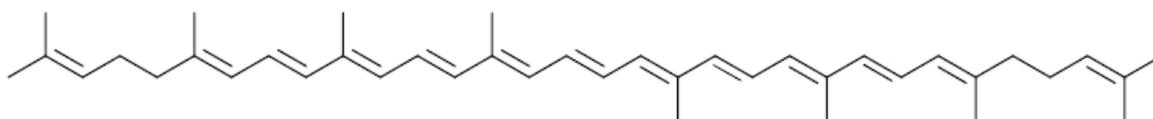


Figure 50 : Structure chimique du lycopène (Site internet n°9).

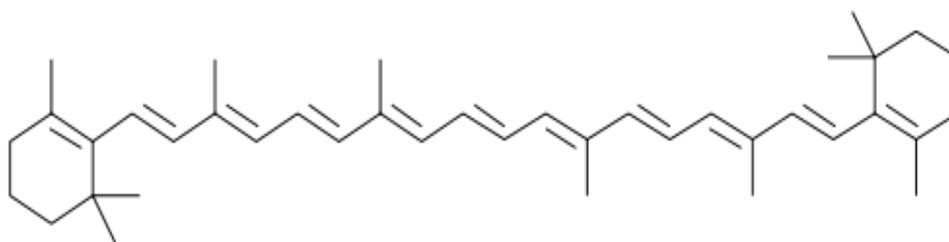


Figure 51 : Structure chimique du β -carotène (Site internet n°9).

6. 2. 3. 2. Caroténoïdes dans le pamplemousse et le pomelo

Selon une étude réalisée en 1987 par Fishman & Chikovani, la peau de pomelo contient entre 3,6 et 4,5 mg de caroténoïdes pour 100g de matière sèche, selon les variétés étudiées, alors que la peau de pamplemousse en contient 3,3 mg/100g, ce qui est en moyenne 3,5 fois moins élevé que pour les mandarines ou les oranges (Fishman & Chikovani, 1988).

Une étude réalisée en 2006 par Xu *et al.* a comparé les concentrations en différents caroténoïdes dans la peau de plusieurs variétés de *Citrus x paradisi* Macfad. et de *Citrus grandis* (L.) Osbeck. Il apparaît que les concentrations sont très variables en fonction de la variété étudiée, les taux de caroténoïdes totaux allant de 16,77 à 54,25 g/g chez le pamplemousse, et de 3,32 à 218,20 g/g chez le pomelo (Xu *et al.*, 2006).

Voici un tableau pour résumer les résultats de cette étude.

	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck
Phytoène	0,99 - 101,77 g/g	5,19 - 30,01 g/g
Phyto fluène	0,20 - 38,77 g/g	4,27 - 7,26 g/g
- carotène	0,05 - 10,72 g/g	0 - 1,03 g/g
Lycopène	0 - 42,32 g/g	0 - 0,98 g/g
- carotène	x	0,11 - 0,26 g/g
- carotène	0,01 - 13,97 g/g	0,54 - 0,77 g/g
Lutéine	0,25 - 1,20 g/g	4,39 - 7,45 g/g
- cryptoxanthine	0 - 0,45 g/g	0,19 - 1,07 g/g
Zéaxanthine	0,05 - 0,23 g/g	0,06 - 2,78 g/g
Lutéoxanthine	0,31 - 0,63 g/g	0 - 0,61 g/g
Caroténoïdes totaux	3,32 - 218,20 g/g	16,77 - 54,25 g/g
Carotènes	1,25 - 207,55 g/g	11,47 - 38,95 g/g
Xanthophylles	2,06 - 10,65 g/g	5,30 - 15,30 g/g

Tableau 7 : Concentrations en caroténoïdes dans la peau de pomelo et de pamplemousse.

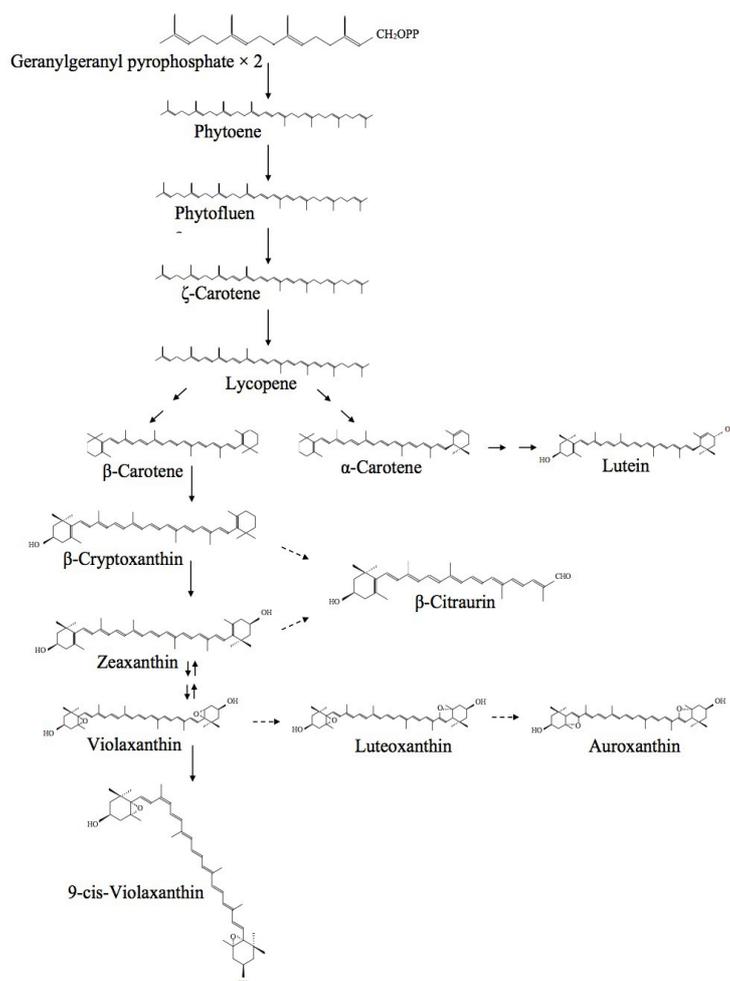


Figure 52 : Voie de synthèse des caroténoïdes présents chez les *Citrus* (Xu *et al.*, 2006).

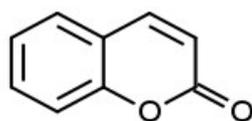
Pour ce qui est de la pulpe, que cela soit pour le pomelo ou le pamplemousse, la quantité de caroténoïdes est là aussi très variable selon la variété, et la couleur du fruit. En effet, un fruit dont la pulpe est rouge sera plus riche en caroténoïdes qu'un fruit dont la pulpe est de couleur pâle.

Par exemple, comme le montre l'étude de Tsai *et al.* en 2007, la concentration en caroténoïdes dans le jus de *Citrus grandis* (L.) Osbeck peut varier de 0,34 g/mL pour les variétés "blanches" à 1,73 g/mL pour les variétés "rouges" (Tsai *et al.*, 2007).

6. 2. 4. Coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques, avec plus d'un millier d'espèces décrites. Elles sont largement répandues dans le règne végétal, et les molécules les plus complexes sont retrouvées chez les Rutaceae.

Toutes les coumarines sont issues du métabolisme de la phénylalanine (Bruneton, 2016). On distingue les coumarines simples, des furanocoumarines, qui sont le résultat de la fusion entre une coumarine et un noyau furane.



Coumarine

Figure 53 : Noyau Coumarine
(Site internet n°9)

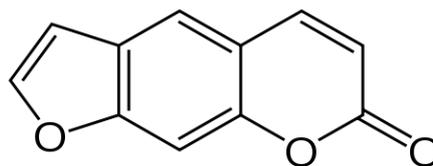


Figure 54 : Structure chimique des furanocoumarines.
(Site internet n°9)

Selon Jean Bruneton, l'intérêt des plantes à coumarines est limité. Certaines furanocoumarines sont photosensibilisantes et seraient donc utilisées dans le traitement du psoriasis (Bruneton, 2016). Le phénomène de phototoxicité lié aux furanocoumarines, élaborées par les plantes de la famille des Rutaceae, survient surtout lorsqu'il y a exposition au soleil après contact avec la plante (Botineau, 2010).

Dans le jus de *Citrus x paradisi* Macfad., on retrouve de nombreuses furanocoumarines, avec principalement la bergamottine, ainsi que la 6',7'-dihydroxybergamottine et l'auraptène (Tirillini, 2000).

Pour ce qui est de *Citrus maxima* (Burm.) Merr., on retrouve dans sa peau de l'imperatorine, de la meranzine et de l'hydrate de meranzine (Teng *et al.*, 2005).

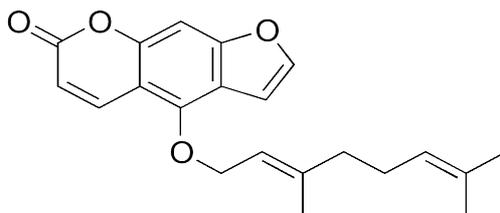


Figure 55 : Structure chimique de la bergamottine.

PARTIE II
L'EXTRAIT DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE

1. Complément alimentaire

1. 1. Définition du complément alimentaire

La définition du complément alimentaire est définie par la Directive 2002/46/CE du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, transposée en droit français par le décret n°2006-352 du 20 Mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, et dont la dernière version a été consolidée le 29 juillet 2016 (Site internet n°22).

On définit 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."

Les compléments alimentaires ne peuvent contenir que :

- Des "nutriments", à savoir des "vitamines" ou des "minéraux".
- Des "substances à but nutritionnel ou physiologique" : ce sont 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".
- Des "plantes et préparation de plantes" : on entend par là "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".
- D'autres "ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle".
- Des "additifs, arômes et auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine".

La liste des nutriments pouvant être utilisés dans la composition des compléments alimentaires est présentée dans les annexes I et II de la directive 2002/46/CE. Cette liste figure en annexe I de cette thèse.

1. 2. Réglementation des compléments alimentaires

1. 2. 1. Conditions de mise sur le marché

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires, et comme toute denrée alimentaire en France,

ils sont régis par le code de la consommation.

D'après l'article 15 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, le responsable de la première mise sur le marché d'un complément alimentaire informe la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) de la mise sur le marché du produit en lui transmettant un modèle de son étiquetage. Cette déclaration pourra être effectuée au moment même de la mise sur le marché.

Cet article ne concerne que les compléments alimentaires conformes aux dispositions nationales (Site internet n°22).

Dans le cas d'un complément alimentaire contenant une préparation de plante ou une substance à but nutritionnel ou physiologique ne figurant pas dans les arrêtés d'autorisation relatifs aux compléments alimentaires, et légalement fabriqué ou commercialisé dans un autre État Membre de la Communauté Européenne ou de l'Espace économique européen, il faut se référer à l'article 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Cette procédure repose sur le principe de libre circulation des marchandises. Ainsi, l'importateur ou le fabricant établi sur le territoire d'un État membre de la Communauté européenne doit aussi faire une déclaration à la DGCCRF. Cette déclaration devra être effectuée au moins deux mois avant la date pressentie de la première mise sur le marché (Site internet n°29).

La déclaration de mise sur le marché d'un complément alimentaire est faite à l'aide du formulaire CERFA n°15265*01, joint en annexe II de cette thèse.

Il faut tout de même noter que la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché fondée sur l'évaluation, par une instance d'expertise, d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser, comme c'est le cas pour les médicaments.

La DGCCRF examine la composition du complément alimentaire, et réalise des contrôles de qualité, mais seul le fabricant, est responsable de la conformité du complément alimentaire vis à vis des réglementations en vigueur, tant en matière de sécurité que de transparence vis à vis du consommateur (Site internet n°2).

1. 2. 2. Conditions de vente

La vente des compléments alimentaires se fait principalement en pharmacie, mais elle peut aussi se faire en parapharmacie, dans des magasins de diététiques ou encore en supermarché (Site internet n°2).

Quel que soit le lieu de vente des compléments alimentaires, le circuit de distribution doit permettre de garantir la traçabilité jusqu'au point de vente (Site internet n°29).

La TVA appliquée sur les compléments alimentaires, quel que soit le point de vente, s'élève à 5,5% d'après le bulletin officiel des finances publiques.

1. 2. 3. Règles d'étiquetage

D'après l'article 8 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite ne doivent pas leur attribuer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquer ces propriétés.

En effet, la présence de ces indications aurait pour conséquence de faire basculer le produit dans la définition juridique du médicament par présentation d'après l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique.

Ainsi, l'étiquetage des compléments alimentaires porte les indications suivantes :

- 1- Le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances.
- 2- La portion journalière de produit dont la consommation est recommandée.
- 3- Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée.
- 4- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié.
- 5- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants.

1. 2. 4. Cas particulier des compléments alimentaires à base de plantes

Les extraits de pépins de pamplemousse font partie de la catégorie des compléments alimentaires à base de plantes.

Les plantes et préparations à base de plantes font partie des ingrédients les plus représentés dans les compléments alimentaires. On ne peut cependant pas retrouver dans un complément alimentaire des plantes ou préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique (Site internet n°29).

L'arrêté du 24 juin 2014, publié dans le Journal Officiel de la République Française n°0163 du 17 juillet 2014, établit la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Ce arrêté prévoit la liste des plantes dont certaines parties pourront être employées pour élaborer des préparations de plantes, les conditions applicables aux compléments alimentaires contenant ces préparations de plantes, et les exigences auxquelles satisfont les responsables de la mise sur le marché de ces préparations de plantes et des compléments alimentaires en contenant.

Ainsi, on entend par :

- "Plantes", les plantes entières incluant les algues, les champignons et les lichens ;
- "Matière première végétale", la plante entière ou partie de plante, incluant les cultures de cellules, n'ayant pas encore subi de traitement spécifique et destinée à entrer dans la fabrication d'une préparation de plante ;
- "Préparation de plantes", les préparations obtenues à partir des matières premières végétales, notamment en les réduisant en poudre ou en les traitant par procédé d'extraction, de distillation, d'expression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation.

Le pamplemousse et le pomelo sont retrouvés dans cette liste :

NOM scientifique	FAMILLE	NOM vernaculaire	PARTIES utilisées	SUBSTANCES à surveiller
<i>Citrus maxima</i> (Burm.) Merr.	Rutaceae	Pamplemoussier	fruit, graine	
<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Rutaceae	Pamplemoussier, pomelo	fruit, graine (pépin), péricarpe (écorce ou zeste)	furocoumarines

Tableau 8 : Parties de pomelo et pamplemousse utilisées dans les préparations à base de plantes.

Les annexes II et III de cet arrêté fixent les informations à communiquer en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes et la sécurité des préparations de plantes. Ils sont à retrouver en annexe III de cette thèse.

1. 3. Nutrivigilance

Afin de surveiller ces produits, la loi HPST convia, en 2009, à "la mise en oeuvre 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". Ainsi fut mis en place en 2009 le dispositif national de nutrivigilance par l'ANSES.

L'objectif de ce dispositif de nutrivigilance est "d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires, d'aliments ou de boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique, de nouveaux aliments et nouveaux ingrédients et de produits destinés à l'alimentation de populations particulières." (Site internet n°2)

Les effets indésirables quels qu'ils soient doivent être déclarés par un professionnel de santé, qu'il soit pharmacien, médecin, diététicien... Si une personne souhaitait déclarer, à titre individuel, un effet indésirable, elle devrait prendre contact avec un professionnel de santé afin de remplir et transmettre la déclaration.

Le pharmacien d'officine trouve ici toute sa place pour exercer son rôle, aussi bien auprès du patient, car il est souvent le premier témoin de la survenue d'effets indésirables, qu'il pourra facilement aider dans sa démarche de déclaration et conseiller pour faire face à l'effet indésirable en lui-même, qu'auprès des autorités compétentes à qui il transmettra toutes les données nécessaires, ce qui permettra ainsi d'améliorer la sécurité liée à la prise de ces compléments alimentaires.

Un formulaire de déclaration en ligne est disponible sur Internet : <https://pro.anses.fr/nutrivigilance/> et facilite d'autant plus cette démarche de déclaration d'effets indésirables. Il est présenté en annexe 4 de cette thèse.

Toutes les déclarations sont ensuite analysées par la cellule de nutrivigilance de l'ANSES assistée par des experts médicaux, puis les conclusions de ces analyses sont remises aux ministères concernés pour appliquer des mesures appropriées, qui dépendront de la gravité des cas recensés (Site internet n°2).

2. Procédé de fabrication des EPP

Le mode de fabrication des extraits de pépins de pamplemousse est un secret bien gardé, et malgré de nombreuses demandes auprès des laboratoires fabriquant ou commercialisant les EPP, très peu d'informations ont pu être obtenues, la réponse revenant le plus souvent étant que le mode de fabrication de l'extrait de pépins de pamplemousse est confidentiel et protégé.

Toutefois, dans une étude réalisée par Reagor *et al.* en 2002, le procédé de fabrication du Citricidal®, qui est un extrait de pépins de pamplemousse fabriqué en Californie, est révélé.

Les différentes étapes de fabrication de l'EPP sont donc celles ci :

- Les pépins et la pulpe du pomelo sont séchés puis broyés en une fine poudre.
- La poudre est ensuite dissoute dans de l'eau purifiée, puis distillée pour supprimer fibres et pectines.
- La suspension distillée est séchée par pulvérisation à basse température pour former une poudre concentrée en bio flavonoïdes de pomelo.
- La poudre est ensuite dissoute dans de la glycérine végétale puis chauffée.
- Du chlorure d'ammonium et de l'acide ascorbique sont ajoutés, et cette préparation est chauffée sous pression. Les quantités de chlorure d'ammonium et de vitamine C ajoutées sont limitées par la réglementation des additifs alimentaires, aussi bien qualitativement que quantitativement. Il existe en effet un "Codex Alimentarius" qui définit les limites maximales d'utilisation pour les additifs alimentaires (Site internet n°15).
- Survient ensuite une conversion catalytique qui utilise des catalyseurs naturels, principalement l'acide chlorhydrique et des enzymes naturelles.
- Enfin, la suspension est refroidie, filtrée, puis traitée par la lumière ultraviolette.

Le produit final contient, selon cette étude, 15 à 19% de chlorure d'ammonium, 25 à 30 mg/g d'acide ascorbique, et aucun résidu d'acide chlorhydrique n'est présent (Reagor *et al.*, 2002).

On retrouve dans une autre étude réalisée en 2006, un mode de fabrication encore plus succinct : les pépins de pomelo ainsi que de petites quantités de pulpe sont extraits avec de la glycérine à une température avoisinant les 150°C, le tout combiné à des radiations UV ou une conversion catalytique utilisant des enzymes naturelles (Ganzera *et al.*, 2006).

Il est toutefois intéressant de noter que selon les extraits de pépins de pamplemousse commercialisés, on retrouve soit le *Citrus x paradisi* Macfad. comme espèce utilisée, soit le *Citrus grandis* (L.) Osbeck. Ensuite, certains extraits n'utilisent que les pépins comme matière première, alors que d'autres utilisent les pépins ainsi que la pulpe, ou encore les pépins, la pulpe et les membranes blanches du pamplemousse ou du pomelo. Dans ces différents cas, il semble logique que le procédé de fabrication diffère en fonction des espèces utilisées mais surtout, des matières premières utilisées.

De plus, aucun détail n'est donné concernant les procédés de fabrication, qui restent très succincts, quant aux quantités de produits utilisés, aux températures, aux temps nécessaires à chaque étape, à l'identification aussi bien quantitative que qualitative des produits intermédiaires.

Et pour finir, aucune autre source scientifique ne mentionne ni ne confirme ces procédés de fabrication.

Toutes ces données ne peuvent que limiter le crédit apporté à ces processus de fabrication, bien qu'ils soient

les seuls que l'on puisse trouver.

3. Composition chimique des EPP

Tout comme le procédé de fabrication des EPP, leur composition chimique finale exacte, aussi complexe soit-elle, est un secret bien gardé, les fabricants restant bien souvent évasifs sur le sujet, aussi bien d'un point de vue qualitatif que quantitatif. Sachant que le procédé de fabrication conditionne en grande partie la composition finale de l'EPP, cela ne semble pas étonnant que les deux soient gardés secrets.

Notons aussi qu'il existe plus d'une trentaine d'EPP différents sur le marché, et qu'ils sont souvent fabriqués par des laboratoires différents, ce qui laisse penser que la composition chimique peut être différente d'un EPP à l'autre. De plus, comme mentionné dans le chapitre précédent, tous les EPP n'utilisent pas les mêmes matières premières, certains utilisant les pépins de pomelo, d'autres les pépins de pamplemousse, et pour certains, les pépins ainsi que la pulpe, ou encore les pépins, la pulpe et les membranes blanches des agrumes. L'écorce de pamplemousse ou pomelo apparaît aussi, selon les EPP, dans la composition.

Enfin, nous savons que la composition chimique du fruit varie en quantité et en qualité selon la variété utilisée, les conditions climatiques, la qualité du sol, la maturité du fruit. Le fabricant doit donc s'assurer de choisir le fruit disposant des meilleures qualités afin de répondre aux exigences du marché et de fournir l'EPP le plus qualitatif possible.

Tous ces facteurs sont donc susceptibles de faire varier la composition chimique finale des EPP, et donc leur efficacité.

Mais nous reviendrons plus tard sur les différents EPP sur le marché, nous nous intéresserons dans ce chapitre à la composition chimique des EPP en général, sans entrer plus en détail dans les différences entre chaque spécialité.

Après avoir lu de nombreuses notices et étiquettes d'extraits de pépins de pamplemousses, il apparaît clairement, et de façon unanime, que les principaux constituants sont les bioflavonoïdes, la vitamine C, et que l'excipient utilisé est la glycérine.

3. 1. Composés actifs

Tous les articles scientifiques révélant la composition chimique des extraits de pépins de pamplemousse ne traitent que des extraits de *Citrus x paradisi* Macfad., aucun n'évoque les extraits de *Citrus maxima* (Burm.) Merr..

3. 1. 1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes apparaissent comme les principaux composés actifs des EPP, étant présents dans tous les

EPP commercialisés dont nous étudierons la composition en détail dans le dernier chapitre de cette thèse. Bien que mentionnés sur les étiquettes des différents EPP, on ne peut cependant pas connaître la composition qualitative en flavonoïdes, il faut bien souvent se contenter d'une mention "extrait glycéринé de pépins de pamplemousse, dont flavonoïdes x mg".

La quantité varie, selon les EPP, entre 400 et 5000 mg de flavonoïdes pour 100 g d'EPP.

Cependant, différentes études réalisées entre 2002 et 2014 ont permis d'analyser un peu plus en détail la composition de différents extraits de pépins de pamplemousse présents sur le marché.

Ainsi, une étude réalisée en 2002 par Reagor *et al.* sur l'extrait de pépins de pamplemousse Citricidal®, fabriqué et commercialisé par le laboratoire BioChem Research de Lakeport, en Californie, a permis de détailler la composition en citro flavonoïdes de cet extrait. Il a donc été démontré que les flavonoïdes présents dans le Citricidal® sont la quercétine, l'hespéridine, la néo-hespéridine, la naringine, l'apigénine, le rutoside, la poncirine et le kaempférol-glucoside (Reagor *et al.*, 2002).

En 2004, Laura Giamperi étudia un extrait de pépins de pamplemousse fourni par le laboratoire Polichimica SRL de Bologne, en Italie, et quantifia les différents flavonoïdes présents dans cet extrait. On y retrouve principalement la naringine à un taux de 4990 mg/kg, suivie de la néonaringine à 1040 mg/kg, l'hespéridine à 490 mg/kg, la quercétine à 100 mg/kg et enfin, la poncirine à 80 mg/kg (Giamperi *et al.*, 2004).

Zdenka Cvetnic et Sanda Vladimir-Knezevic ont quant à eux réalisé une étude sur un extrait de pépins de pamplemousse qu'ils ont fabriqué eux mêmes, et la présence des flavonoïdes est là aussi confirmée. Ainsi, dans cet extrait "fait maison", on retrouve de la naringine et de l'hespéridine (Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004).

En fin, la présence de flavonoïdes dans les EPP est confirmée par Semprini *et al.* en 2004, citant la naringine, l'hespéridine, la néohespéridine, la quercétine, l'apigénine, le rutinose, le kaempférol et le dihydrokaempférol (Semprini *et al.*, 2004), par Brorson Ø & Brorson S.-H. en 2007, citant la naringine et l'hespéridine (Brorson Ø & Brorson S.-H., 2007), par Saalu *et al.* en 2007, citant la naringine comme composant majeur des EPP (Saalu *et al.*, 2007), et par Kanmani P. & Rhim J.-W. en 2014, citant là encore la naringine comme composant majeur des EPP (Kanmani & Rhim, 2014).

3. 1. 2. Vitamine C

Tout comme les flavonoïdes, la vitamine C apparaît comme étant un des composés majeurs des différents extraits de pépins de pamplemousse. En effet, elle est mentionnée sur les étiquettes de presque tous les EPP sur le marché, et les laboratoires fournissent même sa teneur, atteignant le plus souvent 3 grammes pour 100 mL d'EPP. Cependant, bien qu'étant présente naturellement dans le pamplemousse, il est difficile de savoir si cet acide ascorbique présent dans les EPP est le fruit de la transformation des pépins ou s'il est ajouté dans un second temps par l'industriel.

Une étude réalisée en 1998 par Armando *et al.* confirme la présence de l'acide ascorbique dans les EPP : la composition d'un extrait de pépins de pamplemousse particulier, l'Immatol Plus®, fabriqué par le laboratoire Citrade Co au Venezuela, a été analysée en détail, et révèle la présence d'acides ascorbique et diascorbique à un taux de 4,92 grammes pour 100 grammes d'Immatol Plus® (Armando *et al.*, 1998).

Un autre extrait de pépins de pamplemousse fut analysé en détail en 2002 par Reagor *et al.*, le Citricidal®, fabriqué par le laboratoire BioChem Research en Californie, et il apparaît là aussi que la vitamine C est bien présente, représentant 21,7% de cet extrait (Reagor *et al.*, 2002).

Enfin, la vitamine C est mentionnée comme étant un des composés majeurs des extraits de pépins de pamplemousse dans trois autres articles scientifiques publiés entre 2007 et 2014 (Saalu *et al.*, 2007) (Lucera *et al.*, 2009) (Kanmani & Rhim, 2014).

3. 1. 3. Autres composés

D'après certaines études scientifiques, d'autres composés seraient présents dans les extraits de pépins de pamplemousse, tels que les limonoïdes, le tocophérol, ou l'acide citrique (Armando *et al.*, 1998) (Kanmani & Rhim, 2014).

Cependant, bien que ces composés soient naturellement présents dans les pépins et/ou la pulpe de pamplemousse ou pomelo, cela n'est pas suffisant pour justifier leur présence dans les EPP. De plus, ces composés n'apparaissent pas comme constituants de la plupart des EPP commercialisés, n'étant pas notés sur les étiquettes de ces différents EPP. Enfin, seules ces deux études mentionnent ces composés, ce qui n'apparaît pas comme suffisant pour justifier leur présence dans les EPP en général.

Néanmoins, quelques rares laboratoires évoquent aussi la présence de nombreux principes actifs, en plus des flavonoïdes et de la vitamine C. C'est ainsi que le laboratoire Biograpex mentionne le fait que son extrait de pépins de pamplemousse, le Grapex, comprend plus de 100 principes actifs différents, dont des coumarines, terpènes et protéines, en plus des bio flavonoïdes, et que c'est l'action synergique de tous ces principes actifs qui lui procure son effet (Site internet n°5).

3. 2. Excipients

3. 2. 1. Définition

Selon le Larousse, un excipient est "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".

Ce sont donc des substances qui vont avoir pour fonction de rendre le médicament plus attractif, plus facile à avaler, en influençant sur son goût, sa couleur ou son odeur, et qui vont tenir le rôle de véhicule du principe actif.

Un excipient n'a, par conséquent, pas de réelle fonction thérapeutique, et il n'est pas défini par une

composition chimique particulière, mais par ses propriétés physico-chimiques qui vont définir son utilisation. Il est important de noter qu'il existe une liste d'excipients à effet notoire, car bien que dénués d'activité thérapeutique, les excipients peuvent entraîner des intolérances individuelles, et doivent donc être soumis à certaines précautions d'emploi.

3. 2. 2. Glycérine

La glycérine, aussi connue sous le nom de glycérol ou propan-1,2,3-triol, est un alcool dont la formule chimique brute est $C_3H_8O_3$.

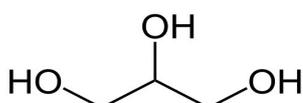


Figure 56 : Structure chimique de la glycérine (Site internet n°4).

Il s'agit d'un liquide visqueux, sirupeux, incolore et inodore, mais dont la saveur chaude et sucrée est facilement reconnaissable. La glycérine est soluble dans l'eau et l'alcool, et possède un fort caractère hygroscopique.

Grâce à son caractère sucré, elle apparaît comme excipient de choix pour masquer le goût désagréable de certaines préparations, jouant ainsi un rôle d'édulcorant.

Elle est utilisée comme excipient en tant qu'humectant, émoullient, et stabilisant des émulsions aqueuses (huile dans eau), dans les laits, les crèmes, les savons, les émulsions et les lotions, toutes ces formes galéniques étant destinées à être appliquées sur la peau.

La glycérine est aussi utilisée comme excipient pour les formes orales, mais dans ce cadre précis, on la retrouve dans la liste des excipients à effet notoire. En effet, si le seuil de glycérol dépasse ou est égal à 10 grammes, il doit être spécifié sur la notice du produit que la présence de glycérol peut entraîner des céphalées et des troubles digestifs à type de diarrhées.

Dans le cadre précis des extraits de pépins de pamplemousse, nous avons déjà vu que la glycérine intervient dans le processus de fabrication. Effectivement, la glycérine apparaît presque toujours dans la composition des EPP sur le marché. Quelques fois, il est spécifié qu'il s'agit de "glycérine végétale", ce qui signifie que cette glycérine est obtenue à partir d'huiles végétales, comme l'huile de noix de coco.

La glycérine est intéressante comme excipient ici, car son pouvoir sucrant permet de contrebalancer l'amertume des extraits de pépins de pamplemousse. En effet, ces EPP sont riches en flavonoïdes, et l'hespéridine, la néo-hespéridine et la naringine sont connues pour être très amères (Drewnowski & Gomez-Careros, 2000).

Enfin, grâce à son fort pouvoir solvant, la vitamine C et les flavonoïdes des EPP peuvent y être dissouts facilement.

3. 2. 3. Sirop d'agave

Selon les extraits de pépins de pamplemousse commercialisés, il apparaît parfois que la glycérine est remplacée par le sirop d'agave. Il est cependant difficile de savoir si le sirop d'agave est utilisé en lieu et place de la glycérine dans le processus de fabrication.

Le sirop d'agave est un édulcorant naturel, produit à partir de plusieurs espèces d'agave qui sont des plantes d'origine mexicaine. C'est un liquide sirupeux fluide, de couleur brun clair à foncé, composé principalement de fructose et de glucose.

Son fort pouvoir sucrant apparaît donc intéressant dans le cadre des EPP, car comme pour la glycérine, il permet de neutraliser l'amertume de la naringine, hespéridine et néo-hespéridine.

3. 2. 4. Eau

L'eau est l'excipient le plus utilisé en pharmacie.

Apparaissant dans la composition de presque tous les EPP sur le marché, on la retrouve clairement notée "eau purifiée" dans la liste des composés chimiques, ou on retrouve inscrit "extrait HYDROglycériné de pépins de pamplemousse", ce qui traduit bien la présence de l'eau.

L'eau est un puissant solvant, présente naturellement et en grande quantité dans la nature, mais qu'il est important de purifier avant son utilisation en pharmacie.

C'est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide, elle n'a donc pas pour fonction d'améliorer le goût des EPP comme peut le faire la glycérine ou le sirop d'agave, mais elle permet de diluer l'EPP et donc de faciliter son utilisation. Mais en diluant l'EPP, elle diminue aussi sa concentration, et donc son efficacité.

3. 3. Cas des conservateurs

Bien que l'extrait de pépins de pamplemousse se veuille être un remède naturel, certaines études scientifiques réalisées entre 1999 et 2007 révélèrent la présence de produits de synthèse dans la composition de certains EPP commercialisés, particulièrement celle de conservateurs tels que le chlorure de benzethonium, le chlorure de benzalkonium, le triclosan ou encore le méthyl-paraben (Von Woedtke *et al.*, 1999), (Takeoka *et al.*, 2001), (Takeoka *et al.*, 2005), (Ganzera *et al.*, 2006), (Avula *et al.*, 2007), (Brandin *et al.*, 2007).

Ces articles vont même jusqu'à évoquer le fait que l'activité de ces EPP ne serait dûe qu'à l'ajout de ces conservateurs, la fabrication "maison" d'un EPP ne contenant aucun conservateur ne donnant aucune activité notable. Par ailleurs, d'autres études scientifiques viennent contredire ces allégations, comme celle réalisée par Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. en 2004 qui démontre clairement l'activité antimicrobienne d'un EPP "fait maison" ne présentant aucun conservateur synthétique (Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004). Mais nous reviendrons plus en détail sur l'activité des EPP dans le prochain chapitre de cette thèse.

3. 3. 1. Chlorures d'ammonium

Le chlorure de benzethonium et le chlorure de benzalkonium sont tous les deux des chlorures d'ammonium, appartenant à la grande famille des ammoniums quaternaires.

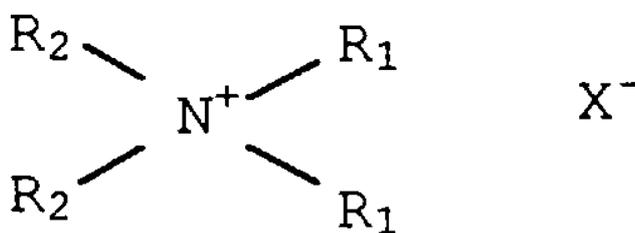


Figure 57 : Structure chimique d'un ammonium quaternaire (Site internet n°17).

Leur structure NR₄⁺X⁻, où R représente un groupement alkyle, et X⁻ un contre anion halogéné, leur confère des propriétés désinfectantes, tensioactives, adoucissantes et antimicrobiennes. Ils peuvent ainsi être utilisés comme conservateurs, mais aussi entrer dans la composition d'agents désinfectants, de détergents, d'adoucissants textiles ou encore de produits de soins capillaires.

S'agissant ici de chlorures d'ammoniums quaternaires, le contre anion X⁻ est un ion Chlore Cl⁻ (Rolet, 2012).

3. 3. 1. 1. Chlorure de benzethonium

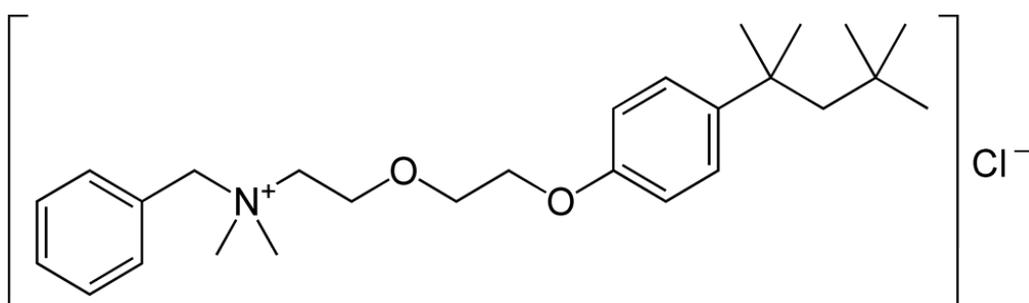


Figure 58 : Structure chimique du chlorure de benzethonium (Site internet n°9).

Bien qu'autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) américaine pour entrer dans la composition de certains antiseptiques, produits cosmétiques ou désinfectants de surface, le chlorure de benzéthonium ne rentre dans la composition d'aucune spécialité pharmaceutique présente sur le marché français.

Il n'est cependant absolument pas toléré en tant qu'additif alimentaire.

D'après la fiche internationale de sécurité lui correspondant, il est clairement spécifié que tout contact avec les muqueuses respiratoires, cutanées, oculaires ou digestives pourrait entraîner une toxicité non négligeable, cette substance étant fortement irritante pour les yeux, la peau et les voies respiratoires, et son ingestion

pouvant entraîner des diarrhées, nausées, vomissements, collapsus ou encore convulsions (PISSC, 1993). Il apparaît donc évident que le chlorure de benzethonium ne doit en rien faire partie de la composition de quelque EPP que ce soit, ni de celle de n'importe quel complément alimentaire.

Toutes les études mentionnées en préambule de ce chapitre, s'étant penchées sur le cas des conservateurs dans les EPP, affirmèrent pourtant la présence de chlorure de benzethonium dans les EPP.

En 1999, une étude réalisée par Von Woedtke T. *et al.* mis en évidence la présence de ce chlorure de benzethonium dans différents EPP commercialisés. En effet, ils testèrent six EPP, et sur ces 6, 5 d'entre eux contenaient du chlorure de benzethonium, avec des teneurs allant de 1,25% à 10% (Von Woedtke *et al.*, 1999).

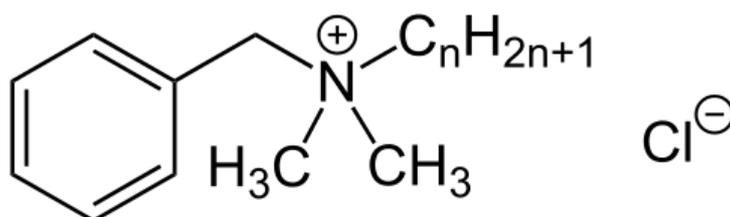
L'étude de Takeoka *et al.* en 2001 confirma la présence de chlorure de benzethonium dans le Nutribiotic®, un extrait de pépins de pamplemousse fabriqué en Californie, et précisa que les EPP sous forme de poudre contiennent plus de chlorure de benzethonium que les EPP liquides (Takeoka *et al.*, 2001).

En 2006, Ganzera M. *et al.* étudièrent 9 EPP différents, et 4 d'entre eux s'avérèrent contenir du chlorure de benzethonium, bien que rien ne soit spécifié sur les étiquettes ou notices des produits, à des concentrations variant entre 2,5 et 176,90 mg/mL, soit des teneurs variant entre 0,2 à 2,1% (Ganzera *et al.*, 2006).

Enfin, Avula B. *et al.* étudièrent aussi 9 EPP différents, commercialisés aux États-Unis, et 7 d'entre eux présentèrent du chlorure de benzéthonium à des teneurs variant entre 0,29 et 21,84% (Avula *et al.*, 2007).

3. 3. 1. 2. Chlorure de benzalkonium

Contrairement au chlorure de benzethonium, le chlorure de benzalkonium, aussi connu sous le nom de chlorure d'alkyldiméthylbenzylammonium, entre dans la composition d'un certain nombre de médicaments en France.



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

Figure 59 : Structure chimique du chlorure de benzalkonium (Site internet n°9).

En effet, il est utilisé depuis des années en tant qu'antiseptique/désinfectant, grâce à ses propriétés bactéricides à faibles concentrations sur un large spectre de bactéries Gram + et Gram -, mais aussi en tant que spermicide, entraînant la rupture de la membrane du spermatozoïde (Site internet n°32).

Il permet ainsi la prise en charge des plaies par voie cutanée, la prise en charge des rhinopharyngites par voie nasale, et la prise en charge de la contraception par voie vaginale.

On le retrouve donc dans :

- le Pharmatex® (spermicide).
- l'Humex 0,04%® (solution pour pulvérisation nasale).
- la Biseptine® ou le Mercryl®, qui sont des antiseptiques, où il est présent en association avec d'autres molécules.
- le Rhino flumucil® (solution pour pulvérisation nasale), en association avec d'autres molécules.

Le chlorure de benzalkonium est donc utilisé de façon courante par voie externe, et ne semble pas être un danger pour l'homme, aux doses thérapeutiques, dans ce cas.

Cependant, il est important de préciser qu'il s'agit d'une substance corrosive lorsqu'elle est concentrée, et que son ingestion est toxique, aussi bien pour de nombreuses espèces animales que pour l'homme, avec une possible issue fatale (Bonnard *et al.*, 2005).

Et pour finir, cette substance n'est pas non plus tolérée comme additif alimentaire.

Là encore, il semble évident qu'aucun EPP, ni aucun complément alimentaire, ne doit contenir de chlorure de benzalkonium.

Cependant, deux études, publiées en 2005 et 2006, démontrèrent la présence de chlorure de benzalkonium dans les EPP.

Tout d'abord, en 2005, Takeoka G. R. *et al.* affirmèrent la présence de ce composé dans différents EPP commercialisés, à des teneurs allant jusqu'à 22% (Takeoka *et al.*, 2005).

Ensuite, Ganzera M. *et al.* analysèrent 9 EPP différents et trouvèrent que 3 d'entre eux possédaient du chlorure de benzalkonium à de teneurs allant de 0,2 à 3,5% (Ganzera *et al.*, 2006).

3. 3. 1. 3. Origine naturelle des chlorures d'ammonium

Même si pour les auteurs ayant démontré la présence de chlorures d'ammonium dans les EPP, une origine naturelle semble impossible (Von Woedtke *et al.*, 1999), (Takeoka *et al.*, 2005), certains auteurs défendent la thèse stipulant que l'EPP est effectivement un complément alimentaire totalement naturel.

Ainsi, Lee Reagor affirme que les flavonoïdes se trouvant dans les pépins et la pulpe de pamplemousse sont instables chimiquement, et se convertissent par conséquent en substances plus stables appartenant à la classe des ammoniums quaternaires (Reagor *et al.*, 2002).

De même, Semprini *et al.* affirment que les bioflavonoïdes sont transformés en composés de la classe des ammoniums quaternaires durant la transformation des pépins et de la pulpe de pamplemousse en EPP (Semprini *et al.*, 2004).

Cependant, il est difficile d'accorder beaucoup de crédit à ces affirmations, étant donné qu'aucune information scientifique ne vient confirmer la dégradation naturelle des flavonoïdes en ammoniums quaternaires.

3. 3. 2. Triclosan

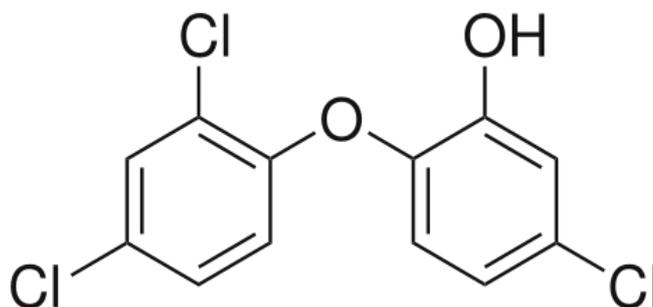


Figure 60 : Structure chimique du triclosan (Site internet n°9).

Le triclosan, aussi appelé 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol ou encore 2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenyl ether, est un composé phénolé utilisé comme agent de conservation et agent antimicrobien dans différents cosmétiques et produits de soins, mais aussi dans de nombreux produits de consommation courante tels que la literie, les sacs poubelles et les jouets d'enfants.

Il s'agit d'un produit classé comme agent biocide, c'est à dire qu'il possède de larges propriétés antifongiques et antibactériennes. Mais il est aussi considéré comme perturbateur endocrinien, et peut provoquer une irritation cutanée ou une sévère irritation des yeux en cas de contact.

Bien qu'autorisé à entrer dans la composition des produits cosmétiques, sa concentration ne peut pas dépasser 0,3% pour les dentifrices, savons, gels douches, déodorants ou produits de manucures, et 0,2% dans les solutions de bain de bouche.

Cependant, il n'est pas autorisé à être utilisé en tant qu'additif alimentaire, et il ne peut donc être utilisé comme conservateur dans les denrées alimentaires, les compléments alimentaires, et donc les EPP (INERIS, 2014).

Malgré tout, le triclosan apparaît dans la constitution des EPP selon quatre études parues entre 1999 et 2007 (Von Woedtke *et al.*, 1999), (Takeoka *et al.*, 2001), (Ganzera *et al.*, 2006) et (Avula *et al.*, 2007).

En effet, il est présent dans 3 EPP sur 6 testés dans l'étude de Von Woedtke T. *et al.* (Von Woedtke *et al.*, 1999).

Dans celle de Ganzera M. *et al.*, en 2006, il apparaît comme étant présent dans 4 EPP sur 9 EPP étudiés, à des taux allant de 0,2 à 2,1%.

Enfin, dans l'étude parue en 2007, il est démontré que le triclosan est présent à des taux variant entre 0,009% et 1,13%, avec trois échantillons positifs sur 9 testés.

Contrairement aux chlorures d'ammonium, où une hypothèse quant à leur origine avait été évoquée, il n'en existe aucune concernant le triclosan, qu'il ait été ajouté de façon volontaire ou qu'il soit le fruit d'une transformation métabolique naturelle au cours de la fabrication des EPP.

3. 3. 3. Méthyl-paraben

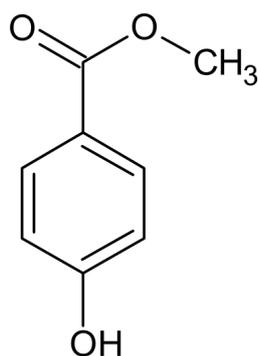


Figure 61 : Structure chimique du méthylparabène (Site internet n°9).

Le méthyl-paraben, aussi connu sous le nom de 4-hydroxybenzoate de méthyle ou encore parahydroxybenzoate de méthyle, est un conservateur de la famille des parabens.

Les parabens sont des conservateurs au sens strict du terme, c'est à dire qu'ils ont pour fonction de "prolonger la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes" selon la définition de la Communauté Européenne. Grâce à leur activité antibactérienne et antimycosique, ils sont utilisés comme antimicrobiens dans de nombreux aliments, cosmétiques ou produits pharmaceutiques (Corre *et al.*, 2009).

Il faut savoir que, bien qu'ils aient souvent une origine synthétique, les parabens existent aussi à l'état naturel dans certains aliments, tels que les produits de l'abeille ou certains fruits et légumes (fraise, cassis, pêche, carotte, etc...).

Selon le *Codex Alimentarius*, ce méthyl-paraben peut être employé dans de nombreuses catégories d'aliments, à des doses pouvant aller de 36 à 1500 mg/kg d'aliments, ce qui représente des teneurs variant de 0,0036 à 0,15%.

Bien que les parabens et leur toxicité semblent être un problème polémique à ce jour, du fait de leur possible action de perturbateurs endocriniens (Corre *et al.*, 2009), les parabens sont des composés bien tolérés par voie orale selon l'ANSM, et seul le risque allergisant est présent, les parabens étant classés comme "excipients à effet notoire" de par leur risque allergisant (Site internet n°3).

Ainsi, on peut admettre que la présence de méthyl-paraben dans les compléments alimentaires ne semble pas dénuée de sens, dans la limite des doses fixées par la réglementation.

3 études démontrèrent la présence de méthyl-paraben dans les EPP (Von Woedtke *et al.*, 1999), (Takeoka *et al.*, 2001) et (Ganzera *et al.*, 2006).

Ce sont Ganzera M. *et al.* qui l'ont quantifié, étant présent dans 3 EPP sur les 9 ayant été testés, à des teneurs variant entre 0,1 et 2%. On remarquera ici que la teneur de méthyl-paraben à 2% dépasse largement les doses autorisées par le *Codex Alimentarius* (Ganzera *et al.*, 2006).

Mais selon l'étude réalisée en 2007 par Avula *et al.*, aucun des 9 EPP testés ne présente de méthyl-paraben dans sa composition, bien que les autres conservateurs (chlorure de benzethonium et triclosan) soient présents.

Comme dans le cas du triclosan, aucune publication ne permet de connaître l'origine de la présence de méthyl-paraben.

3. 3. 4. Conclusion

La crédibilité des EPP peut être grandement controversée, ainsi que leur sécurité d'emploi, connaissant toutes ces données concernant les conservateurs et leur risque pour la santé.

C'est pourquoi les laboratoires commercialisant les différents EPP affichent différentes mentions sur leurs conditionnements, étiquettes ou notices, telles que "sans triclosan", "sans benzethonium", "sans conservateurs" ou encore "sans pesticides". Ces mentions sont très importantes, et sont les seuls gages d'absence de ces substances au sein des EPP. Il arrive tout de même qu'aucune mention ne soit présente.

De plus, il est utile de rappeler que les études scientifiques traitant de la présence de conservateurs dans les extraits de pépins de pamplemousse se basent sur des EPP commercialisés aux États-Unis, où la législation en vigueur n'est pas la même qu'en France concernant les additifs alimentaires. Ainsi, le chlorure de benzéthonium est un produit qui est admis dans la composition des compléments alimentaires aux États-unis, alors qu'il ne l'est pas en France (Meyer Wegener, 2002).

PARTIE III
PROPRIÉTÉS ET INDICATIONS
DES EXTRAITS DE PÉPINS PAMPLEMOUSSE

Les EPP sont, selon les laboratoires qui les commercialisent, des produits aux nombreuses propriétés. Parmi les allégations qui leur sont attribuées, l'activité antibactérienne est celle qui revient le plus souvent, les laboratoires n'hésitant pas à les qualifier "d'antibiotiques naturels". De plus, les EPP sont des agents "protégeant les cellules contre le stress oxydatif", qui "renforcent les défenses naturelles" et qui "contribuent au bon fonctionnement du système immunitaire".

1. Activité antimicrobienne

Les laboratoires commercialisant les différents EPP n'hésitent pas à vanter leurs mérites en tant qu'agents antimicrobiens, en énonçant le fait qu'ils possèdent une action à l'encontre d'environ 800 souches de bactéries et de virus, 100 souches de champignons et sur un très grand nombre de parasites unicellulaires (Site internet n°5; Site internet n°6).

Selon Allan Sachs, dans son livre intitulé "L'extrait de pépin de pamplemousse", l'EPP remplit les 10 critères que devrait avoir un "antibiotique idéal" (Sachs, 1997; Sharamon & Baginski, 2007) :

- Il possède un large spectre d'action, agissant sur de nombreuses souches de bactéries, mais aussi de virus, ainsi que sur différentes colonies de champignons et même sur un grand nombre de parasites unicellulaires.
- Il est puissant et efficace, c'est à dire qu'il agit à de faibles concentrations, et de façon rapide.
- Il est non toxique. Effectivement, il semblerait que pour s'intoxiquer gravement avec de l'extrait de pépins de pamplemousse, il faudrait ingérer 1,3L d'extrait, alors que les doses recommandées sont de quelques gouttes par jour.
- Il n'affaiblit pas le système immunitaire.
- Il ne détruit pas les bactéries utiles à l'organisme. Contrairement à un certain nombre d'antibiotiques "classiques" qui détruisent aussi bien les bactéries pathogènes que celles constituant la flore commensale de notre organisme, l'EPP épargne cette flore, évitant bon nombre de désagréments liés à la prise d'antibiotiques.
- Il est d'origine naturelle.
- Il est hypoallergénique. Les réactions allergiques suite à la prise d'antibiotiques classiques sont courantes. L'EPP apparaît être un remède très bien toléré, bien qu'il soit nécessaire de noter que 3 à 5% de la population est allergique aux agrumes, ce qui n'exclut donc pas une réaction sensible à l'extrait de pépins de pamplemousse.
- Il est biodégradable.
- Il est compatible avec d'autres remèdes naturels.
- Il est abordable, un traitement par EPP s'avérant souvent bien moins coûteux qu'un traitement antibiotique classique.

1. 1. Activité antibactérienne

1. 1. 1. Rappel sur les bactéries Gram + et Gram -

Dans le monde bactérien, il existe deux types de bactéries, à savoir les bactéries Gram positives et les bactéries Gram négatives, qui se différencient par la structure de leur paroi. En effet, les bactéries Gram + possèdent une paroi simple dont le principal composant est le peptidoglycane. Pour ce qui est des bactéries Gram -, la paroi est plus complexe, avec moins de peptidoglycane, mais la présence d'une membrane extérieure que les bactéries Gram + ne possèdent pas.

	Gram +	Gram -
Épaisseur	20-80 nm	10-15 nm
Aspect en microscopie électronique	Une couche épaisse	Deux couches séparées par un espace clair
Membrane externe	Non	Oui
Espace périplasmique	Non	Oui

Tableau 9 : Différences entre les parois des bactéries Gram + et Gram -.

Ces différences entre les parois des bactéries Gram + ou - sont importantes, car il s'avère que l'extrait de pépins de pamplemousse ne possède pas la même activité selon les types de bactéries.

1. 1. 2. Spectre d'activité des EPP

En 1990, une équipe de recherche menée par Ionescu G. étudia l'effet de l'extrait de pépins de pamplemousse à différentes concentrations sur 794 souches de bactéries. Il s'avéra que l'extrait choisi inhiba la croissance des bactéries Gram + de façon plus significative que celle des bactéries Gram -, et que les bactéries du genre *Pseudomonas* ne furent pas du tout sensibles à l'EPP. De plus, l'activité antibactérienne de l'EPP fut comparée à celle de 30 antibiotiques sur le marché, et il en ressort que lorsque l'EPP est à une concentration supérieure à 0,1%, son action est similaire à celle des antibiotiques. Il apparaît ainsi que les extraits de pépins de pamplemousse possèdent une activité plus intéressante sur les bactéries Gram + que sur les bactéries Gram - (Ionescu *et al.*, 1990). Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant.

Pourcentage d'inhibition de la croissance bactérienne.								
Concentration de l'EPP (%)	<i>Staph. aureus</i> sp. n = 249	<i>Streptococcus</i> sp. n = 86	<i>Enterococcus</i> sp. n = 232	<i>Enterobacter</i> sp. n = 77	<i>E. coli</i> sp. n = 86	<i>Klebsiella</i> sp. n = 22	<i>Pseudomonas</i> sp. n = 24	<i>Proteus</i> sp. n = 18
2	100	100	100	100	88	33	0	100
1	100	100	100	100	88	0	0	100
0,5	100	91	97	100	88	0	0	0
0,1	94	38	54	0	0	0	0	0
0,07	92	68	58	0	0	0	0	0
0,05	98	18	39	0	7	0	0	0
0,01	35	0	4	0	0	0	0	0
0,005	0	0	0	0	0	0	0	0
0,001	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 10 : Inhibition de la croissance bactérienne selon la concentration en EPP.
Les bactéries notées en violet sont Gram + et les bactéries notées en rose sont Gram -.

Cette étude démontra aussi que l'EPP utilisé à des concentrations efficaces ne provoque aucun changement significatif au niveau de la flore intestinale.

En 2002, Reagor L. *et al.* démontrèrent l'efficacité de l'EPP en tant qu'antibactérien. En effet, 67 souches de bactéries furent testées, et l'EPP s'avéra actif sur toutes les souches, avec des zones d'inhibition toujours supérieures à 15mm, même pour les bactéries du genre *Pseudomonas*, résistantes à l'EPP dans l'étude précédente. Et comme démontré précédemment, l'EPP montra une activité inhibitrice plus importante sur les bactéries Gram + que sur les bactéries Gram -, avec des zones d'inhibition variant entre 22 et 31 mm pour les bactéries Gram +, contre des zones d'inhibition variant entre 15 et 18 mm pour les bactéries Gram - (Reagor *et al.*, 2002).

D'autres études réalisées entre 2004 et 2013 étudièrent aussi l'effet antibactérien de l'EPP (Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004; Oyelami *et al.*, 2005; Bernatoniene *et al.*, 2013).

Dans leur étude, Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. réalisèrent un "EPP maison" et étudièrent son activité sur différentes bactéries Gram + et Gram -, ainsi que sur différentes souches de levures. Dans cette étude, l'EPP réalisé inhiba la croissance des bactéries Gram + testées, avec des zones d'inhibition variant de 10 à 16 mm alors que les bactéries Gram - ne furent pas sensibles du tout, aucune zone d'inhibition n'étant présente. Ils étudièrent ensuite la concentration minimale inhibitrice de l'EPP pour chaque germe, en utilisant l'EPP à des concentrations croissantes. Il s'avéra que dans ce cas, toutes les bactéries, qu'elles soient Gram + ou Gram -, furent sensibles. Le résultat de cette étude est résumé dans le tableau suivant.

Bactéries	Concentrations de l'extrait de pépins de pamplemousse (% , m/V)					CMI (% , m/V)
	1,03	2,06	4,13	8,25	16,5	
<i>Bacillus cereus</i>	+	+	+	±	-	8,25
<i>Bacillus subtilis</i>	+	+	+	±	-	8,25
<i>Sarcina flava</i>	+	+	+	±	-	8,25
<i>Sarcina lutea</i>	+	+	+	-	-	8,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (souche n°1)	+	+	+	-	-	8,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (souche n°2)	+	+	+	-	-	8,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+	+	-	-	8,25
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	+	-	-	-	4,13
<i>Streptococcus sp.</i>	+	+	-	-	-	4,13
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	-	-	-	4,13
<i>Escherichia coli</i> O:157 (souche n°1)	+	+	±	±	-	4,13
<i>Escherichia coli</i> O:128 (souche n°2)	+	+	±	-	-	4,13
<i>Shigella sonnei</i>	+	+	+	-	-	8,25
<i>Salmonella enteritidis</i>	+	-	-	-	-	2,06
<i>Yersinia enterocolitica</i> O:9	+	+	+	-	-	8,25
<i>Citrobacter freundii</i>	+	+	+	+	-	16,50
<i>Klebsiella oxytoca</i>	+	+	+	-	-	8,25
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+	+	-	16,50
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	-	16,50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	-	-	8,25

Tableau 11 : Activité antibactérienne de l'EPP en fonction de sa concentration.

+ : culture normale des bactéries = pas d'activité de l'EPP.

± : culture lente des bactéries = effet bactériostatique de l'EPP.

- : pas de culture des bactéries = effet bactéricide de l'EPP.

Les bactéries notées en violet sont Gram + et les bactéries notées en rose sont Gram -.

Un effet bactériostatique signifie qu'il y a inhibition de la croissance bactérienne, alors qu'un effet bactéricide signifie qu'il y a destruction des bactéries présentes dans le milieu étudié.

Dans cette étude, les CMI de l'EPP varient de 4,13 à 8,25% pour les bactéries Gram +, et de 2,06 à 16,50% pour les bactéries Gram -. Même si la souche la plus sensible est une souche Gram -, *Salmonella enteritidis*, il apparaît tout de même que ce sont les bactéries Gram + qui sont plus sensibles, de façon générale, à l'EPP.

L'effet de l'EPP est aussi étudié, à des concentrations croissantes, sur différentes souches de bactéries dans l'étude menée par Bernatoniene *et al.* en 2013. Les résultats de cette étude sont résumés dans le diagramme suivant.

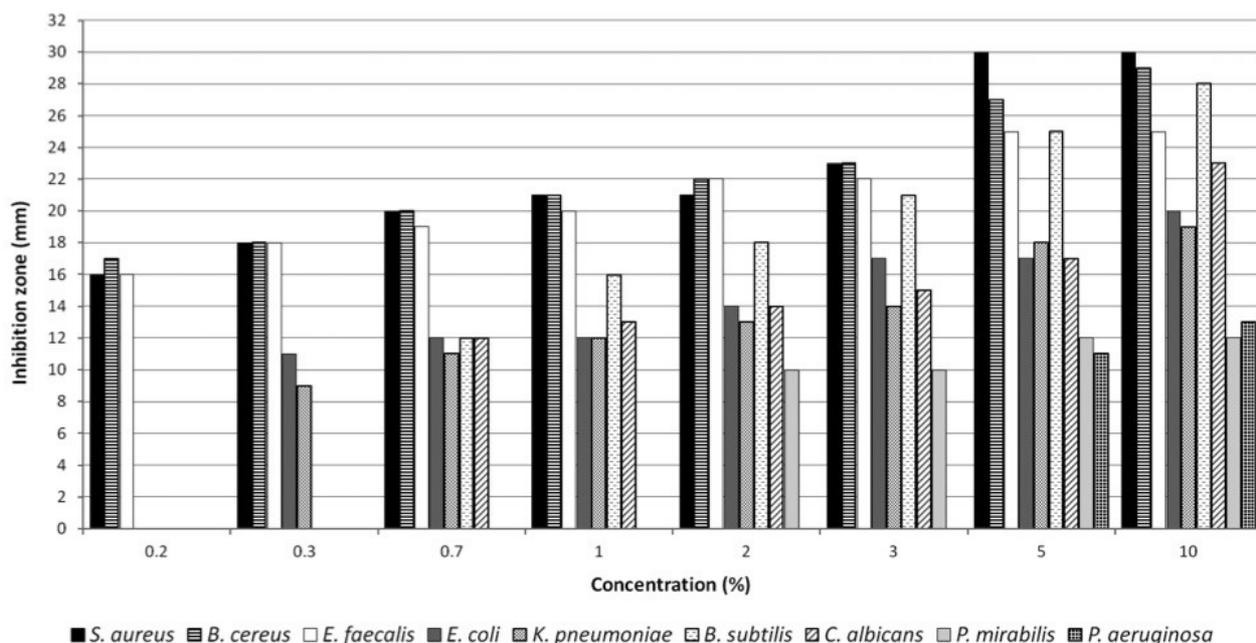


Figure 54 : Activité antibactérienne de l'EPP selon sa concentration (Bernatoniene *et al.* 2013).

Les bactéries apparaissant comme étant les plus sensibles à l'EPP sont *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Enterococcus faecalis*, qui sont toutes trois des bactéries Gram positives, leur croissance étant inhibée par les plus petites concentrations d'EPP (0,2%). On remarquera que lorsque les concentrations en EPP dépassent les 5%, la croissance de toutes les bactéries testées, ainsi que celle de *Candida albicans*, est inhibée, avec des zones d'inhibition comprises entre 24 et 30 mm pour les plus sensibles d'entre elles, qui sont toutes Gram positives (Bernatoniene *et al.*, 2013)

En conclusion, l'extrait de pépins de pamplemousse apparaît comme un bon agent antibactérien, avec une activité plus importante sur les bactéries Gram positives.

1. 1. 3. EPP et infections urinaires

En 2005, Oyelami O.A. et son équipe s'intéressèrent aux pépins de pamplemousse dans le cadre du traitement d'infections urinaires (Oyelami *et al.*, 2005). Ainsi, 4 patients atteints respectivement d'infections urinaires à *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.* et *Staphylococcus aureus* furent traités avec des pépins de pamplemousse.

Dans le premier cas, un patient présentant une infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* résistante aux antibiotiques traditionnels mâcha des pépins de pamplemousse frais pendant deux semaines, à une posologie mal définie, à savoir qu'il mâchait ses pépins aussi souvent qu'il lui était possible, tant que cela restait supportable. Bien que les symptômes aient diminué en intensité, le patient présentait toujours une bactériurie à l'issue du traitement. Cependant, il montra ensuite une bonne réponse aux traitements antibiotiques pour lesquels il exprimait une résistance avant le traitement par pépins de pamplemousse.

Dans les trois autres cas, les patients machèrent des pépins de pamplemousse à raison de 5 à 6 pépins secs toutes les 8 heures pendant deux semaines. Il s'avéra que les pépins de pamplemousse furent efficaces dans les trois cas, les symptômes ayant disparu après les deux semaines de traitement, et l'urine étant stérile.

Ces résultats tendent donc à prouver l'importance que peuvent avoir les extraits de pépins de pamplemousse dans le traitement des infections urinaires.

1. 1. 4. Mécanisme d'action des EPP sur les bactéries

Selon l'étude réalisée en 2002 par Reagor L. *et al.*, l'EPP semblerait létal pour les bactéries, car son pH se situe aux alentours de 5,5, et cette propriété acide pourrait être cruciale dans l'établissement d'un environnement prohibitif pour la vie bactérienne (Reagor *et al.*, 2002).

Mais cette hypothèse a été réfutée dans l'étude de Bernatoniene J. *et al.* en 2013, prouvant que l'effet antibactérien de l'EPP est indépendant du pH, le diamètre d'inhibition de différentes bactéries traitées par de l'EPP dans un environnement acide et neutre étant sensiblement identique (Bernatoniene *et al.*, 2013).

Un autre mécanisme d'action a été mis en évidence par Heggors J.P. *et al.* en 2002, et confirmé par Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. en 2004, qui consisterait en l'altération de la membrane cellulaire des bactéries par l'EPP, en inhibant l'activité enzymatique au niveau de la membrane, ce qui aurait pour conséquence la perte de la membrane cytoplasmique et donc la libération du contenu cellulaire après 15 minutes de contact entre l'EPP et la bactérie (Heggors *et al.*, 2002; Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004).

1. 2. Activité antifongique

Les champignons microscopiques peuvent être à l'origine d'infections dont la gravité est souvent conditionnée par l'état du système immunitaire du patient ainsi que de sa flore commensale, et dont la transmission peut s'effectuer par contact interhumain ou encore contact avec des animaux contaminés, aussi bien que par le sol.

Bien que ces infections soient connues des médecins, la guérison est souvent longue et obtenue grâce à des traitements qui sont pour la plupart fortement délétères pour le foie, comme par exemple la terbinafine.

C'est pourquoi l'intérêt de l'extrait de pépins de pamplemousse comme agent antifongique trouve ici tout son sens, car il est connu pour être non toxique pour l'homme, et pourrait donc représenter une alternative dans le traitement des infections fongiques.

1. 2. 1. Spectre d'activité des EPP sur les champignons

En 1990, parallèlement à son étude sur l'effet de l'EPP sur les bactéries, Ionescu G. s'intéressa aussi à l'effet de l'EPP sur différents champignons. Il étudia ainsi l'effet de concentrations croissantes d'EPP sur 93 souches de levures, dont *Candida sp.*, et moisissures, dont *Aspergillus sp.* et *Penicillium sp.*. Il apparut que l'EPP

était tout aussi efficace sur les champignons que sur les bactéries, et principalement sur les souches de *Candida* (Ionescu *et al.*, 1990).

Les résultats de cette étude sur les champignons sont résumés dans ce tableau.

Concentration en EPP (%)	Pourcentage d'inhibition de la croissance fongique.	
	Souches de levures (n=71)	Souches de moisissures (n=22)
2	100	100
1	100	100
0,5	100	100
0,1	4	0
0,07	0	0
0,05	0	0
0,01	0	0
0,005	0	0
0,001	0	0

Tableau 12 : Inhibition de la croissance fongique selon les concentrations en EPP.

De même, dans leur étude réalisée en 2004, en plus de s'intéresser aux bactéries sensibles à l'EPP, Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. s'intéressèrent aux levures. Ainsi, ils analysèrent l'effet de leur extrait de pépins de pamplemousse "maison" sur des souches de *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Saccharomyces cerevisiae* et de *Kluyveromyces fragilis*. Il s'avéra que toutes les souches étaient sensibles à l'EPP avec des zones d'inhibition allant de 9 à 13 mm. Les CMI de l'EPP pour ces souches varièrent entre 8,25 et 16,50 % (Cvetnic & Vladimir-Knezevic, 2004).

Enfin, l'étude réalisée en 2013 par Bernatoniene J. *et al.* démontra aussi l'action de l'EPP sur les champignons, mais seul *Candida albicans* fut testé. L'EPP fut efficace sur cette souche de *Candida* à partir d'une concentration à 0,7%, et donna un diamètre d'inhibition de 12 mm (Bernatoniene *et al.*, 2013).

1. 2. 2. *Candida albicans* : un champignon plus sensible que les autres à l'EPP

En 2003, une étude polonaise réalisée par Krajewska-Kulak E. *et al.* étudia l'efficacité antifongique de l'EPP sur différentes souches de champignons. Ils soumièrent 200 souches de *Candida albicans*, 7 souches de *Candida non albicans*, 12 souches de dermatophytes composées de *Trichophyton sp.* et *Epidermophyton floccosum*, et 20 souches de champignons de types moisissures, à l'action d'une solution hydroglycérinée de pépins de pamplemousse. Cette solution inhiba la croissance de tous ces champignons, mais avec des CMI très différentes selon les souches.

En effet, les CMI varièrent de 1,8 à 5,9 mg/L pour *Candida albicans*, de 18,2 à 36,6 mg/L pour les *Candida non albicans*, de 90 à 200 mg/L pour les dermatophytes et de 6,25 à 200 mg/L pour les champignons de type moisissure (Krajewska-Kulak *et al.*, 2003).

Cette étude permet donc de conclure que l'action de l'extrait de pépins de pamplemousse était plus importante

pour les souches de *Candida albicans* que les autres *Candida*, et qu'elle était bien moindre pour les dermatophytes et les moisissures.

1. 2. 3. Mécanisme d'action des EPP sur les champignons

Il semblerait que, comme pour les bactéries, l'extrait de pépins de pamplemousse exerce son action au niveau de la membrane des champignons, entraînant une rupture de leur membrane par désorganisation de leur bicouche lipidique (Xu *et al.*, 2008).

Une autre étude réalisée en 2012 supposa que la mort cellulaire des levures induites par l'EPP se rapprocherait du phénomène d'apoptose, liée à la présence de clivages au niveau de l'ADN des champignons avec condensation de la chromatine et fragmentations nucléaires. De plus, l'action de l'EPP sur les champignons entraînerait des altérations au niveau des mitochondries (Cao *et al.*, 2012).

Enfin, l'étude de Krajewska-Kulak E. *et al.* réalisée en 2003 révéla que l'EPP inhibait une partie de l'activité enzymatique des champignons, entraînant l'inhibition de leur croissance (Krajewska-Kulak *et al.*, 2003).

1. 3. Activité antivirale

Parmi les allégations attribuées à l'extrait de pépins de pamplemousse, son action sur les virus revient souvent, associée à son action antibactérienne : "agit sur plus de 800 souches de bactéries et de virus" (Site internet n°5; Site internet n°6).

D'après l'article rédigé en 2003 par Krajewska-Kulak E. *et al.*, le Citricidal ®, un EPP commercialisé aux États-unis, aurait subi des tests conduits par le Département d'Agriculture des États-Unis (USDA) dans les années 1980, aboutissant à la conclusion que cet EPP était efficace pour inhiber des souches virales chez les bovins et les chiens. De plus, il aurait été testé par l'Institut Pasteur de l'USDA et approuvé en tant qu'antiviral efficace sur le virus de l'Herpes et le virus influenza (Krajewska-Kulak *et al.*, 2003).

Mais c'est là la seule source scientifique attribuant aux extraits de pépins de pamplemousse une activité antivirale.

Cependant, les flavonoïdes sont des composés reconnus pour leur activité antivirale, principalement sur l'*Herpes Simplex Virus* (HSV) qui est le virus responsable de l'herpès, mais aussi de la varicelle et du zona, ainsi que sur le virus respiratoire syncytial, les poliovirus et le virus Sindbis.

Parmi les mécanismes d'action attribués aux flavonoïdes dans leur action antivirale, il semblerait qu'ils soient responsables d'une inhibition de la polymérase virale et d'une liaison à l'acide nucléique viral ou aux protéines de la capsid virale.

Enfin, le kaempférol serait responsable d'une inhibition de la réplication virale de l'HSV ainsi que du coronavirus humain et des rotavirus (Cushnie & Lamb, 2005).

Il est donc possible de conclure que, bien que l'activité antivirale des EPP n'ait pas été étudiée de façon approfondie, la présence de flavonoïdes leur accorde une activité à l'encontre de virus tels que l'HSV, le virus respiratoire syncytial ou encore le coronavirus humain.

1. 4. Activité antiparasitaire

En plus de l'activité antibactérienne, antifongique et antivirale que les laboratoires accordent aux extraits de pépins de pamplemousse, on retrouve son action sur "un grand nombre de parasites".

Dans son livre paru en 1997, Allan Sachs affirme que les EPP sont efficaces, à des concentrations relativement basses, sur les parasites suivants : *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*, des parasites connus pour être responsables de troubles intestinaux (Sachs, 1997).

En effet, d'après Sharamon S. & Baginski B.J., l'extrait de pépins de pamplemousse subit de nombreuses recherches et expérimentations auprès d'institutions renommées telles que l'Institut Pasteur en France, l'Institut für Mikrokologie en Allemagne ou encore le " US Department of Agriculture", et outre son action sur de nombreux virus, bactéries et champignons, comme mentionné dans les chapitres précédents, il s'avéra qu'il possédait aussi une activité sur certains parasites dont *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et *Trichomonas vaginalis* (Sharamon & Baginski, 2007).

1. 5. Applications liées à l'activité antimicrobienne des EPP

Nous avons ainsi vu que les EPP possèdent une activité antibactérienne, antivirale, antifongique, et même une activité antiparasitaire. Il en découle donc un nombre important d'indications auxquelles ils pourraient convenir.

Le laboratoire commercialisant le Citrobiotic ® propose par exemple un grand nombre d'indications sur la notice du produit. Il pourrait être utilisé de plusieurs manières :

- En soin interne : pour traiter les maux de bouche tels que les aphtes, les gingivites, la mauvaise haleine ou encore les maux de dents, en prévention et en traitement des rhumes, rhinites, pharyngites et sinusites, ou pour combattre les mycoses, protéger les muqueuses intestinales et participer à l'équilibre de la flore intestinale.
- En soin externe : pour traiter les petites coupures, les égratignures ou les brûlures légères de par son action antibactérienne, pour agir lors d'éruptions cutanées, de dermatites ou de piqûres d'insectes, ou encore pour traiter les mycoses de la peau et des ongles, l'eczéma, les irritations du cuir chevelu, les pellicules, les démangeaisons, l'acné et toutes autres impuretés de la peau.

De plus, il peut être utilisé en tant qu'agent conservateur pour protéger les denrées périssables des bactéries et moisissures, mais aussi dans les produits cosmétiques tels que les crèmes de beauté, pour y éviter la prolifération bactérienne et fongique sans avoir besoin d'utiliser des produits synthétiques, et exercer par la même occasion une action bénéfique sur la peau. Enfin, il peut être utilisé pour purifier l'eau (Sachs, 1997; Meyer-Wegener, 2002).

1. 5. 1. EPP et agriculture

Grâce à ses propriétés antibactériennes, l'extrait de pépins de pamplemousse apparaît comme étant utile dans

de nombreux domaines.

Comme le citent Heggors J.P. *et al.* dans leur article en 2002, l'EPP s'avère être un agent antibactérien efficace pour traiter des infections de toutes sortes, mais aussi pour décontaminer l'eau, traiter les diarrhées, les maux de gorge, la grippe, ou encore désinfecter les cathéters et autres instruments à l'hôpital (Heggors *et al.*, 2002).

1. 5. 1. 1. Applications de l'effet antibactérien des EPP

L'EPP apparaît comme étant largement utilisé dans le milieu agricole, de par son action efficace contre des bactéries telles que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella sp.* ou encore *Escherichia coli*, qui sont des bactéries fréquemment retrouvées dans les problèmes d'intoxications alimentaires.

Ainsi, il a pour fonction d'améliorer la conservation des aliments tels que les produits de la pêche (Cho *et al.*, 1990) ou les légumes tels que les concombres et les laitues (Xu *et al.*, 2007) et est même enregistré en tant qu'additif naturel dans le "Korea Food Additive Standards Codex".

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier cette fonction de conservateur de l'EPP.

L'étude réalisée par Jang S.-A. *et al.* en 2011 a révélé que l'emploi d'extrait de pépins de pamplemousse dans les films alimentaires utilisés pour emballer des fraises permettait de maintenir les fraises fraîches plus longtemps, de par son action antibactérienne inhibant la croissance de bactéries pathogènes pour les fraises telles que *Listeria monocytogenes* ou *Escherichia coli* (Jang *et al.*, 2011).

De même, l'extrait de pépins de pamplemousse permet de conserver plus longtemps les préparations à base de viande de volaille, en limitant l'oxydation et évitant une coloration de la viande (Lucera *et al.*, 2009).

Une autre étude réalisée en 2014 étudia l'effet de la présence d'EPP dans des films réalisés à base d'agar. Il s'avéra que là encore, la propriété antibactérienne de l'EPP permit de conserver les aliments plus longtemps en inhibant les principales bactéries pathogènes pour l'alimentation, à savoir *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* et *Bacillus cereus*. Mais la présence d'EPP eu aussi pour effet d'augmenter la protection du film face aux UV, ce qui le rend d'autant plus intéressant pour conserver les aliments (Kanmani & Rhim, 2014).

Enfin, une étude de 2014 montra que l'EPP permettait de limiter la croissance des bactéries fermentant l'alcool de riz, et ainsi de prolonger la durée de vie de l'alcool de riz frais en bouteille (Choi *et al.*, 2014).

On peut donc conclure que l'extrait de pépins de pamplemousse est un agent intéressant comme conservateur, utile pour désinfecter de nombreux aliments et préserver leurs caractères organoleptiques et visuels. De plus, il s'avère être intéressant de par son absence de toxicité et son côté écologique, contrairement à de nombreux pesticides chimiques.

1. 5. 1. 2. Applications de l'effet antifongique des EPP

De la même façon que l'activité antibactérienne de l'EPP lui confère une importance dans le milieu agricole, l'activité antifongique lui donne de l'importance comme agent conservateur, empêchant principalement la

prolifération de micromycètes sur les fruits et légumes (Xu *et al.*, 2007). En effet, il est souvent utilisé pour prévenir l'apparition de moisissures sur les produits agricoles, particulièrement en Amérique Centrale et en Amérique du Sud (Meyer-Wegener, 2002).

2. Activité sur le système immunitaire

En plus de l'activité antibactérienne des EPP, les laboratoires les commercialisant insistent sur leur activité sur le système immunitaire. On retrouve ainsi sur les notices des EPP des phrases telles que "maintien du système immunitaire grâce aux flavonoïdes et à la vitamine C" (Santé Verte, Site internet n°27), "soutient les défenses naturelles" (Olioseptil, Site internet n°24), "renforce les défenses naturelles" (Fructivia, Site internet n°14) ou encore "fortifie l'organisme et son système de défenses" (FortePharma, Site internet n°16).

2. 1. Rappels sur le système immunitaire

L'immunité est un système de défense qui correspond à la capacité de l'individu à résister aux maladies, principalement d'origine infectieuse. Cette immunité nécessite la reconnaissance et l'élimination, ou le confinement des organismes infectieux, qu'ils soient viraux, bactériens, fongiques ou parasitaires. Elle est soutenue par le système immunitaire.

Le système immunitaire représente un arsenal très diversifié de molécules et de cellules qui évoluent dans le sang et les tissus pour nous protéger contre les micro-organismes, les matières étrangères et toxiques, et les cellules malignes. (Burmester *et al.*, 2008; DeFranco *et al.*, 2009)

Les mécanismes immunitaires se répartissent en deux catégories :

- L'immunité innée ou naturelle.
- L'immunité acquise ou adaptative.

2. 1. 1. Immunité innée ou naturelle

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme. Elle est assurée par les barrières épithéliales et endothéliales, les macrophages ainsi que les cellules phagocytaires, les protéines du système du complément circulant dans le sang et les cellules NK.

C'est un système de défense non spécifique qui va reconnaître des structures moléculaires typiques communes à un grand nombre de pathogène, et qui va entrer rapidement en action, au bout de quelques heures en général, pour combattre les agressions de façon immédiate.

Les phagocytes ainsi que les protéines du système du complément sont les principaux acteurs de l'immunité innée : - les phagocytes vont reconnaître des motifs bactériens communs et ingérer les bactéries.

- les protéines du complément vont recouvrir les microorganismes et, soit déclencher une lyse de ceux ci, soit déclencher la libération d'enzymes lytiques par les cellules tueuses.

La communication entre les différentes cellules de l'immunité innée est assurée par des médiateurs chimiques : les cytokines (Burmester *et al.*, 2008; DeFranco *et al.*, 2009).

2. 1. 2. Immunité acquise ou adaptative

Contrairement à l'immunité innée, l'immunité acquise intervient de manière spécifique, par l'intermédiaire des lymphocytes T et B. Ces lymphocytes peuvent reconnaître un nombre presque illimité de cibles différentes, mais leur action est plus longue, et ils ne deviennent efficaces que deux à quatre jours après le premier contact avec l'agent infectieux. Cependant, il faut savoir qu'ils possèdent une "mémoire immunitaire" qui assurera une protection plus rapide lors d'une nouvelle exposition au même agent infectieux.

Les lymphocytes T vont agir sur les micro-organismes intracellulaires : ils vont tuer les cellules infectées par des virus, et stimuler d'autres cellules du système immunitaire, dont les phagocytes, pour qu'ils tuent les bactéries intracellulaires. On parle d'immunité à médiation cellulaire.

Les lymphocytes B vont agir sur les micro-organismes extracellulaires : ils ont pour fonction principale la sécrétion d'anticorps qui vont reconnaître les micro-organismes et les marquer pour la destruction. On parle d'immunité humorale.

Ici aussi, la communication entre les différentes cellules intervenant dans l'immunité acquise se fait par l'intermédiaire des cytokines.

En outre, il est important de noter que les lymphocytes ne peuvent distinguer les composants des agents infectieux de ceux des autres molécules quelconques. Ce sont donc les phagocytes de l'immunité innée qui vont cibler les micro-organismes infectieux pour permettre à l'immunité acquise de répondre à l'agression infectieuse (Burmester *et al.*, 2008; DeFranco *et al.*, 2009).

2. 2. Rôle des EPP sur le système immunitaire

Malheureusement, aucune publication scientifique ne relate de l'effet immunostimulant des extraits de pépins de pamplemousse, même s'il est largement évoqué dans la littérature : "l'extrait de pépins de pamplemousse intervient en tant que soutien du système immunitaire et protection contre la prolifération des infections chez des patients présentant une immunodéficience" (Sharamon S. & Baginski, 2007).

Cependant, sachant que ceux-ci sont composés principalement de vitamine C et de flavonoïdes, nous allons étudier l'effet de ces composants sur le système immunitaire.

2. 2. 1. Effet des flavonoïdes sur le système immunitaire

Le rôle des flavonoïdes par rapport au système immunitaire a été largement étudié, et il s'avère que ces composés possèdent des propriétés immunostimulantes intéressantes.

D'après l'étude réalisée en 2002 par Havsteen B.H., les flavonoïdes stimulent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques ainsi que des cellules NK, ils alertent et favorisent l'action des macrophages, ils stimulent les différentes étapes de la synthèse des anticorps via la production de cytokines et ils stimulent directement la synthèse de certaines cytokines (Havsteen, 2002).

Une autre étude réalisée en 2010 analysa plus particulièrement l'effet de la quercétine sur le système immunitaire, et celle-ci s'avéra être immunostimulante, son action étant principalement liée aux globules blancs et aux signaux intracellulaires mis en place dans le système immunitaire, et à la stimulation qu'elle peut avoir sur la synthèse de différentes cytokines (Chirumbolo, 2010).

2. 2. 2. Effet de la vitamine C sur le système immunitaire

Tout comme les flavonoïdes, la vitamine C tient un rôle important dans la stimulation de la réponse immunitaire.

En effet, une étude randomisée en double aveugle, réalisée en 1991, démontra que les patients supplémentés en vitamine C présentaient une augmentation significative du nombre de lymphocytes T ainsi qu'une stimulation de leur prolifération, contrairement au groupe placebo qui ne présentait aucun changement.

De plus, une analyse des lymphocytes révéla une importante concentration en vitamine C, et démontra que celle-ci était utilisée lors d'infections et de phénomènes de phagocytose de par la décroissance importante de sa concentration.

Ainsi, on admit le rôle primordial de la vitamine C dans le phénomène de réponse immunitaire (Penn *et al.*, 1991).

Une autre étude réalisée en 2011 confirma l'importance de la vitamine C dans la stimulation de la réponse immunitaire. Il apparut là aussi que les cellules immunitaires compétentes accumulaient la vitamine C, car nécessaire à leur activité. De plus, elle prouva l'existence d'une étroite relation entre la supplémentation en vitamine C et l'activité des cellules immunitaires, principalement lors des phénomènes de phagocytose et auprès des lymphocytes T.

Enfin, il s'avéra que la carence en vitamine C était à l'origine d'une faible résistance vis à vis de nombreux agents pathogènes, tandis qu'une supplémentation en vitamine C augmentait l'activité des anticorps et donc la résistance à l'infection (Ströhle *et al.*, 2011).

Il apparaît donc logique, lorsque l'on connaît la composition chimique des extraits de pépins de pamplemousse, de leur accorder une activité immunostimulante.

3. Activité antioxydante

L'activité antioxydante des extraits de pépins de pamplemousse est aussi mise en avant par les laboratoires les commercialisant. Selon eux, l'EPP "protègerait les cellules contre le stress oxydatif grâce à la vitamine C" ou encore "lutterait contre les radicaux libres" (Biotechnie-Cosmediet, Nutrisanté).

3. 1. Rappel sur les radicaux libres et le stress oxydant

3. 1. 1. Définitions

Les radicaux libres sont des espèces chimiques constituées par un atome, groupe d'atomes ou molécules, où au moins un électron libre occupe une orbitale externe.

Ils peuvent être des dérivés de l'oxygène, on les appellera ainsi ROS (Reactive Oxygen Species ou espèces réactives de l'oxygène) ou des dérivés de l'azote.

Les radicaux libres sont ainsi dotés d'une réactivité particulière dans le but d'apparier leur électron célibataire, pouvant réagir avec d'autres atomes ou molécules en tant qu'oxydant, en donnant leur électron, ou réducteur, en créant une liaison pour combler leur orbitale.

Les réactions qui donnent naissance à ces espèces chimiques sont appelées réactions radicalaires.

Les radicaux libres peuvent avoir diverses origines :

- Origine physiologique : synthèse lors de phénomènes de phagocytose, via la respiration mitochondriale.
- Origine physiopathologique : synthèse de radicaux libres due à un déficit enzymatique, une inflammation, une maladie mitochondriale.
- Origine physique ou chimique : synthèse suite à une irradiation, à la prise de certains médicaments ou au contact avec des polluants.
- Origine autre : synthèse due à différents stress tels qu'un stress thermique (hyperthermie), une hypoxie ou encore un stress mécanique.

Le stress oxydant est quant à lui observé lorsque la production des espèces oxygénées réactives dépasse les capacités de défense des tissus. Les espèces oxygénées pourront ainsi réagir avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques cellulaires, entraînant des altérations des composants cellulaires (Lemarchand, 2008; Puy, 2012).

3. 1. 2. Effets des radicaux libres sur l'organisme

Les radicaux libres peuvent avoir un rôle physiologique, participant à la croissance cellulaire et aux mécanismes de défenses, mais aussi ayant un rôle de second messenger par le biais de l'activation de certains facteurs de transcription (Lemarchand, 2008; Puy, 2012).

Ils sont aussi responsables de nombreux effets toxiques :

- Au niveau de l'ADN, entraînant une rupture du double brin d'ADN ou encore des mutations ponctuelles, ce qui a pour conséquence des anomalies transcriptionnelles ou même la mort cellulaire par nécrose ou apoptose.
- Au niveau des protéines, avec altération de leur structure ou oxydation des acides aminés les composant, fragmentation ou modification de leur conformation ou encore modification de leur charge électrique. Tous ces phénomènes induisent une modification de l'activité biologique des protéines et une augmentation de leur

dégradation.

- Au niveau des acides gras, et plus précisément des lipides membranaires, entraînant une rigidification membranaire qui aura pour conséquence une modification de leur perméabilité et de leur affinité pour les protéines.

3. 1. 3. Protection de l'organisme vis à vis des radicaux libres

L'organisme va se défendre face à ces radicaux libres selon trois axes.

Tout d'abord, la première ligne de défense va faire intervenir des molécules anti-oxydantes, qui vont servir de tampon immédiat, agissant comme des "pièges à radicaux", empêchant l'interaction entre les radicaux libres et d'autres entités chimiques. On retrouve ainsi le glutathion, qui protégera surtout les globules rouges, les vitamines A, C et E, ou encore la biliverdine.

La deuxième ligne de défense consiste en la transformation des radicaux libres en métabolites moins toxiques. Pour se faire, de nombreuses enzymes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase ou la glutathion peroxydase, régiront une cascade enzymatique ayant pour but de transformer l'anion superoxyde en eau.

La dernière ligne de défense consiste en la réparation des lésions induites par les radicaux libres. Selon les cellules atteintes, les mécanismes de réparation leur seront spécifiques. Ainsi, une atteinte de l'ADN entraînera une réparation des bases nucléotidiques, tandis qu'une atteinte de la membrane cellulaire entraînera une suppression des régions lésées (Lemarchand, 2008; Puy, 2012).

3. 1. 4. Pathologies liées aux radicaux libres

Les radicaux libres, et donc le stress oxydatif, semblent impliqués dans de nombreuses pathologies. Ils seraient ainsi responsables de maladies cardiovasculaires, telles que l'athérosclérose, par la peroxydation des lipides, ou l'hypertension artérielle; de maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer; de maladies respiratoires telles que l'asthme ou l'emphysème, mais aussi de cancers et d'ulcères gastriques.

3. 2. EPP comme antioxydants

Les flavonoïdes ainsi que la vitamine C présents dans les extraits de pépins de pamplemousse sont connus pour leurs propriétés antioxydantes. Il apparaît donc évident que leur association soit elle aussi responsable d'une activité antioxydante.

Ainsi, Bruno Tirillini affirme, dans son étude réalisée en 2000, que les extraits de pépins de pamplemousse

possèdent une activité antioxydante. De même, il étudie des extraits de peau de pomelos ainsi que leur jus, qui possèdent eux aussi une forte activité antioxydante, et il en ressort que la présence d'hespéridine et de naringine, ainsi que leurs formes aglycones, est principalement responsable de cet effet antioxydant (Tirillini, 2000).

Une autre étude réalisée en 2004 analysa le pouvoir antioxydant de l'extrait de pépins de pamplemousse dilué soit dans une base aqueuse, soit dans une base éthanolique. Trois tests différents furent réalisés, et les résultats furent unanimes, à savoir que l'EPP possédait effectivement une activité antioxydante importante, et que cette activité était supérieure lorsqu'on était en présence d'une solution aqueuse plutôt que d'une solution éthanolique (Giamperi *et al.*, 2004).

D'après Dembinski A. *et al.*, l'activité antioxydante de l'extrait de pépins de pamplemousse aurait une action protectrice à l'encontre d'une pancréatite induite par ischémie et reperfusion chez le rat, entraînant de nombreux mécanismes antioxydants dans le pancréas et améliorant sa circulation sanguine. De plus, l'EPP ayant été administré par voie intragastrique, il semblerait qu'il ait atteint le tissu pancréatique par l'intermédiaire de la circulation sanguine afin d'assurer la protection du pancréas (Dembinski *et al.*, 2004).

L'effet antioxydant de l'extrait de pépins de pamplemousse a aussi été étudié chez des rats présentant un ulcère gastrique en 2005. Il s'avéra que le pré-traitement par EPP chez des rats sur lesquels on provoqua un ulcère entraîna une diminution de la concentration de MDA, qui est un marqueur de peroxydation des lipides, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la SOD (superoxyde dismutase), qui est une enzyme de défense contre les radicaux libres, le tout comparativement aux rats non traités par l'EPP.

Cette étude permit donc de conclure que l'EPP possédait bel et bien une activité antioxydante, et qu'elle était, en partie, responsable d'une activité antiulcéreuse (Brzozowski *et al.*, 2005).

Enfin, la dernière étude qui traita du pouvoir antioxydant des EPP, en 2007, analysa l'effet d'un "EPP maison" lorsqu'il était administré en pré-traitement par rapport à l'épirubicine chez des rats. L'épirubicine est une molécule de la famille des anthracyclines, utilisée dans les protocoles de chimiothérapie, et qui est notamment responsable d'une toxicité testiculaire de par l'inhibition de la synthèse d'ADN et la formation de radicaux oxygénés responsables de dommages oxydatifs sur le tissu testiculaire qu'elle entraîne.

Ainsi, le pré-traitement par EPP permit de limiter les effets indésirables testiculaires causés normalement par l'épirubicine, et provoqua une diminution des concentrations de MDA, une diminution des spermatozoïdes anormaux et limita les modifications histologiques testiculaires en comparaison aux rats non pré-traités.

La conclusion de cette étude fut donc que l'activité antioxydante de l'EPP était responsable de la meilleure tolérance à l'épirubicine quant à la diminution des dommages au niveau testiculaire (Saalu, 2007).

PARTIE IV
EPP ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme nous le détaillerons plus tard dans ce chapitre, le jus de pamplemousse est connu pour être un puissant inhibiteur enzymatique des cytochromes P450, ce qui le rend responsable d'un nombre non négligeable d'interactions médicamenteuses.

De même, nous avons vu précédemment que les extraits de pépins de pamplemousse pouvaient être issus, en plus des pépins en tant que tel, de la pulpe de pomelo ou de pamplemousse. Ceci laisse donc à penser qu'ils pourraient être eux aussi incriminés dans des interactions d'ordre médicamenteux, bien que les laboratoires les commercialisant n'évoquent pas ce point.

Nous allons donc étudier ce phénomène en détail afin de comprendre s'il existe bel et bien une interaction entre cytochromes et EPP, de manière à rendre le conseil officinal associé à la prescription de ce produit encore plus fiable et précis.

1. Rappels pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est la discipline s'intéressant à l'action de l'organisme sur le médicament, qui permet de comprendre comment le corps absorbe, distribue, métabolise et excrète les médicaments.

1. 1. Devenir du médicament dans l'organisme

Il existe un nombre varié de voies d'administration du médicament. La principale reste la voie orale, lorsque le médicament est avalé, mais il peut dans certains cas être administré par voie cutanée, en appliquant le médicament de façon topique sur la peau, ou par voie parentérale, en administrant le médicament directement dans la circulation générale, le plus souvent via une injection. Le médicament peut ensuite exercer une action locale ou générale, via le passage dans la circulation sanguine.

Le médicament administré par voie orale évoluera selon quatre étapes : absorption, distribution, métabolisation et élimination (Page *et al.*, 1999; Lüllmann *et al.*, 2010).

1. 1. 1. Absorption

La phase d'absorption correspond à la période allant de l'ingestion du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale.

Une fois administré par voie orale, le médicament va empreinter le trajet du tube digestif. C'est ici que son absorption va avoir lieu, soit au niveau de la muqueuse gastrique, soit au niveau de la muqueuse intestinale, via des mécanismes de diffusion ou de transport. On peut citer, parmi les transporteurs influençant l'absorption des médicaments, la glycoprotéine P, qui tient un rôle non négligeable (Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

1. 1. 2. Distribution

Une fois absorbé, le médicament va pouvoir rejoindre la circulation sanguine. En effet, le sang va assurer le transport et la distribution du médicament jusqu'aux autres tissus. Il peut être transporté sous deux formes : une forme libre, il est donc dissout dans le plasma, ou une forme liée, il est ainsi fixé aux protéines plasmatiques. C'est la forme libre qui constitue la forme active de la molécule, la forme liée étant inactive et non diffusible. Notons que ces deux formes sont en équilibre l'une par rapport à l'autre, la liaison aux protéines plasmatiques étant réversible (Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

1. 1. 3. Métabolisation

La plupart des médicaments vont, avant d'être rejetés de l'organisme, subir une métabolisation. Cette métabolisation correspond à la transformation de la molécule initiale, que l'on nomme substrat, en une ou plusieurs molécules autres, que l'on nommera métabolites.

Tous les médicaments ne passent pas forcément par cette étape, et seront donc éliminés sous forme "intacte".

Les réactions métaboliques sont de deux types :

- Les réactions de type I, correspondant à des réactions d'oxydation, de réduction, ou encore d'hydrolyse : c'est la phase 1.
- Les réactions de type II, qui correspondent à des réactions de conjugaison ou des réactions de synthèse : c'est la phase 2.

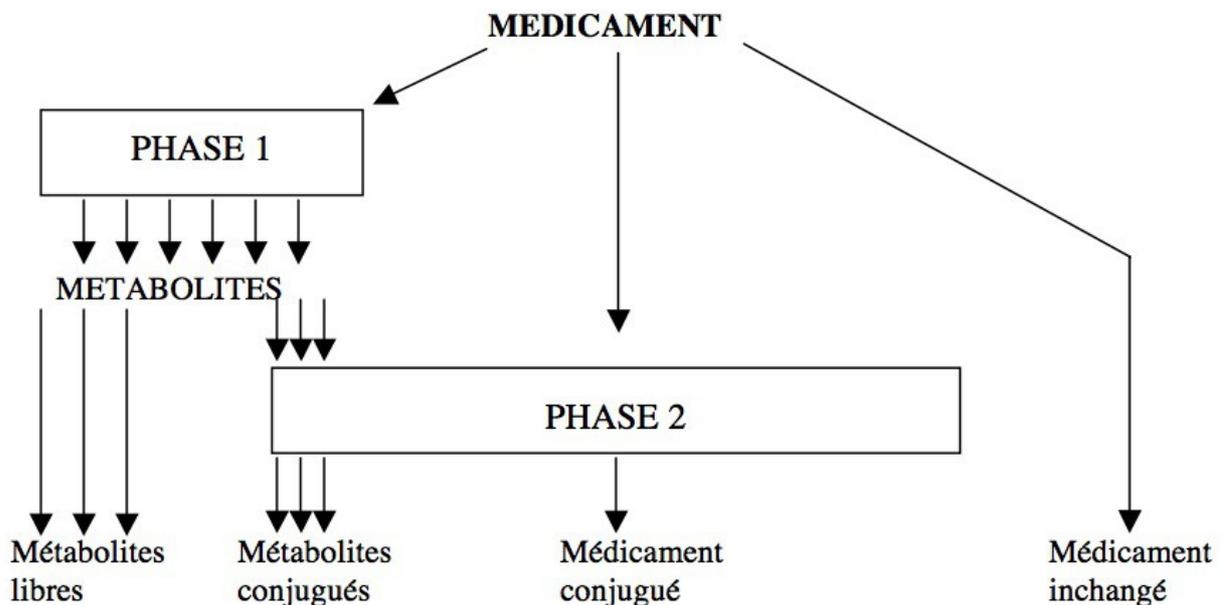


Figure 63 : Les différentes étapes de transformation du médicament (Dangoumau *et al.*, 2006).

La métabolisation du médicament peut avoir deux conséquences : soit le métabolite formé est plus actif que la molécule initiale, on parle ainsi de métabolisation activatrice, soit il est au contraire moins actif, on parle donc de métabolisation inactivatrice.

L'essentiel du métabolisme du médicament a lieu au niveau hépatique et intestinal, sous le contrôle de nombreux systèmes enzymatiques, dont principalement les cytochromes P450 (Page *et al.*, 1999; Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

1. 1. 4. Élimination

Le sort final du médicament est d'être éliminé de l'organisme. L'élimination se fera aussi bien pour sa forme initiale que pour les différents métabolites ayant pu être formés au cours de son évolution.

Il existe différentes voies d'élimination, déterminées par les caractéristiques physico-chimiques des médicaments et métabolites :

- Élimination rénale, via les urines.
- Élimination gastro-intestinale, via les fèces.
- Élimination hépatique, via la bile.
- Élimination pulmonaire, via l'air exhalé.
- Élimination par les glandes mammaires, via le lait.

Les excrétions des médicaments par les urines ou bien les fèces représentent les principales voies d'élimination des médicaments (Page *et al.*, 1999; Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

1. 2. Cytochromes P450

Comme mentionné précédemment, le métabolisme des médicaments est sous le contrôle de systèmes enzymatiques, dont les enzymes de la famille des cytochromes P450.

Ainsi, les cytochromes P450, ou CYP450, constituent une "super-famille" d'enzymes hémoprotéiques catalysant le métabolisme oxydatif de nombreux médicaments. La majorité des cytochromes sont contenus dans le foie et la paroi intestinale, expliquant le fait que l'essentiel du métabolisme des médicaments se situe dans ces organes.

Il existe dans l'organisme plusieurs centaines d'isoformes, ou iso-enzymes, du cytochrome P450, qui correspondent à des variantes de ce cytochrome. Une nomenclature qui leur est propre a été établie afin de faciliter la compréhension de leurs interactions :

- Les lettres CYP indiquent l'origine humaine de l'isoforme.
- Un chiffre à la suite de CYP désigne la famille de l'isoforme.
- Une autre lettre majuscule désigne la sous-famille.
- En fin, un autre chiffre désigne un produit d'un gène individuel dans la sous-famille (CYP 1A2 : le 2 signifie qu'il est produit par le second gène attribué à la sous-famille A).

On peut donc dénombrer dans l'organisme de nombreuses isoformes du cytochrome P450, parmi lesquelles le CYP 3A4 est considéré comme l'isoforme principale. Bien qu'il existe une trentaine d'iso-enzymes

différentes, seules 5 d'entre elles sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments : les CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Bien entendu, l'expression de ces enzymes étant sous contrôle génétique, des variabilités interindividuelles peuvent exister. De plus, le fonctionnement de ces cytochromes peut être modifié par un certain nombre de médicaments (Page *et al.*, 1999; Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010; Vital Duand & Le Jeune, 2016).

1. 3. Cas de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P (Pgp) est une protéine contenue dans de nombreuses cellules de notre organisme, principalement dans les cellules endothéliales intestinales, dans les hépatocytes, dans les cellules tubulaires rénales, dans certaines cellules du placenta ou encore dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux.

Cette protéine fait office de transporteur, c'est à dire qu'elle va faire traverser la membrane cytoplasmique à une molécule présente à l'intérieur de la cellule pour qu'elle passe à l'extérieur.

Elle va avoir un rôle physiologique de protection à l'encontre de xénobiotiques, dont font partie les médicaments, en leur interdisant l'accès à l'organe dont elle se trouve à la surface ou en les rejetant hors de cet organe. Ainsi, au niveau intestinal, elle va rejeter la molécule vers la lumière, limiter son passage à travers la barrière intestinale, entraînant une diminution de son absorption. De même, au niveau des tubules rénaux, la glycoprotéine P va rejeter les molécules dans la lumière du tubule, entraînant une augmentation de leur élimination (Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

Le fonctionnement de la glycoprotéine P est dépendant de l'ATP, c'est à dire qu'une molécule d'ATP est indispensable pour que le système de transport de la glycoprotéine P fonctionne. Elle fait partie de la superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) (Aegerter & Von Gunten, 2011).

Comme dans le cas des cytochromes, l'expression de cette glycoprotéine P est sous contrôle génétique, si bien que des différences peuvent être observées pour une même substance chez des individus différents (Dangoumau *et al.*, 2006; Lüllmann *et al.*, 2010).

Il faut savoir que cette Pgp a été l'un des premiers transporteurs mis en évidence dans les phénomènes de résistance multidrogue des cellules cancéreuses. En effet, elle peut être surexprimée à la surface de certaines cellules tumorales, afin de les protéger vis à vis de "l'agression extérieure" que représente la chimiothérapie, ce qui a pour conséquence d'expulser le médicament à l'extérieur de la cellule tumorale cible, rendant de ce fait le traitement moins efficace.

C'est pourquoi il est nécessaire d'être vigilant quant aux interactions médicamenteuses pouvant être entraînées par des médicaments augmentant ou diminuant son efficacité (Dangoumau *et al.*, 2006; Aegerter & Von Gunten, 2011).

1. 4. Inhibition enzymatique et interactions médicamenteuses

1. 4. 1. Définitions

Au sens strict du terme, on entend par interaction l'effet de l'administration simultanée de plusieurs substances (Dangoumau *et al.*, 2006).

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque deux médicaments sont administrés et que cela entraîne une modification de l'action pharmacologique, c'est à dire une modification de leurs effets thérapeutiques ou indésirables. Cette interaction se traduit donc par une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du ou des médicaments, pouvant aller jusqu'à des effets cliniquement observables, et qui dans des conditions extrêmes entraîneront une contre-indication d'association (Levêque *et al.*, 2010).

Il existe deux types d'interactions médicamenteuses (Dorosz, 1995; Levêque *et al.*, 2010; Mautrait & Raoult, 2011) :

- Les interactions de type pharmacodynamique : elles résultent de l'action du médicament sur l'organisme. Ces interactions siègent au niveau des récepteurs du médicament, structures cellulaires ayant la propriété de reconnaître de façon spécifique un médicament, et dont la liaison avec ce médicament est responsable de l'effet thérapeutique attendu. Ainsi, l'activité du médicament est modifiée par un autre médicament qui va soit activer le récepteur, c'est un agoniste, soit bloquer le récepteur, c'est un antagoniste.

- Les interactions de type pharmacocinétique : elles résultent du sort du médicament dans l'organisme. Dans ce cas, l'activité du médicament va être modifiée par un autre médicament qui va influencer sur sa cinétique, au niveau de son absorption, distribution, métabolisation ou élimination.

1. 4. 2. Inhibition des cytochromes P 450

L'inhibition d'un cytochrome P 450 va entraîner une diminution de son activité, que ça soit pour un ou pour plusieurs isoformes des CYP.

1. 4. 2. 1. Mécanismes de l'inhibition enzymatique

Il existe deux types d'inhibition enzymatiques : l'inhibition réversible et l'inhibition irréversible.

Dans le premier cas, l'inhibiteur va se fixer de façon réversible au cytochrome qu'il inhibe, ce qui crée un équilibre entre le complexe "inhibiteur-CYP" et "substrat-CYP" selon les concentrations de chacun, et l'affinité de l'inhibiteur et du substrat pour le cytochrome. L'inhibition sera d'autant plus longue que la cinétique d'élimination de l'inhibiteur sera longue. Enfin, plus les concentrations de l'inhibiteur diminuent, plus le cytochrome est libre d'engager de nouvelles liaisons avec le substrat. Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs réversibles (Levêque *et al.*, 2010).

Dans le second cas, l'inhibiteur va venir se fixer de façon covalente au CYP, et donc de manière irréversible. Bien souvent, cet inhibiteur se trouve être un des métabolites d'un médicament. L'inhibition va donc être bien plus longue qu'en cas d'inhibition réversible, car le CYP inactivé devra être remplacé par une enzyme nouvellement synthétisée. On trouve parmi les inhibiteurs irréversibles l'érythromycine ou le diltiazem par exemple (Levêque *et al.*, 2010).

1. 4. 2. 2. Conséquences de l'inhibition enzymatique

Une inhibition enzymatique a pour conséquence de diminuer la dégradation des médicaments métabolisés par les enzymes inhibées, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration dans le sang, et une possible potentialisation de leurs effets (Doros, 1995).

Ainsi, l'inhibition d'un ou plusieurs isoformes des CYP entraînera une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette voie, tandis que la concentration de leurs métabolites se verra diminuer. Cette inhibition peut avoir deux conséquences :

- Soit le médicament métabolisé représente la forme active, auquel cas l'augmentation de sa concentration plasmatique entraînera une augmentation de son activité, et possiblement de ses effets indésirables.
- Soit ce sont les métabolites du médicament qui représentent la forme active, auquel cas l'inhibition des CYP en cause entraînera une diminution de son activité (Levêque *et al.*, 2010).

1. 4. 3. Inhibition de la glycoprotéine P

La fonction de transporteur de la glycoprotéine P va être diminuée par son inhibition, ce qui se traduit par une augmentation de l'absorption des médicaments, que cela soit au niveau hépatique ou intestinal, entraînant une augmentation de leur concentration plasmatique.

L'inhibition de cette glycoprotéine P se fait selon un mécanisme compétitif, que cela soit un niveau du site de liaison du substrat ou au niveau du site de fixation de l'ATP, ou selon un mécanisme de blocage de l'hydrolyse de l'ATP (Levêque *et al.*, 2010).

2. Jus de pamplemousse : un inhibiteur enzymatique reconnu

L'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse est un phénomène connu et très documenté (Tirillini, 2000; Mautrait & Raoult, 2011; Vital Durand & Le Jeune, 2016). Il faut cependant noter que lorsqu'on parle de jus de pamplemousse, on parle finalement de jus de pomelo, étant donné que c'est bien du jus de *Citrus x paradisi* Macfad. dont il s'agit dans la plupart des études. Une seule étude réalisée en 2000 mentionne le fait que cette inhibition peut aussi avoir lieu avec le jus du véritable pamplemousse (Guo *et al.*, 2000).

Ainsi, ce "jus de pamplemousse" est qualifié de puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (Bailey *et al.*, 1998; Fuhr, 1998; Tirillini, 2000 ;Kane & Lipsky, 2000; Saeed Arayne *et al.*, 2005; Uesawa *et al.*, 2011; Velez, 2011; Vital Durand & Le Jeune, 2016).

De plus, il est aussi considéré comme inhibiteur du CYP 1A2 et de la glycoprotéine P (Kane & Lipsky, 2000;

Vital Durand & Le Jeune, 2016).

Il faut savoir qu'à l'origine, l'interaction entre le jus de pamplemousse et le CYP 3A4 fut une découverte fortuite. En effet, une étude réalisée en 1989 par Bailey *et al.* avait pour but de tester l'interaction entre l'éthanol et la féléodipine. Le jus de pamplemousse ne fut utilisé que pour masquer le goût de l'éthanol, étant le seul jus que les auteurs possédaient au moment de l'étude. Il s'avéra que les résultats de cette étude furent surprenants :

- Les auteurs observèrent une augmentation de la fréquence des hypotensions orthostatiques et une diminution de la tension artérielle chez les patients traités par féléodipine + alcool (+jus de pamplemousse) par rapport à ceux traités par féléodipine seule. La féléodipine étant classée comme anti-angoreux et anti-hypertenseur, ces effets semblaient être le résultat d'une augmentation de l'activité de la féléodipine.

- Les informations pharmacocinétiques tirées de cette étude ne correspondaient pas à celles déjà décrites dans le cadre d'une utilisation de la féléodipine aux mêmes doses.

Après avoir vérifié qu'aucune erreur d'administration n'avait été faite dans les doses ou dans les produits, la conclusion fut que l'augmentation des concentrations plasmatiques de féléodipine était dûe au véhicule utilisé, à savoir le jus de pamplemousse.

Enfin, il s'avéra que les concentrations plasmatiques de féléodipine étaient cinq fois plus élevées lorsqu'elle était ingérée avec le jus de pamplemousse qu'avec de l'eau (Bailey *et al.*, 1989; Bailey *et al.*, 1998).

2. 1. Mécanisme d'action et composés en cause

L'importance de l'interaction médicamenteuse provoquée par le jus de pamplemousse est variable selon les individus, influencée par la sensibilité individuelle du consommateur de jus de pamplemousse, ainsi que le type et la quantité de jus ingérés. Ainsi, plus un individu possède une quantité importante de CYP 3A4, plus le jus de pamplemousse peut exercer son activité.

L'effet inhibiteur est maximal à partir du moment où le jus est consommé de 4 heures avant jusqu'au moment de la prise du médicament, mais son action est remarquable même lorsqu'il est pris dans les 24 heures précédant la prise du médicament. De plus, s'il y a plusieurs prises de jus de pamplemousse dans la journée, son effet inhibiteur se cumule, bien qu'un seul verre soit suffisant.

Il est important de noter que seuls les médicaments administrés par voie orale sont touchés par ce phénomène d'interaction (Bailey *et al.*, 1998; Fuhr, 1998; Guo *et al.*, 2000; Saeed Arayne *et al.*, 2005; Uesawa *et al.*, 2011).

Le jus de pamplemousse n'agit que sur les cytochromes P 450 3A4 présents au niveau intestinal, les cytochromes hépatiques étant épargnés.

Son action résulte aussi bien d'un mécanisme réversible, avec une inhibition compétitive au niveau des sites de fixation du substrat des CYP 3A4, que d'un mécanisme irréversible. C'est pourquoi l'effet du jus de pamplemousse sur ces cytochromes est prolongé, la synthèse de novo de l'enzyme étant nécessaire pour qu'elle fonctionne à nouveau.

Cette inhibition des CYP 3A4 engendrée par le jus de pamplemousse, aussi importante soit elle, reste moins importante que celle entraînée par des inhibiteurs qualifiés de très puissants, tels que le kétoconazole ou le

ritonavir.

Pour ce qui est des composés incriminés dans ce phénomène d'inhibition enzymatique, de nombreuses théories furent établies, mentionnant aussi bien les flavonoïdes que les furocoumarines présentes dans le jus de pamplemousse.

Il s'avéra que le rôle des flavonoïdes, principalement celui de la naringine et naringinine, était bien moins important que celui des furocoumarines, bien qu'il fut prouvé que ces molécules entraînaient une légère inhibition des CYP 3A4.

Ainsi, l'activité inhibitrice enzymatique du jus de pamplemousse est principalement due à la bergamottine et la 6',7'-dihydroxybergamottine, les deux principales furocoumarines présentes dans le jus de pamplemousse, quelle que soit son origine.

2. 2. Médicaments concernés

L'interaction causée par le jus de pamplemousse concerne l'ensemble des médicaments métabolisés par le CYP 3A4, ce qui représente 60% des médicaments administrés par voie orale, ainsi que ceux métabolisés par le CYP 1A2 et transportés par la glycoprotéine P (Flanagan, 2005; Vital Durand & Le Jeune, 2016).

En se référant au guide pratique des médicaments, le Dorosz, de 2016, il s'avère que les substrats du CYP 3A4 sont très nombreux (Vital Durand & Le Jeune, 2016). On retrouve ainsi :

- Analgésiques : alfentanil, fentanyl, buprénorphine, méthadone, morphiniques, tramadol.
- Antialdostérones.
- Antiarythmiques : amiodarone, lidocaïne, quinidine.
- Antiasthmatiques : montélukast, salmétérol.
- Anticancéreux : bortézomib, cyclophosphamide, doxorubicine, erlotinib, étoposide, ifosfamide, imatinib, tamoxifène, taxanes, vinca-alcaloïdes.
- Antidépresseurs : citalopram, imipraminiques, mirtazapine, sertraline.
- Antiémétisants : aprépitant, dompéridone.
- Antifongiques azolés.
- Antihistaminiques : chlorphénamine, loratadine, mizolastine.
- Antimigraigneux : triptans.
- Antiviraux : antiprotéases, delavirdine, efavirenz, névirapine.
- Anxiolytiques : benzodiazépines, buspirone.
- Hormones : androgènes, corticoïdes, éthinylestradiol, mifépristone, progestatifs.
- Hypnotiques : zolpidem, zopiclone.
- Immunodépresseurs : ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus.
- Inhibiteurs calciques : dihydropyridines, diltiazem, vérapamil.
- Neuroleptiques : aripiprazole, clozapine, halopéridol, pimozide.
- Statines : sauf pravastatine.
- Autres : bromocriptine, carbamazépine, clopidogrel, colchicine, coxibs, digoxine, ethosuximide, finastéride, galantamine, glibenclamide, halofantrine, macrolides, méfloquine, modafinil, phénytoïne, quinine,

répaglinide, rétinoïdes, sétrons, tamoxifène, terbinafine, warfarine.

De plus, le jus de pamplemousse ayant aussi une action sur le CYP 1A2 et sur la glycoprotéine P, son interaction s'étend aussi aux médicaments suivants : la caféine et la théophylline, le naproxène, la chlorpromazine, l'olanzapine, le propranolol, le ropinirole, la pravastatine, la ciprofloxacine, l'érythromycine, le lopéramide et la rifampicine.

Cette liste est considérablement diminuée par l'ANSM dans son Thésaurus des interactions médicamenteuses, mis à jour le 12 Août 2016 (Site internet n°3). Comme le rappelle l'ANSM, le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité de quelques médicaments, et les conséquences cliniques de ces interactions, qui sont variables, dépendent de nombreux facteurs dont la susceptibilité individuelle du patient, la nature ainsi que les quantités de jus de pamplemousse consommé, la simultanéité des prises qui agit comme facteur favorisant, et la marge thérapeutique du médicament associé, ce qui explique que tous les médicaments cités précédemment ne soient finalement pas déconseillés en association avec le pamplemousse.

Ainsi, la prise de pamplemousse, qu'il soit sous forme de jus ou de fruit, est :

- déconseillée avec l'aliskiren, car il y a un risque de diminution de l'efficacité de cet anti-hypertenseur.
- à prendre en compte avec l'atorvastatine, du fait du risque de l'augmentation des concentrations de cet hypolipémiant, entraînant de possibles effets indésirables, principalement musculaires.
- déconseillée avec l'avanafile pour éviter tout risque d'hypotension, liée à l'augmentation de sa concentration plasmatique.
- à prendre en compte avec la buspirone, car il y a risque de majoration de ses effets indésirables par diminution de son métabolisme.
- déconseillée avec la carbamazépine pour éviter tout risque de surdosage.
- déconseillée avec le dronédarone pour éviter l'augmentation de ses concentrations par inhibition de son métabolisme.
- déconseillée avec l'halofantrine, car leur prise concomitante augmente le risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- déconseillée avec la prise d'immunosuppresseurs (cilcosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus) car il y a risque d'augmentation de leur biodisponibilité et donc de leurs effets indésirables.
- déconseillée avec l'ivabradine, car l'inhibition de son métabolisme intestinal entraînerait une augmentation de ses effets indésirables.
- à prendre en compte avec la lercanidipine, pour éviter le risque majoré d'effets indésirables tels que des œdèmes.
- déconseillée avec la larusidone pour ne pas entraîner d'augmentation de ses concentrations plasmatiques.
- déconseillée avec le régorafénib pour éviter toute augmentation des concentrations plasmatiques.
- déconseillée avec la sertraline, car elle pourrait provoquer une augmentation importante de sa concentration par diminution de son métabolisme intestinal.
- déconseillée avec la simvastatine, car l'augmentation considérable de ses concentrations plasmatiques pourrait provoquer de nombreux effets indésirables, principalement musculaires. C'est cette interaction médicamenteuse qui est la plus à surveiller.

- déconseillée avec le ticagrelor, pour éviter tout effet indésirable, notamment hémorragique, lié au doublement des concentrations plasmatiques.
- déconseillée avec le vardenafil, car il y a risque d'hypotension.
- à prendre en compte avec le vérapamil, pour éviter tout risque de survenue d'effets indésirables.

3. Cas de l'extrait de pépins de pamplemousse

Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur enzymatique reconnu, il est légitime de se demander si les extraits de pamplemousse le sont aussi, étant en partie fabriqués à partir de la pulpe de pamplemousse, selon les laboratoires.

Bien qu'aucune recommandation n'ait été émise par l'ANSES, l'ANSM ou encore la HAS, concernant les extraits de pépins de pamplemousse et leur association avec certains médicaments, la littérature scientifique évoque de possibles interactions médicamenteuses avec certains médicaments, que nous évoquerons dans le chapitre qui suit.

3. 1. Interactions médicamenteuses rapportées

C'est dans une étude réalisée en 2007 par Brandin H. *et al.* que l'interaction entre l'extrait de pépins de pamplemousse et la warfarine fut mise en évidence. En effet, il fut rapporté qu'un couple, dont la femme âgée de 54 ans et l'homme de 58 ans, traité par warfarine depuis quelques années, ayant pris un extrait de pépins de pamplemousse italien (Estratto Di Semillas di Pompelmo) pendant 3 jours, vit son INR augmenter de façon anormale, ce qui est la conséquence d'un surdosage en warfarine. La warfarine étant un médicament métabolisé par le CYP 2C9, il fut conclu que l'EPP, responsable du surdosage en warfarine, avait eu une action sur ce CYP 2C9.

Des tests *in vitro* furent donc conduits sur trois différents extraits de pépins de pamplemousse présents sur le marché : l'EPP italien responsable du surdosage en warfarine, ainsi que le Citroseed®, un EPP suédois, et le Citricidal®, un EPP allemand. Il s'avéra que les trois EPP avaient effectivement une action inhibitrice sur le CYP 2C9 (Brandin *et al.*, 2007).

Une autre étude réalisée en 2007 par Brandin H. *et al.* analysa l'effet d'un certain nombre de compléments alimentaires issus des plantes sur les cytochromes P 450 1A2 et 3A4. Parmi les 31 compléments alimentaires testés se trouvait le Citricidal®, mentionné précédemment. Il s'avéra que 17 d'entre eux avaient une action inductrice sur ces cytochromes, mais le Citricidal® n'en faisait pas partie. Ceci semble être un résultat logique, étant donné que le jus de pamplemousse est réputé pour être un inhibiteur enzymatique et non un inducteur enzymatique.

Il est aussi mentionné, dans le livre intitulé "les interactions médicamenteuses" écrit par Mautrait C. & Raoult R. en 2011, que les extraits de pépins de pamplemousse sont des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P 450 3A4. On retrouve ainsi, parmi les inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 3A4 : "jus de

pamplemousse et extraits de pépins de pamplemousse contenus dans les compléments alimentaires" (Mautrait & Raoult, 2011).

3. 2. Conclusion

Bien que peu de données sur les interactions médicamenteuses ne soient disponibles, les publications scientifiques sur le sujet étant limitées, il apparaît plus prudent de traiter les extraits de pépins de pamplemousse comme de possibles inhibiteurs enzymatiques.

Ainsi, le pharmacien d'officine devra faire preuve d'une prudence toute particulière lors de la délivrance des EPP, particulièrement chez les patients polymédicamentés.

Dans un article publié en 2011 sur les interactions médicamenteuses, il est conseillé d'éviter la prise de jus de pamplemousse dans les 2 heures précédant la prise de vérapamil, dihydropyridines, benzodiazépines, simvastatine et atorvastatine, amiodarone, buspirone, cyclosporine et quinine, ainsi que dans les 4 heures suivant la prise de ces médicaments. De plus, lorsqu'il s'agit de médicaments à libération prolongée, il est conseillé d'étendre ce délai à 6 heures suivant la prise du médicament (Velez, 2011).

Ainsi, il semble plus prudent de conseiller les mêmes délais pour la prise d'EPP lorsque les patients sont traités par les médicaments cités précédemment.

PARTIE V
EXTRAITS DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE ET
HUILE ESSENTIELLE DE PAMPLEMOUSSE,
ATTENTION AUX CONFUSIONS

L'extrait de pépins de pamplemousse est un remède qui tend à se faire connaître du grand public, et il arrive désormais que les patients demandent eux même à s'en procurer au comptoir de notre pharmacie. Cependant; il n'est pas impossible que la formulation employée ne soit pas tout à fait exacte, les patients demandant de "l'huile de pamplemousse" plutôt que de l'extrait de pépins de pamplemousse. C'est pourquoi la vigilance est de mise dans ce cas, l'huile essentielle de pamplemousse existant, une confusion entre les deux ne saurait être tolérée.

1. Définitions

1. 1. Huile essentielle

D'après le Larousse, une huile essentielle est un composé aromatique et volatil extrait de plantes. Ainsi, les huiles essentielles forment un liquide non gras, soluble dans l'alcool, la cire et l'huile, mais insoluble dans l'eau. On les appelle aussi essences (Site internet n°21).

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes associant des terpènes, des alcools, des cétones et des aldéhydes. Elles sont le plus souvent obtenues par distillation à la vapeur d'eau, par distillation sèche ou par expression à froid des parties de la plante qui en contiennent, comme l'écorce des fruits (Site internet n°21).

Le terme "huile essentielle" est utilisé officiellement depuis la IX^{ème} édition de la Pharmacopée Française, pour dénommer les essences extraites de certaines drogues végétales.

D'après la Pharmacopée Européenne VIII^e édition, l'huile essentielle est définie comme étant un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenue à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Ainsi, une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif dans sa composition.

Il est important de noter que les huiles essentielles peuvent ensuite subir un traitement approprié, entraînant la formation d'huiles commercialement dénommées comme étant déterpénées, désesquiterpénées, rectifiées ou privées de "x" :

- L'huile essentielle déterpénée est une huile essentielle qui va être privée, de façon partielle ou totale, des hydrocarbures monoterpéniques.
- L'huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée est privée, de façon partielle ou totale, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.
- L'huile essentielle rectifiée subit une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.
- L'huile essentielle privée de "x" subit une élimination d'un ou plusieurs constituants, de façon partielle ou complète.

Il est utile de préciser que tous les végétaux ne sont pas en mesure de fournir des huiles essentielles, seules les plantes aromatiques le peuvent.

Les matières premières utilisées pour la production d'huiles essentielles peuvent être fraîches, flétries, sèches, entières, contusées ou pulvérisées, à l'exception des fruits du genre *Citrus* qui sont toujours traités à l'état frais (Bruneton, 2016).

Pour finir, on notera que la 11^{ème} édition de la Pharmacopée Française a introduit le concept d'huile essentielle médicinale : "huile essentielle au sens de la Pharmacopée Européenne, possédant des propriétés médicamenteuses". Elle précise tout de même que les huiles essentielles ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir d'autres usages, notamment alimentaires, cosmétiques, biocides... (Bruneton, 2016).

1. 2. Aromathérapie

Le terme aromathérapie vient du grec *aroma* qui signifie odeur, et *therapia* qui signifie soins. Il s'agit donc d'une thérapeutique qui utilise les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques extraits des parties aromatiques des plantes médicinales.

Ainsi, l'aromathérapie permet de traiter de façon curative ou préventive des maladies physiques et psychosomatiques.

L'aromathérapie constitue une science, et cette aromathérapie scientifique représente une branche de la phytothérapie, qui elle-même correspond à la médecine fondée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels (Faucon, 2015).

2. Procédé de fabrication de l'huile essentielle de pamplemousse

L'huile essentielle de pamplemousse est en fait une huile essentielle de pomelo, étant issue du fruit de *Citrus x paradisi* Macfad. . Comme toutes les huiles essentielles issues des fruits du genre *Citrus*, elle est obtenue par expression à froid. On utilise ce mode d'extraction à froid en raison de la fragilité des huiles essentielles de ces fruits. De plus, c'est la localisation particulière des essences des fruits du genre *Citrus*, au niveau des poches schizolysigènes situées dans l'épicarpe du fruit, qui permet de les récupérer directement par expression (Zahalka, 2010; Bruneton, 2016).

L'expression à froid consiste à broyer, à température ambiante, les zestes frais du fruit à l'aide de presses, afin de détruire les poches sécrétrices d'essence pour en libérer leur contenu. C'est un procédé mécanique qui permet de limiter l'oxydation, les antioxydants naturels contenus dans la fraction non volatile étant conservés.

Le produit final n'a donc subi aucune modification chimique, il est en tous points identique à celui sécrété par la plante (Da Silva, 2010; Zahalka, 2010).

Autrefois, l'huile essentielle de pamplemousse était obtenue manuellement en frottant le zeste des fruits sur

les parois garnies de picots d'une écuelle de bois. L'huile obtenue était ensuite filtrée. On parlait d'extraction pellatrice.

Aujourd'hui, ce sont les fruits entiers qui sont pressés à froid. C'est ensuite par centrifugation que l'on sépare l'essence du jus de fruit. C'est une technique bien plus économique, et qui permet d'obtenir une essence de bonne qualité (Faucon, 2015).

3. Composition de l'huile essentielle de pamplemousse

Les huiles essentielles quelles qu'elles soient, sont réputées pour leur composition chimique complexe. En effet, il n'est pas rare qu'une seule huile essentielle puisse présenter plus d'une centaine de composants (Da Silva, 2010).

Les huiles essentielles étant des substances complexes, elles sont difficiles à normaliser et à standardiser. De plus, il est important de noter que c'est le mode d'obtention de l'huile essentielle qui impose sa composition (Faucon, 2015).

L'huile essentielle de pamplemousse est composée à 96-97% de carbures monoterpéniques tels que le limonène principalement, mais aussi le myrcène (Bruneton, 2016).

D'après le traité d'aromathérapie scientifique et médicale rédigé par Michel Faucon en 2015, les essences de *Citrus* sont composées de 95 à 99% de monoterpènes, et l'huile essentielle de pamplemousse est composée à 95% de limonène (Faucon, 2015).

De plus, elle est riche en furocoumarines, qui sont connues pour être photosensibilisantes et toxiques. C'est pourquoi l'utilisation de cette huile essentielle doit être effectuée avec prudence, aucune exposition au soleil ne devant être effectuée s'il y a eu contact avec la peau (Tonelli & Gallouin, 2013). Ces coumarines sont l'aesculétine, l'auraptène, la limettine, la méranzine et le bergaptole (Franchomme *et al.*, 2001).

Enfin, de petites quantités d'aldéhydes aliphatiques et terpéniques sont retrouvées, à des taux avoisinant les 1,5%, tels que le nonanal, le décanal, des citrals et la cintronnellal, ainsi que des flavonoïdes, caroténoïdes et stéroïdes dans la fraction non volatile de l'essence (Franchomme *et al.*, 2001).

3. 1. Terpènes

Les terpènes sont les molécules les plus répandues dans les huiles essentielles. Ce sont des molécules qui se polymérisent facilement, et qui ont tendance à se restructurer, ce qui peut avoir des conséquences sur leur activité biologique. C'est pourquoi il faut éviter autant que possible l'exposition à l'air, à la chaleur et à la lumière des huiles essentielles en contenant (Faucon, 2015).

Les terpènes présents dans l'essence de pamplemousse sont des monoterpènes, composés de 10 atomes de carbone.

3. 1. 1. Propriétés biologiques générales des monoterpènes

Le traité d'aromathérapie scientifique et médicale attribue aux monoterpènes de nombreuses propriétés (Faucon, 2015) :

- Toniques et stimulants généraux.
- Antiseptiques atmosphériques, actifs par diffusion, mais peu efficaces par contact.
- Action *cortison-like*, stimulant l'axe hypophyso-corticosurrénalien.
- Décongestionnants respiratoires.
- Expectorants balsamiques.
- Lymphotoniques
- Immunostimulants.

Les terpènes paraissent effectivement jouer un rôle majeur dans la stimulation générale de l'organisme, avec un effet non négligeable de microstimulation au niveau des glandes digestives gastriques et intestinales. Cependant, leur action stimulante au niveau du néphron nécessite une prudence particulière en cas de patient atteint d'insuffisance rénale, leur utilisation pouvant favoriser l'installation d'une néphrite.

Les terpènes possèdent aussi une action anti-inflammatoire, antalgique et anti-infectieuse, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés en diffusion atmosphérique (Franchomme *et al.*, 2001).

3. 1. 2. Toxicité des terpènes

Les terpènes sont des molécules susceptibles d'entraîner une certaine toxicité lorsqu'ils sont utilisés par voie cutanée. En effet, leur application sur la peau peut être responsable de phénomènes d'irritation de plus ou moins forte intensité, avec principalement des manifestations telles que des rougeurs, une sensation de chaleur, voire un prurit.

De même, des phénomènes de sensibilisation peuvent apparaître après plusieurs années lorsque les huiles contenant des terpènes sont manipulées quotidiennement.

Enfin, il est utile de rappeler que leur utilisation chez les patients allergiques connus devra se faire avec prudence, des réactions pouvant apparaître bien plus rapidement, nécessitant l'arrêt immédiat de l'application cutanée. L'usage de toute huile essentielle chez ces patients doit être particulièrement réfléchi (Franchomme *et al.*, 2001).

3. 1. 3. Cas du limonène

Le limonène est un monoterpène di-insaturé. C'est le principal constituant de l'essence de pamplemousse, mais c'est aussi le terpène le plus largement répandu, présent dans une grande partie des agrumes (Faucon, 2015).

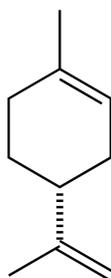


Figure 64 : Structure chimique du limonène (Site internet n°9).

Il est reconnu pour stimuler la microcirculation digestive.

De plus, il possède des propriétés anti-inflammatoires intéressantes. En effet, il est présent dans de nombreuses essences de *Citrus*, dont l'essence de *Citrus limon* où il est associé à des citrals. Des recherches pharmacologiques et toxicologiques sur cette essence en particulier ont mis en évidence l'action temporisatrice du limonène quant à l'action irritante des citrals sur la peau, l'essence de citron déterpénée étant quatre fois plus agressive que l'essence non déterpénée (Franchomme *et al.*, 2001).

3. 2. Coumarines

Il existe entre 850 à 1000 coumarines différentes, et bien qu'elles soient présentes en faible concentration au sein des huiles essentielles, leur activité est indéniable, de par leur grande puissance d'action. Ces molécules possèdent principalement un tropisme nerveux et sanguin (Franchomme *et al.*, 2001). La coumarine retrouvée principalement dans le zeste et donc l'essence de *Citrus x paradisi* Macfad. est l'auraptène.

3. 2. 1. Propriétés biologiques générales des coumarines

Les coumarines sont reconnues pour posséder de nombreuses propriétés biologiques, largement étudiées dans la littérature scientifique.

Elles possèdent un fort pouvoir anticoagulant, en diminuant la synthèse de prothrombine, inhibant la première phase de la coagulation et ayant une action antagoniste de la vitamine K. Cette propriété leur donne un intérêt non négligeable dans le traitement des stases sanguines, hématomes, varices, hémorroïdes ou encore couperose.

Ce sont des molécules sédatives nerveuses majeures, ce qui leur permet de traiter anxiété, dépression, stress et asthénies. En effet, elles possèdent une action calmante sur le système nerveux en diminuant l'excitabilité réflexe au niveau central, se manifestant par une action hypnotique. De même, ces molécules présentent une action anticonvulsivante.

Elles sont aussi hypothermisantes, hypotensives, hépatostimulantes et spasmolytiques (Franchomme *et al.*, 2001, Faucon, 2015).

3. 2. 2. Toxicité des coumarines

Bien que possédant de nombreuses propriétés biologiques, les coumarines n'en sont pas moins dangereuses. En effet, les furocoumarines sont réputées pour leur fort pouvoir photosensibilisant et phototoxique, en exacerbant la mélanogénèse. C'est pourquoi elles ne doivent pas être utilisées par voie cutanée avant une exposition solaire, pour limiter tout risque carcinogène.

De plus, les pyranocoumarines possèdent un fort pouvoir hépatotoxique.

Enfin, les coumarines peuvent être responsables de certaines peroxydations lipidiques à l'origine de lésions membranaires (Franchomme *et al.*, 2001, Faucon, 2015).

4. Propriétés de l'huile essentielle de pamplemousse

L'utilisation des huiles essentielles à des fins thérapeutiques se nomme aromathérapie. Bien qu'étant naturelle, elle répond à des principes rigoureux et nécessite un certain nombre de précautions d'emploi. En effet, toutes les huiles essentielles ne s'utilisent pas de la même façon, et il existe de nombreuses contre indications à leur emploi, dont la principale reste leur utilisation chez les nourrissons, les jeunes enfants ou les femmes enceintes.

L'huile essentielle de pamplemousse est réputée pour être rafraîchissante, stimulante, tonique et détoxifiante (Tonelli & Gallouin, 2013), mais aussi antiseptique, antispasmodique, astringente et stimulante (Farrer-Halls, 2010).

Selon les ouvrages, on lui accorde un certain nombre d'indications (Meyer-Wegener, 2002; Farrer-Halls, 2010; Zahalka, 2010; Tonelli & Gallouin, 2013).

- Drainage du foie et des reins.
- Soulagement des douleurs.
- Traitement de la fatigue et du stress.
- Traitement des chutes de cheveux.
- Traitement des peaux grasses.
- Désinfection et rafraîchissement des locaux.
- Cicatrisation des plaies.

D'après le traité d'aromathérapie scientifique et médicale rédigé par Michel Faucon, l'huile essentielle de pamplemousse possède des propriétés plus limitées. En effet, elle n'apparaît utile que pour désinfecter des locaux grâce à son action antiseptique aérienne, et pour traiter des mycoses onguinaires grâce à son action antifongique (Faucon, 2015).

C'est une huile pouvant être utilisée aussi bien par voie orale, en utilisant des supports tels que des comprimés neutres sur lesquels l'huile se diffusera, un sucre, ou du miel, que par diffusion.

Il faut cependant être vigilant avec la voie cutanée, la présence des coumarines photosensibilisantes déconseillant l'exposition solaire post-application. De plus, il est conseillé de diluer l'huile essentielle de pamplemousse dans une huile végétale avant de l'appliquer sur la peau (Zahalka, 2010).

Enfin, c'est une huile essentielle présente dans un certain nombre de parfums, aussi bien féminins que masculins, ainsi que dans différents produits cosmétiques tels que des laits corporels, des bains moussants ou des lotions après rasage (Meyer-Wegener, 2002).

5. Conclusion

Au vu des toutes ces informations, il apparaît évident que l'huile essentielle de pamplemousse et l'extrait de pépins de pamplemousse ne peuvent pas être utilisés de la même façon, et ne possèdent pas les mêmes indications. C'est pourquoi il est nécessaire de faire preuve d'une vigilance toute particulière quant à la demande des patients, et à la délivrance des produits.

PARTIE VI
EXTRAITS DE PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE
PRÉSENTS SUR LE MARCHÉ

Après avoir vu la théorie sur les extraits de pépins de pamplemousse, nous allons maintenant étudier les différents EPP présents sur le marché, afin de les comparer et de mettre en avant les différences qui peuvent exister entre eux.

1. Différentes formes d'EPP

Il faut savoir que les extraits de pépins de pamplemousse existent soit sous forme liquide conditionnée en flacon compte-goutte, soit sous forme liquide conditionnée en ampoules, soit sous forme de comprimés ou gélules. C'est sous forme de gouttes que l'EPP est principalement consommé. En effet, sur l'échantillon de 43 extraits de pépins de pamplemousse récolté, 35 sont sous forme de gouttes, 6 sous forme de comprimés ou gélules, et seulement 2 sous forme d'ampoules.

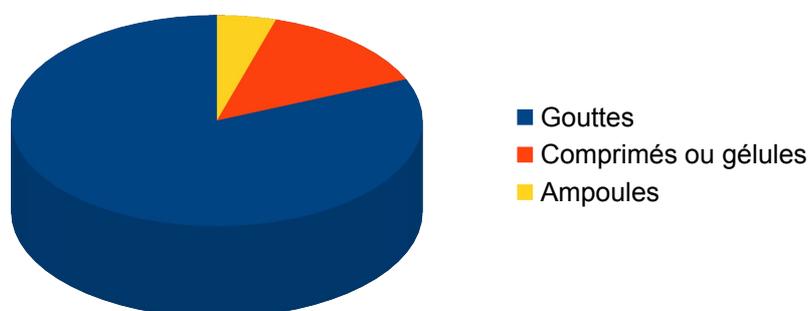


Figure 65 : Répartition des différentes formes d'extraits de pépins de pamplemousse.

Après avoir pris contact avec différents laboratoires commercialisant des extraits de pépins de pamplemousse, il s'est avéré que les formes autres que les gouttes buvables n'étaient que très peu vendues. La présence des comprimés, gélules ou ampoules buvables d'EPP sur le marché des compléments alimentaires n'est en réalité qu'anecdotique, c'est pourquoi nous nous intéresserons uniquement aux EPP sous forme de gouttes buvables.

2. Quelques spécialités

Il existe un nombre considérable d'extraits de pépins de pamplemousse liquides sur le marché, certains étant vendus en officine, d'autres sur internet. Il est donc difficile de s'y retrouver dans un marché si vaste, c'est pourquoi nous allons essayer de détailler un peu plus la composition de certaines spécialités, afin de voir si elles sont bien différentes les unes des autres.

2. 1. Grapex

Le Grapex est un extrait de pépins de pamplemousse commercialisé par le laboratoire BioGrapex (Site internet n°5).



Figure 66 : Flacon de Grapex (Site internet n°5).

L'extrait de pépins de pamplemousse est fabriqué en Suisse, par le laboratoire D-A Diffusion, puis le laboratoire BioGrapex le reconditionne pour former trois extraits de pépins de pamplemousse différents : le Grapex 33%, le Grapex 60% et le Grapex 77,9%.

Le Grapex est un EPP Bio, certifié par Bureau Véritas Certification FR-BIO 10.

2. 1. 1. Mode de fabrication

Les pépins de pamplemousse sont stockés entiers dans un premier temps. Puis, juste avant l'extraction, ils vont être broyés.

Une machine d'extraction sous vide par percolation et pression/dépression est utilisée. C'est un procédé qui fonctionne à température ambiante, c'est à dire à 20°C, ce qui évite de détériorer les principes actifs des pépins de pamplemousse.

L'extraction dure environ 15 heures, avec plus de 900 percolations.

Afin de réaliser un extrait initial à base de 100% de pépins de pamplemousse, il faut utiliser 1kg de pépins de pamplemousse pour obtenir 1 kg d'extrait pur. Ainsi, lors de la fabrication du Grapex, le laboratoire utilise 1 kg de pépins de pamplemousse pour 1 litre d'hydroglycérine.

2. 1. 2. Composition chimique

Le Grapex est un extrait formulé à base de pépins de *Citrus grandis* (L.) Osbeck, ne contenant ni péricarpe, ni pulpe de pamplemousse. Les pamplemousses utilisés sont originaires du Vietnam.

La composition de chaque extrait est la suivante :

- Grapex 33% : glycérine végétale, 33% d'extrait de pépins de pamplemousse, eau.
- Grapex 60% : 60% d'extrait de pépins de pamplemousse, glycérine végétale, eau.
- Grapex 77,9% : 77,9% d'extrait de pépins de pamplemousse, 20% de glycérol, 2% d'acide ascorbique (acérola), 0,1% d'arôme (huile essentielle de pamplemousse).

Pour ce qui est de la quantité de bio flavonoïdes, nous avons :

- Grapex 33% : minimum 520 mg pour 100 mL d'EPP.
- Grapex 60% : minimum 748 mg pour 100 mL d'EPP.
- Grapex à 77,9% : minimum 1246 mg pour 100 mL d'EPP.

Le laboratoire précise que la mention de "minimum" est là car le taux de bio flavonoïdes n'est pas standardisé. Ce serait la synergie entre les différents principes actifs présents dans le Grapex qui serait responsable de son activité, et non les bio flavonoïdes seuls. En effet, ces flavonoïdes sont couplés aux coumarines, aux terpènes, aux glucosides, aux protéines, et à un certain nombre d'autres principes actifs qui vont agir ensemble pour créer une action au niveau biologique. L'EPP contiendrait plus d'une centaine de principes actifs différents, dont nous n'avons pu connaître la composition exacte.

De plus, la présence de vitamine C dans le Grapex 77,9% n'a aucun but thérapeutique, ayant été ajoutée afin de répondre à une loi qui voulait que pour qu'un complément alimentaire soit considéré comme tel, il devait contenir au moins une vitamine. Cette loi ne fut finalement pas votée, mais la composition du Grapex 77,9% resta inchangée. Et l'extrait d'huile essentielle de pamplemousse ne fut rajoutée que pour casser l'amertume causée par l'ajout de vitamine C.

Enfin, le laboratoire s'est permis de préciser que les pépins présentent un taux moins important de bio flavonoïdes que la pulpe ou l'écorce de pamplemousse, parfois utilisée dans certains EPP. De plus, le pépin regorge d'un certain nombre d'autres principes actifs en plus des flavonoïdes, tels que des terpènes, des coumarines, des protéines etc. Et bien que la pulpe et l'écorce présentent plus de flavonoïdes que le pépin de pamplemousse, celles ci pourrissent alors que le pépin, non. Ce qui explique pourquoi leur extrait de pépins de pamplemousse ne contient que des pépins, et que leur taux de flavonoïdes n'est pas suffisant à expliquer l'activité de celui ci.

Pour terminer, le laboratoire précise que leurs extraits de pépins de pamplemousse sont exempts de chlorure de benzéthonium ou autres conservateurs ayant pu faire l'objet de polémique.

2. 1. 3. Allégations présentées par le laboratoire

EXTRAIT À BASE DE 100% PÉPINS DE PAMPLEMOUSSE

BIO GRAPEX

Flacons
PET sans Bisphéno-A, ni phtalates
VERRE
Concentrations 33% | 60% | 77,9%
Glycérine issue de la noix de coco
Pépins de pamplemousse bio originaires du Vietnam

Fabriqué en Suisse

Aide à combattre :
 + de 800 souches de bactéries, microbes, virus
 + de 100 champignons et organismes unicellulaires

Action assurée grâce à la synergie des principes actifs :
 > Bioflavonoïdes, coumarines, terpènes, protéines et plus de 100 autres

Distribué par Biograpex - 17, rue Jean Petit de Bas - 64200 Biarritz - 05 59 23 41 75
 www.biograpex.fr - biograpex@hotmail.fr // **Vendu dans les magasins Bio**
 Produits certifiés Bio par Bureau Veritas Certification FR-BIO 10

Figure 67 : Affiche publicitaire pour le Grapex (Site internet n°5).

Le laboratoire mentionne le fait que l'extrait de pépins de pamplemousse est actif sur environ 800 souches de bactéries et de virus, ainsi que sur environ 100 souches de champignons et un très grand nombre de parasites unicellulaires.

C'est un produit qui conviendrait "aussi bien aux êtres humains qu'aux animaux et aux plantes, avec une efficacité prouvée depuis de très nombreuses années, et sans contre-indication ou effet secondaire. Il peut aussi être utilisé en usage externe dans le cadre des désinfections".

2. 1. 4. Conseils d'utilisation

Le laboratoire précise le fait que chaque extrait de pépins de pamplemousse de sa gamme présente une

qualité identique, seule la concentration en extrait diffère, ce qui fait que les doses d'EPP à prendre seront différentes selon la concentration pour obtenir le même résultat :

- Grapex à 33% : de 10 à 30 gouttes d'extrait 2 à 3 fois par jour, à mélanger dans un verre d'eau ou de jus de fruit si le goût paraît trop amer.
- Grapex à 60% : de 5 à 15 gouttes d'extrait 2 à 3 fois par jour.
- Grapex à 77,9% : de 4 à 12 gouttes d'extrait 2 à 3 fois par jour.

Pour conclure, le laboratoire Biograpex se positionne comme un des rares laboratoires à utiliser le "vrai pamplemousse" pour la fabrication de son extrait, et se veut le plus clair et transparent possible quant à la composition chimique de son extrait, et surtout, quant à la quantité d'extrait pur dans ses produits, ce qui n'est pas le cas de tous.

2. 2. Pépins de pamplemousse Biotechnie - Cosmediet

Les différents produits contenant de l'extrait de pépins de pamplemousse commercialisés par le laboratoire Biotechnie - Cosmediet sont nombreux. En effet, ce laboratoire commercialise aussi bien des extraits fluides de pépins de pamplemousse, que des comprimés, ou encore des ampoules (Site internet n°10).



Figure 68 : Produits contenant de l'extrait de pépins de pamplemousse Biotechnie - Cosmediet (Site internet n°10).

Cependant, il fut difficile d'obtenir la moindre information de leur part, ayant obtenu pour toute réponse un mail précisant qu'ils étaient uniquement distributeurs des produits, et non fabricants, et que, pour des raisons de confidentialité, les coordonnées de leurs fabricants ne nous seraient pas transmises et qu'ils ne donneraient pas suite à notre demande. Ainsi, nous n'avons aucune information quant au mode de fabrication de ces EPP, à la présence de pépins uniquement ou de pulpe ou écorce en plus, à la teneur en extrait de pépins de pamplemousse pur etc.

Comme mentionné précédemment, nous ne nous intéresserons qu'aux EPP sous forme de gouttes.

2. 2. 1. Composition chimique

Il existe deux extraits de pépins de pamplemousse différents sous forme de gouttes dans la gamme Biotechnie, l'un étant appelé "extrait fluide", et l'autre "gouttes". Que cela soit pour l'un ou pour l'autre, ce sont les pépins de *Citrus x paradisi* Macfad. qui sont utilisés. On retrouve pour liste d'ingrédients :

- Extrait fluide de pépins de pamplemousse : glycérine, eau, acide ascorbique (vitamine C), extrait de pépins de pamplemousse issu de l'agriculture biologique.
- Gouttes de pépins de pamplemousse : extrait hydro-glycériné de pépins de pamplemousse, vitamine C.

Aucune notion de quantité d'extrait de pépins de pamplemousse pur n'est mentionnée, ni de quantité de vitamine C. Cependant, il est notifié la quantité de bioflavonoïdes dans ces extraits. Ainsi, l'extrait fluide contient 1200 mg de flavonoïdes pour 100 grammes d'extrait alors que les gouttes contiennent 700 mg de flavonoïdes pour 100 grammes de gouttes de pépins de pamplemousse.

Enfin, il est impossible de savoir si la vitamine C présente dans l'extrait l'est de façon naturelle, ou si elle a été ajoutée durant la fabrication, tout comme pour les flavonoïdes.

2. 2. 2. Allégations présentées par le laboratoire

Le laboratoire mentionne l'extrait de pépins de pamplemousse comme étant un allié idéal à chaque changement de saison, afin de rester en forme.

De plus, il insiste sur l'importance de la vitamine C, qui joue un rôle essentiel dans de nombreux processus vitaux, contribuant au fonctionnement normal des systèmes immunitaires et nerveux, et aidant à réduire la fatigue et à protéger les cellules contre le stress oxydatif.

2. 2. 3. Conseils d'utilisation

Il est conseillé de prendre l'extrait fluide de pépins de pamplemousse à raison de 15 à 25 gouttes 3 fois par jour. Quant aux "gouttes de pépins de pamplemousse", la posologie conseillée est exactement la même.

Sachant que la quantité en flavonoïdes n'est pas la même dans ces deux extraits, allant presque du simple au double, il apparaît évident que les résultats obtenus à posologie égale ne seront pas les mêmes.

Il est à noter que les extraits de pépins de pamplemousse Cosmediet ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse ou l'allaitement.

Nous sommes ici typiquement dans le cas d'un laboratoire ne communiquant que très peu sur son extrait de pépins de pamplemousse. En effet, nous ne connaissons pas la matière première utilisée pour la fabrication de l'EPP, nous n'avons que très peu d'informations sur la composition chimique finale et aucune information n'est donnée quant à la présence ou non de conservateurs.

2. 3. Gouttes EPP Citrus Actif Olioseptil®

Cet extrait de pépins de pamplemousse, commercialisé par le laboratoire Ineldéa, est présent en officine.



Figure 69 : EPP Citrus actif (Site internet n°24).

Cependant, comme pour le laboratoire Biotechnie - Cosmediet, nos demandes d'informations concernant ce produit sont restées sans réponses, et c'est uniquement sur le site internet d'olioseptil que nous avons pu avoir de plus amples détails (Site internet n°24).

2. 3. 1. Composition chimique

Contrairement au plus grand nombre d'extraits de pépins de pamplemousse sur le marché, l'EPP Citrus actif contient de l'extrait de pépins de pamplemousse mais aussi des extraits d'autres plantes, qui vont contribuer à une action plus large que le seul extrait de pépins de pamplemousse.

Ainsi, les ingrédients sont : extrait de pépins de pamplemousse titré en bioflavonoïdes, 40% d'extrait hydroglycériné de plantes (Citron, Gentiane, Carvi), eau purifiée, glycérine végétale, extrait aromatique (huile essentielle de pamplemousse), correcteur d'acidité (acide citrique).

Il apparaît que ce sont des pépins de *Citrus x paradisi* Macfad. qui sont utilisés, mais là encore, nous ne pouvons savoir s'il s'agit uniquement d'un extrait de pépins, ou si la pulpe, ou encore l'écorce de pomelo, sont utilisées.

Il est bien mentionné que cet extrait de pépins de pamplemousse est titré en bioflavonoïdes, mais il est relativement compliqué de connaître la quantité exacte de flavonoïdes présente. Lorsqu'on se réfère au site olioseptil.com, il est précisé que 45 gouttes d'EPP Citrus actif contiennent 16 mg de bioflavonoïdes. Mais lorsqu'on se réfère à d'autres boutiques présentes sur internet commercialisant ce produit, on retrouve des valeurs très différentes : 2000 mg de bioflavonoïdes pour 100 mL d'EPP sur "maboutiqueaunaturel.com"

(Site internet n°23), 400 mg de bioflavonoïdes pour 100 mL d'EPP sur "easypharmacie.com" (Site internet n°12).

De même, la présence de vitamine C dans ce produit n'est pas mentionnée sur le site olioseptil.com, mais elle apparaît comme présente à un taux de 3 grammes pour 100 mL de produit sur "easypharmacie.com". Bien qu'il faille se méfier des informations que l'on peut retrouver sur internet, le fait de retrouver des informations différentes sur un seul et même produit peut facilement décrédibiliser le produit en question auprès du patient .

2. 3. 2. Allégations présentées par le laboratoire

L'EPP Citrus actif est présenté comme étant un produit aidant à lutter contre les refroidissements, et contribuant à la résistance de l'organisme. En effet, il est "recommandé pour soutenir les défenses naturelles, aider à lutter contre les refroidissements et assainir les voies digestives".

Ainsi, l'extrait de pépins de pamplemousse, et principalement les bioflavonoïdes qu'il contient, contribuerait à l'équilibre microbien des organes et des tissus, favoriserait la résistance de l'organisme et aiderait à combattre les refroidissements.

L'extrait de Carvi quant à lui contribuerait à la résistance de l'organisme tout en facilitant la digestion.

Pour finir, l'extrait de Gentiane contribuerait au maintien de la fonction intestinale, tout en réduisant la fatigue.

2. 3. 3. Conseils d'utilisation

La laboratoire Ineldéa conseille de prendre ce produit à raison de 10 à 15 gouttes 1 à 3 fois par jour, dilué dans un verre d'eau ou de jus de fruit. Il préconise de réaliser un programme de 15 jours minimum afin que l'efficacité du produit soit optimale, et de renouveler cette cure plusieurs fois dans l'année en cas de nécessité. Il est de plus noté que ce complément alimentaire est réservé aux adultes et enfants de plus de 15 ans, et qu'il ne convient pas aux femmes enceintes et allaitantes.

2. 4. QuantaEPP

Le QuantaEPP est un extrait de pamplemousse commercialisé par le laboratoire Phytoquant (Site internet n°25).



Figure 70 : QuantaEPP (Site internet n°25).

2. 4. 1. Mode de fabrication

La fabrication de cet extrait de pépins de pamplemousse est réalisée grâce à une extraction à froid par ultrasons, puis concentration sous vide, avec une température maximale de 35°C, jusqu'à ce qu'il y ait évaporation totale du solvant. Enfin, l'extrait obtenu est stabilisé avec de la glycérine végétale.

Cette préparation est réalisée sans chauffage, afin que les composants actifs des pépins, flavonoïdes et vitamine C, soient préservés dans leur intégralité.

Il est à noter que 4 kg de pépins donneront 1 kg d'extrait.

2. 4. 2. Composition chimique

Ce sont uniquement les pépins de *Citrus grandis* (L.) Osbeck qui sont utilisés pour la fabrication de cet extrait, et les pamplemousses proviennent d'Israël.

Il est mentionné que les ingrédients sont : extrait aqueux concentré de pépins de pamplemousse dosé en vitamine C, solvant (glycérine).

La vitamine C contenue dans cet EPP l'est de façon naturelle, aucun ajout n'a été fait durant la fabrication. Elle est présente à un taux de 2,5% dans le produit final, soit 2,5g de vitamine C pour 100g d'EPP.

Concernant les flavonoïdes, tout comme pour la vitamine C, ils sont présents de façon naturelle, avec un mélange de naringine, néohespéridine, hespéridine, dihydrokaempférol, quercétine et kaempférol. La teneur en flavonoïdes est exprimée en hespéridine, et représente 3,68% du produit final, soit 3,68 grammes pour 100g d'EPP.

Enfin, cet extrait de pépins de pamplemousse ne contient aucun conservateur, ne présente pas de chlorure de benzéthonium ou de benzalkonium, pas d'additif et pas d'alcool.

2. 4. 3. Allégations présentées par le laboratoire

Il est précisé sur la fiche du QuantaEPP que la vitamine C qu'il contient contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, à protéger les cellules contre le stress oxydatif ainsi qu'à réduire la fatigue.

2. 4. 4. Conseils d'utilisation

Le QuantaEPP doit être pris à raison de 10 gouttes trois fois par jour. Il est possible de l'utiliser plusieurs semaines durant, ou de réaliser plusieurs cures discontinues selon les besoins de chacun.

Contrairement aux autres extraits de pépins de pamplemousse, il est aussi précisé une posologie pour les enfants. Ainsi, les enfants de moins de 6 ans peuvent en prendre 1 goutte pour 5 kg de poids corporel, et ce deux fois par jour. Les enfants âgés de 6 à 14 ans devront respecter la posologie de 1/2 goutte par kg de poids corporel par jour, répartie en 2 ou 3 prises.

De plus, il est mentionné sur la fiche du produit que le jus de pamplemousse étant contre indiqué en association avec certains médicaments à cause de son action inhibitrice du cytochrome P 450 3A4, il est préférable d'être vigilant avec l'EPP, car, bien que cette interaction n'ait pas été montrée avec lui, elle n'en est pas moins une précaution d'emploi.

2. 5. EPP 700 ® et EPP 800+ ®

Ces deux spécialités sont commercialisées par le laboratoire Santé Verte, largement représenté dans le milieu officinal (Site internet n°27).



Figure 71 : Extraits de pépins de pamplemousse du laboratoire Santé Verte (Site internet n°27).

2. 5. 1. Composition chimique

Que cela soit l'EPP 700 ® ou l'EPP 800 + ®, ces deux extraits de pépins de pamplemousse sont fabriqués à partir de pépins uniquement de *Citrus x paradisi* Macfad.. Les pamplemousses utilisés sont récoltés en

Europe, et la fabrication des extraits a lieu en France.

La liste des ingrédients est la suivante :

- EPP 700 ® : épaississant (glycérol), extrait de pépins de pamplemousse enrichi en bio flavonoïdes, acide ascorbique, caramel colorant.
- EPP 800 + ® : agent épaississant (glycérine), eau, pépins de pamplemousse, vitamine C, bio flavonoïdes, arôme (huile essentielle d'Orange, de Thym et d'Arbre à thé), agent conservateur (sorbate de potassium).

Les flavonoïdes présents dans ces deux EPP sont rajoutés manuellement durant la fabrication. Ils sont présents à un taux de 700 mg pour 100 mL d'EPP 700 ®, et à un taux de 800 mg pour 100 mL d'EPP 800 + ®.

Tout comme les flavonoïdes, la vitamine C est ajoutée manuellement durant la fabrication, à un taux de 3 grammes pour 100 mL d'EPP, de façon équivalente dans ces deux spécialités.

2. 5. 2. Allégations présentées par le laboratoire

Le laboratoire Santé Verte décrit l'extrait de pépins de pamplemousse comme étant une solution d'origine naturelle contribuant au fonctionnement normal du système immunitaire grâce à son apport en vitamine C et en bio flavonoïdes, pouvant être utilisé aussi bien par voie interne que par voie externe.

2. 5. 3. Conseils d'utilisation

Il est préconisé d'utiliser l'EPP 800 + ® par voie interne à raison de 15 à 25 gouttes trois fois par jour, diluées dans de l'eau, chez les adultes. Pour les enfants à partir de 36 mois, cette posologie est diminuée à 3 gouttes par 10 kg de poids corporel.

Si on veut l'utiliser par voie externe, il convient pour une application cutanée. On pourra ainsi appliquer quelques gouttes pures, ou mélanger l'EPP avec un produit d'hygiène tel qu'un shampoing ou dentifrice, à raison de 2 gouttes par mL.

Les posologies sont identiques en tous points pour l'EPP 700 ®.

2. 6. Pamplemousse 400 et Pamplemousse 1600 Bio

Le Pamplemousse 400 Bio et le Pamplemousse 1600 Bio sont deux spécialités commercialisées par le laboratoire Super Diet, qui est lui aussi largement représenté en officine (Site internet n°28). Nous pouvons d'ailleurs remarquer que c'est le seul établissement pharmaceutique commercialisant de l'extrait de pépins de

pamplemousse, tous les autres laboratoires mentionnés dans cette thèse ne sont pas reconnus comme étant des établissements pharmaceutiques.



Figure 72 : EPP commercialisés par le laboratoire Super Diet (Site internet n°28).

2. 6. 1. Composition chimique

Ces deux extraits de pépins de pamplemousse sont différents, tant par les espèces de pamplemousse utilisées pour leur fabrication que par leur composition chimique finale.

En effet, le Pamplemousse 400 Bio est obtenu à partir des pépins et du péricarpe de *Citrus x paradisi* Macfad. ET de *Citrus maxima* (Burm.) Merr.. Les ingrédients notés sur la fiche de ce produit sont donc : extrait de pépins et de péricarpe de pamplemousse (support : glycérine et eau), antioxydant (acide ascorbique).

Il s'agit d'un EPP contenant 400 mg de bio flavonoïdes pour 100 mL de produit. La vitamine C n'est quant à elle pas quantifiée. De plus, il est noté que pour 100 mL de Pamplemousse 400 Bio, on peut compter 49,2 mg d'extrait hydroglycériné de pamplemousse. On ne peut donc pas connaître la quantité exacte d'extrait de pépins de pamplemousse pur.

Concernant le Pamplemousse 1600 Bio, seul *Citrus x paradisi* Macfad. est utilisé. Il est mentionné que sont utilisés dans la fabrication de cet extrait les pépins, la pulpe et l'écorce du pomelo. Les ingrédients notés sont donc : extrait glycériné de pépins, pulpe et écorce de pamplemousse, eau, antioxydant (acide ascorbique).

Cet EPP contient 1600 mg de bio flavonoïdes pour 100 mL de produit, et là non plus, la vitamine C n'est pas quantifiée. Tout comme pour le Pamplemousse 400 Bio, il est impossible de connaître la quantité exacte d'extrait de pépins de pamplemousse pure, étant noté que pour 100 mL de produit, on peut compter 84 mg d'extrait glycériné de pépins de pamplemousse.

2. 6. 2. Allégations présentées par le laboratoire

Le laboratoire Super Diet ne donne aucune indication quant à ses extraits de pépins de pamplemousse, si ce n'est qu'ils sont une source naturelle considérable de bio flavonoïdes. Mais il est bien précisé que ces produits sont des compléments alimentaires, et non des médicaments. D'un point de vue réglementaire, l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite ne doivent pas leur attribuer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquer ces propriétés, au risque de faire basculer le produit dans la définition juridique du médicament par présentation. Lorsqu'on évoque ce fait, on est en droit de penser que ce sont tous les autres laboratoires commercialisant des extraits de pépins de pamplemousse qui sont en tort, en leur attribuant un certain nombre de propriétés ou allégations.

2. 6. 3. Conseils d'utilisation

Le Pamplemousse 400 Bio peut être pris à raison de 10 à 30 gouttes trois fois par jour, diluées dans un verre d'eau, au cours des repas.

Le Pamplemousse 1600 Bio, étant plus concentré en flavonoïdes, peut n'être pris que deux fois par jour, à raison de 20 gouttes par prise.

3. Comparatif entre les extraits de pamplemousse liquides

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un grand nombre d'extraits de pépins de pamplemousse sur le marché, et tous ne revendiquent pas les mêmes indications. De plus, il s'avère que leur composition peut varier grandement, tant sur le plan des matières premières utilisées pour les fabriquer que sur la composition quantitative en principes actifs. C'est pourquoi nous allons établir un comparatif entre les 35 EPP que nous avons dénombrés. Notons que sur tous les laboratoires recensés comme commercialisant de l'extrait de pépins de pamplemousse, un seul est classé comme établissement pharmaceutique : le laboratoire Super Diet. De plus, il est nécessaire de noter que tous les laboratoires n'ont pas souhaité répondre aux questions que nous avons à leur poser. Il est bien souvent difficile de connaître la composition finale en extrait de pépins de pamplemousse, tout comme la composition chimique du produit dans sa totalité, et il est encore plus difficile de connaître le mode de fabrication de l'extrait, le laboratoire chargé de sa fabrication ou encore les matières premières utilisées.

EPP	Espèce de pamplemousse utilisée	Parties du fruit utilisées	Vitamine C	Flavonoïdes
Grapex 33% BioGrapex	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, non quantifiée	Présents naturellement, pas d'ajout : 520 mg pour 100 mL d'EPP
Grapex 60% BioGrapex	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	Présente naturellement dans le produit, pas	Présents naturellement, pas d'ajout : 748 mg pour 100

			d'ajout, non quantifiée	mL d'EPP
Grapex 77,9% BioGrapex	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	Acide ascorbique ajouté durant la fabrication : présent à 2%.	Présents naturellement, pas d'ajout : 1246 mg pour 100 mL d'EPP
Citrus 700 Boutique-nature	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	3g pour 100g d'EPP	700 mg pour 100 g d'EPP
Citrus 1200 Boutique-nature	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	1200 mg pour 100 g d'EPP
EPP Floralpina	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Pulpe	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, non quantifiée	Présents naturellement, pas d'ajout : 800 mg pour 100 mL d'EPP
EPP Jolivia	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins, Pulpe et Membranes Blanches	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	1200 mg pour 100 mL d'EPP
EPP Fructivia	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	?	800 mg pour 100 mL d'EPP : Naringine, hespéridine, néohespéridine, narirutine
EPP 1200 Bio 3 chênes	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Péricarpe	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, non quantifiée	1200 mg pour 100 mL
Gouttes Pépins de pamplemousse Cosmediet	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	700 mg pour 100 g d'EPP
Extrait fluide Pépins de pamplemousse Cosmediet	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	1200 mg pour 100 g d'EPP
Citrobiotic Dample	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Ecorce	3g pour 100 mL d'EPP	400 mg pour 100 mL d'EPP
EPP 600 Bio Dietaroma	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins, Pulpe et Membranes Blanches	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	600 mg pour 100 g d'EPP
EPP Originel Dioter	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad. OU <i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck selon les saisons	Pépins uniquement	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, non quantifiée	Présents naturellement, pas d'ajout : 400 mg pour 100 mL d'EPP
Olioseptil gouttes EPP Citrus actif Ineldea	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	3g pour 100 mL d'EPP	16 mg pour 45 gouttes d'EPP
Citruvital LaDrôme	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad. ET <i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins + Pulpe	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, non quantifiée	Présents naturellement, pas d'ajout : 1000 mg pour 100 mL d'EPP
EPP/GSE Plastimea	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Ecorce	2,88g pour 100 mL	2800 mg pour 100 mL d'EPP
EPP Nutrisanté	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	3g pour 100 mL d'EPP	1000 mg pour 100 mL d'EPP
Citroplus GSE Vertrieb	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Ecorce	3g pour 100 mL d'EPP	800 mg pour 100 mL d'EPP : naringine, isonaringine...
Oemine biocitrus Phytobiolab	?	Pépins + Pulpe	Ajout durant la fabrication : entre 3 à 4g pour 100 mL d'EPP selon les lots	Présents naturellement, pas d'ajout : 2,5 mg pour 10 gouttes
EPP Santarel	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	?	15 mg pour 75 gouttes d'EPP	?
EPP 700 ® Santé Verte	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins uniquement	Ajout durant la fabrication : 3g pour 100 mL d'EPP	Ajout durant la fabrication : 700 mg pour 100 mL d'EPP
EPP 800 + ® Santé Verte	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins uniquement	Ajout durant la fabrication : 3g pour 100 mL d'EPP	Ajout durant la fabrication : 800 mg pour 100 mL d'EPP
Citrosen Shyam International	?	?	3g pour 100 mL d'EPP	5000 mg pour 100 mL d'EPP : naringine, isonaringine
Pamplemousse 400 Bio SuperDiet	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad. ET <i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins + Péricarpe	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	400 mg pour 100 mL d'EPP : hespéridine, naringine, nobilétine etc.
Pamplemousse 1600 Bio SuperDiet	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins, Pulpe et Ecorce	Présence d'acide ascorbique, non quantifiée	1600 mg pour 100 mL d'EPP : hespéridine,

				naringine, nobilétine etc.
EPP Yves Ponroy	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	3g pour 100 mL d'EPP	400 mg pour 100 mL
Citropur Synerj-Health	Oranges, clémentines et pamplemousses.	?	Présence d'acide ascorbique, non quanti fié	?
EPP MGD Nature	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins uniquement	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout, 53 mg pour 45 gouttes d'EPP	Présents naturellement, pas d'ajout : 60 mg pour 45 gouttes d'EPP : naringine et isonaringine
EPP Naissance	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins, Pulpe et Membranes Blanches	?	?
Pomelo Biotic Propos Bio	?	?	Présence d'acide ascorbique :16% du produit final	800 mg pour 100 mL d'EPP
EPP Santa flor	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	?	112,5 mg pour 75 gouttes d'EPP	26,25 mg pour 75 gouttes d'EPP
Quanta EPP Phytoquant	<i>Citrus grandis</i> (L.) Osbeck	Pépins uniquement	Présente naturellement dans le produit, pas d'ajout : 2,5% du produit final (2,5g pour 100g d'EPP)	Présents naturellement, pas d'ajout : naringine, néohespéridine, hespéridine, dihydrokaempferol etc. Teneur en flavonoïdes exprimée en hespéridine : 3,68% du produit final (3,68g pour 100 g d'EPP)
Citronat 400 GPH Diffusion	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Pulpe	?	400 mg pour 100 mL d'EPP
Citronat 800 GPH Diffusion	<i>Citrus x paradisi</i> Macfad.	Pépins + Pulpe	?	800 mg pour 100 mL d'EPP

Tableau 13 : Comparatif entre les différents EPP sous forme liquide recensés.

Le nom des laboratoires commercialisant les EPP recensés est noté en **bleu**.

Les "?" signifi ent que les laboratoires n'ont pas souhaité répondre à nos questions.

Comme le démontre ce tableau, il existe peu d'extraits de pépins de pamplemousse similaires, la quantité de flavonoïdes pouvant aller de 400 mg pour 100 mL d'EPP à 5000 mg pour 100 mL d'EPP, ce qui correspond à une différence d'un facteur 12,5. Pour ce qui est de la vitamine C, elle est souvent présente dans les extraits de pépins de pamplemousse, mais il est difficile de savoir si elle l'est de façon naturelle ou non.

Pour autant, il est important de savoir qu'il n'existe que quelques laboratoires fabriquant les extraits de pépins de pamplemousse, et la plupart des laboratoires référencés dans ce tableau ne sont que distributeurs, et non fabricants. Malheureusement, il est très compliqué de connaître le laboratoire fabricant, et la plupart des distributeurs d'extraits de pépins de pamplemousse manquent grandement de transparence à ce sujet.

Il existe une certaine variabilité concernant les espèces utilisées dans la fabrication des extraits de pépins de pamplemousse, comme le démontre ce diagramme.

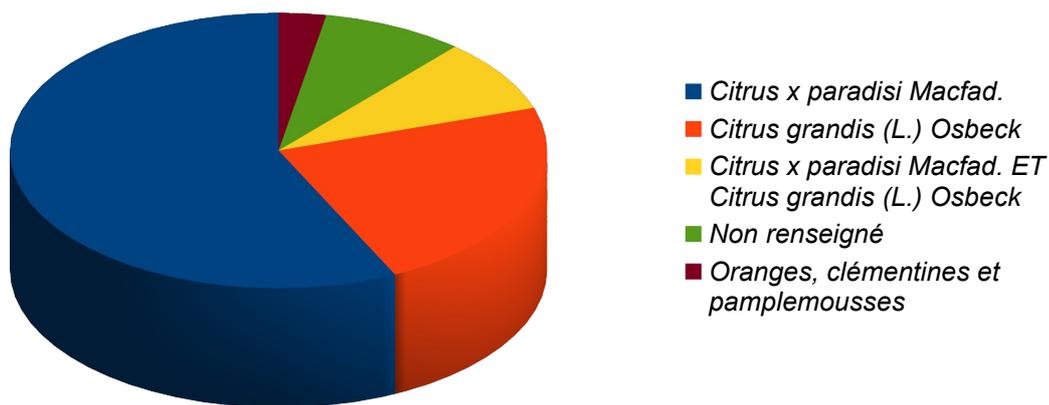


Figure 73 : Répartition des espèces de pamplemousse/pomelo utilisées dans la fabrication des 35 EPP recensés.

En fin, bien que l'on parle d'extraits de pépins de pamplemousse, nous avons pu remarquer que le pépin n'est pas toujours la seule matière première utilisée lors de la fabrication de ces extraits. En effet, la pulpe ou le péricarpe du pamplemousse sont souvent intégrés dans la formulation de ces produits, étant eux mêmes riches en flavonoïdes ou vitamine C, a fin d'augmenter le taux de ces principes actifs dans le produit fini. C'est sur ce point que les laboratoires ont été le moins enclins à répondre, comme il est possible de le constater sur ce diagramme.

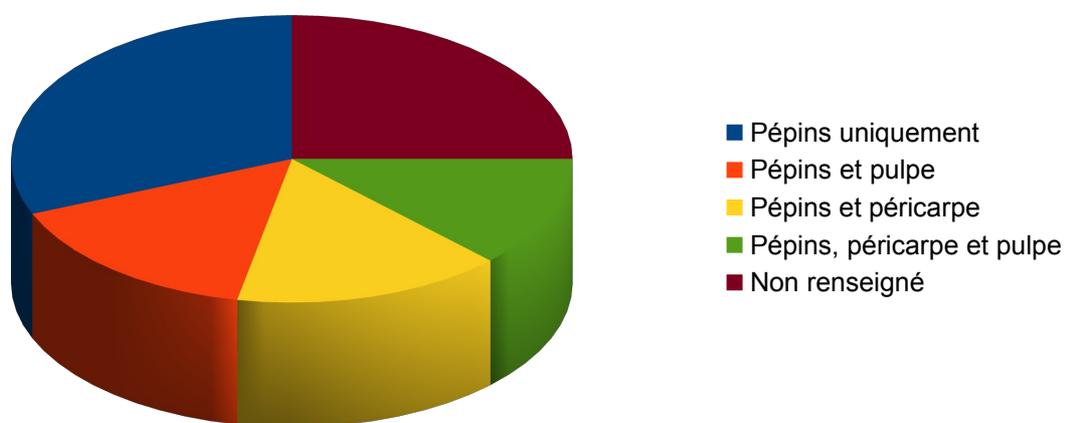


Figure 74 : Variabilité des matières premières utilisées dans les 35 EPP recensés.

DISCUSSION

Malgré l'engouement autour de l'extrait de pépins de pamplemousse et les promesses thérapeutiques qu'il apporte, il semble nécessaire de garder un sens critique face à son action et son utilisation.

Tout d'abord, la littérature scientifique évoquant les activités antimicrobiennes, immunostimulantes et antioxydantes de ces extraits fait référence à des extraits fabriqués à partir de pépins et de pulpe de *Citrus x paradisi* Macfad.. Or, nous avons pu constater que les extraits de pépins de pamplemousse présents sur le marché français ne sont pas tous produits à partir des mêmes matières premières, certains utilisant le dit *Citrus x paradisi* Macfad., d'autres utilisant *Citrus grandis* (L.) Osbeck. De plus, il semble que les extraits soient tantôt obtenus à partir de pépins uniquement, tantôt à partir de pépins et de pulpe, ou encore de pépins et de péricarpe.

Le pomelo est plus riche en vitamine C et flavonoïdes que le pamplemousse, que cela soit au niveau des pépins ou du jus de son fruit. De la même manière, que cela soit pour le pomelo ou le pamplemousse, la composition en principes actifs est différente en fonction des pépins, de la pulpe ou de l'écorce.

Il semble donc évident que la composition finale de l'extrait de pépins de pamplemousse soit dépendante des espèces et matières premières utilisées, et que de plus amples recherches soient nécessaires afin de comparer l'action de tous ces extraits de pépins de pamplemousse différents.

Ensuite, le problème de la vente de compléments alimentaires sur internet se pose. En effet, sur les 35 extraits de pépins de pamplemousse recensés, tous se vendent sur internet, mais il apparaît que les informations sur un même produit sont souvent différentes d'un site à l'autre, ce qui peut facilement perdre le consommateur et décrédibiliser le produit.

C'est pourquoi le pharmacien d'officine doit faire preuve d'une vigilance toute particulière quant au conseil des extraits de pépins de pamplemousse, en s'assurant d'avoir toutes les informations nécessaires à sa disposition, n'hésitant pas à se renseigner de façon approfondie auprès du laboratoire, aussi bien sur la composition du produit, que les études réalisées pour démontrer son action.

Enfin, il est important de mettre en avant le possible problème des interactions médicamenteuses avec les extraits de pépins de pamplemousse. En effet, le jus de pamplemousse est un inhibiteur enzymatique reconnu, et connaissant le flou autour de la composition chimique des extraits de pépins de pamplemousse, pouvant contenir du jus de pamplemousse pour certains, il apparaît évident qu'une prudence toute particulière soit de mise quant aux patients polymédiqués souhaitant consommer de l'extrait de pépins de pamplemousse. Ici encore, des recherches plus approfondies semblent nécessaires afin d'évaluer le pouvoir inhibiteur enzymatique des différents extraits de pépins de pamplemousse, pour pouvoir ensuite adapter le conseil au mieux selon les patients et leur médication.

Une standardisation quant au procédé de fabrication et à la composition des extraits de pépins de pamplemousse semble nécessaire, trop de spécialités différentes existant, avec un trop grand flou autour de leur composition, et de leur action.

CONCLUSION

Bien que les compléments alimentaires à base de plantes soient mis en avant de façon considérable depuis quelques années, bien souvent dans le cadre d'une stratégie marketing, il règne autour de leur fabrication et de leur composition un "flou" non négligeable, qui rend d'autant plus difficile leur conseil.

Les extraits de pépins de pamplemousse n'y font pas exception, et nous avons pu constater que leur composition chimique exacte, aussi bien que leur procédé de fabrication, restent un secret bien gardé par les laboratoires les commercialisant.

Néanmoins, la littérature scientifique a mis en évidence l'action de ces extraits aussi bien en tant qu'agent antibactériens, qu'agents antiviraux, ou encore anti-oxydants, ce qui les rend intéressants dans de nombreux maux du quotidien.

De plus, leur innocuité et leur absence de toxicité les propulsent comme remède utile pour toute la famille, et entretient l'engouement qui règne autour d'eux.

Après une synthèse comparative de la plupart des extraits présents sur le marché, il semble primordial d'approfondir les études sur ces extraits, dont le nombre de spécialités ne cesse d'augmenter.

Ce n'est que dans un contexte argumenté que le pharmacien d'officine, acteur de santé, pourra pleinement remplir son rôle de conseil avisé auprès des patients.

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Vitamines, minéraux et substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires.

ANNEXE 2 : Déclaration de mise sur le marché d'un complément alimentaire.

ANNEXE 3 : Informations à communiquer en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes et la sécurité des préparations de plantes.

ANNEXE 4 : Formulaire de déclaration de nutrivigilance.

ANNEXE 1

VITAMINES, MINÉRAUX ET SUBSTANCES VITAMINIQUES ET MINÉRALES POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES.

1- Vitamines.

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

2- Minéraux.

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

3- Substances vitaminiques.

– Vitamine A.

Rétinol.
Acétate de rétinol.
Palmitate de rétinol.
Bêta-carotène.

– Vitamine D.

Cholécalciférol.
Ergocalciférol.

– Vitamine E.

D-alpha-tocophérol.
DL-alpha-tocophérol.
Acétate de D-alpha-tocophérol.
Acétate de DL-alpha-tocophérol.
Succinate acide de D-alpha-tocophérol.

– Vitamine K.

Phylloquinone (phytoménadione).

– Vitamine B1.

Chlorhydrate de thiamine.

Monoitrate de thiamine.

– Vitamine B2.

Ribo flavine.

Ribo flavine-5'-phosphate de sodium.

– Niacine.

Acide nicotinique.

Nicotinamide.

– Acide pantothénique.

D-pantothénate de calcium.

D-pantothénate de sodium.

Dexpanthénol.

– Vitamine B6.

Chlorhydrate de pyridoxine.

Pyridoxine-5'-phosphate.

– Folates.

Acide ptéroylmonoglutamique.

L-méthylfolate de calcium.

– Vitamine B12.

Cyanocobalamine.

Hydroxocobalamine.

– Biotine.

D-biotine.

– Vitamine C.

Acide L-ascorbique.

L-ascorbate de sodium.

L-ascorbate de calcium.

L-ascorbate de potassium.

L-ascorbyl 6-palmitate.

4- Substances minérales.

Carbonate de calcium.

Chlorure de calcium.

Sels de calcium de l'acide citrique.

Gluconate de calcium.

Glycérophosphate de calcium.

Lactate de calcium.

Sels de calcium de l'acide orthophosphorique.

Hydroxyde de calcium.

Oxyde de calcium.

Acétate de magnésium.

Carbonate de magnésium.

Chlorure de magnésium.

Sels de magnésium de l'acide citrique.

Gluconate de magnésium.

Glycérophosphate de magnésium.

Sels de magnésium de l'acide orthophosphorique.

Lactate de magnésium.

Hydroxyde de magnésium.

Oxyde de magnésium.

Sulfate de magnésium.

Carbonate ferreux.

Citrate ferreux.

Citrate ferrique d'ammonium.

Gluconate ferreux.

Fumarate ferreux.

Diphosphate ferrique de sodium.

Lactate ferreux.

Sulfate ferreux.

Diphosphate ferrique (pyrophosphate ferrique).

Saccharate ferrique.

Fer élémentaire (issu de la réduction du carbonyle, de Lactate de sodium.

la réduction électrolytique et de la réduction de Hydroxyde de sodium.

l'hydrogène).

Bisglycinate ferreux.

Carbonate de cuivre.

Citrate de cuivre.

Gluconate de cuivre.

Sulfate de cuivre.

Complexe cuivre-lysine.

Iodure de sodium.

Iodate de sodium.

Iodure de potassium.

Iodate de potassium.

Acétate de zinc.

Chlorure de zinc.

Citrate de zinc.

Gluconate de zinc.

Lactate de zinc.

Oxyde de zinc.

Carbonate de zinc.

Sulfate de zinc.

Carbonate de manganèse.

Chlorure de manganèse.

Citrate de manganèse.

Gluconate de manganèse.

Glycérophosphate de manganèse.

Sulfate de manganèse.

Bicarbonate de sodium.

Carbonate de sodium.

Chlorure de sodium.

Citrate de sodium.

Gluconate de sodium.

Sels de sodium de l'acide orthophosphorique.
Bicarbonate de potassium.
Carbonate de potassium.
Chlorure de potassium.
Citrate de potassium.
Gluconate de potassium.
Glycérophosphate de potassium.
Lactate de potassium.
Hydroxyde de potassium.
Sels de potassium de l'acide orthophosphorique.

Sélénate de sodium.
Hydrogénosélénite de sodium.
Sélénite de sodium.
Chlorure de chrome (III).
Sulfate de chrome (III).
Molybdate d'ammoniaque [molybdène (VI)].
Molybdate de sodium [molybdène (VI)].
Fluorure de potassium.
Fluorure de sodium.

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

Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires

Version consolidée au 29 Juillet 2016

ANNEXE 2

DÉCLARATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE

CADRE RESERVÉ À L'ADMINISTRATION	
Date de réception _____	Date d'échéance _____
Nom du produit :	Déclarant :
N° d'enregistrement :	Affaire suivie par :

 N° 15265*01	Déclaration de mise sur le marché d'un complément alimentaire (Décret n°2006-352 du 20 mars 2006)	
<p>1- STATUT DU DÉCLARANT</p> <p><input type="checkbox"/> Vous êtes déclarant : vous déposez une déclaration à votre nom. <i>Vous devez remplir le volet 1.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Vous êtes mandataire : vous déposez une déclaration pour le compte d'un responsable de la mise sur le marché, français ou européen. <i>Vous devez remplir les volets 1 et 2.</i></p> <p>2- NATURE DE LA DÉCLARATION</p> <p><input type="checkbox"/> Il s'agit d'une première déclaration. <i>Vous devez remplir les volets 3 à 10.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Il s'agit d'une déclaration simplifiée (c'est-à-dire d'un complément alimentaire déjà déclaré par le responsable de la mise sur le marché européen). <i>Vous devez remplir le volet 10. Vous n'avez pas à remplir les volets 3 à 9.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Il s'agit d'une déclaration de modification d'un complément alimentaire déjà déclaré. La modification porte sur :</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> La présentation du complément alimentaire (<i>volet 3</i>) ;</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Les conditions d'utilisation du complément alimentaire (<i>volet 4</i>) ;</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> La formule (liste d'ingrédients) du complément alimentaire (<i>volet 5 à 8</i>).</p> <p>Date prévisionnelle de <input type="checkbox"/> l'arrêt de fabrication <input type="checkbox"/> commercialisation de la version précédente : _____</p> <p><input type="checkbox"/> Il s'agit d'une déclaration d'arrêt de fabrication ou de commercialisation. Date prévisionnelle de <input type="checkbox"/> l'arrêt de fabrication <input type="checkbox"/> commercialisation _____</p> <p>3- PROCÉDURE SUIVIE (Cette partie ne concerne que les premières déclarations et les déclarations de modification.)</p> <p><input type="checkbox"/> Procédure article 15 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 : Le complément alimentaire est conforme aux dispositions nationales. <i>Vous devez remplir les volets 3 à 8 et le volet 10.</i></p> <p><input type="checkbox"/> Procédure article 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 : Le complément alimentaire contient une préparation de plante ou une substance à but nutritionnel ou physiologique qui n'est pas autorisée à ce jour en France. Cette procédure repose sur le principe de libre circulation des marchandises. <i>Vous devez remplir les volets 3 à 10.</i></p> <p>4- IDENTIFICATION DU COMPLÉMENT ALIMENTAIRE A DÉCLARER</p> <p>Nom du produit :</p> <p>Marque :</p> <p>Gamme :</p> <p>Forme : </p>		

VOLET N°1 : IDENTIFICATION DU DÉCLARANT

1- IDENTITÉ DU DÉCLARANT

Raison sociale :

Enseigne (nom commercial) :

N°SIRET ou TVA intracommunautaire :

..
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

2- ACTIVITÉS DU DÉCLARANT

Veillez cochez la ou les case(s) correspondante(s) à vos activités :

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Façonnier | <input type="checkbox"/> Fabricant | <input type="checkbox"/> Conseil |
| <input type="checkbox"/> Importateur | <input type="checkbox"/> Introduceur | <input type="checkbox"/> Distributeur |

3- COORDONNÉES DU DÉCLARANT

Adresse du siège social :

N° et voie :

Complément d'adresse : Code postal (Dept DOM-TOM) :

--	--	--	--	--

Commune : Pays : ▾

Contacts institutionnels :

Téléphone : Télécopie :

Messagerie électronique :

Site internet :

4- CONTACTS POUR LA DÉCLARATION (en l'absence du mandataire)

Civilité : Monsieur Madame

Nom :

Prénom :

Téléphone : Télécopie :

Messagerie électronique :

Site internet :

VOLET N°2 : IDENTIFICATION DU MANDATAIRE

1- IDENTITÉ DU MANDATAIRE

Raison sociale :

Enseigne (nom commercial) :

N°SIRET ou TVA intracommunautaire

2- COORDONNÉES DU MANDATAIRE

Adresse du siège social :

N° et voie :

Complément d'adresse : Code postal (Dept DOM-TOM) :

Commune : Pays :

Contacts institutionnels :

Téléphone : Télécopie :

Messagerie électronique :

Site internet :

3- CONTACTS POUR LA DÉCLARATION

Civilité : Monsieur Madame

Nom :

Prénom :

Téléphone : Télécopie :

Messagerie électronique :

Site internet :

VOLET N°4 : CONSEILS D'UTILISATION

1- RECOMMANDATION D'EMPLOI

Dose journalière recommandée :

Mode d'emploi :

Durabilité minimale :

2- CONSOMMATION DECONSEILLÉE

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Enfants < 3 ans | <input type="checkbox"/> Enfants < 12 ans | <input type="checkbox"/> Adolescents |
| <input type="checkbox"/> Hypertension | <input type="checkbox"/> Grossesse | <input type="checkbox"/> Allaitement |
| <input type="checkbox"/> Antécédents du cancer du sein | <input type="checkbox"/> Allergie aux dérivés salicylés | <input type="checkbox"/> Sous anticoagulant |
| <input type="checkbox"/> Sous traitement pour la thyroïde | <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale | |
| <input type="checkbox"/> Autre Précisez : | | |

3- MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Consultez un professionnel de santé
- Usage prolongé déconseillé
- Prise déconseillée en dehors des repas
- Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical
- Autre

Précisez :

.....

.....

.....

.....

.....

VOLET N°6 : FOCUS SUR LES PLANTES MISES EN OEUVRE

Nom scientifique (latin)	Partie utilisée	Type de préparation	Quantité de préparation par DJM (en mg)

VOLET N°7 : FOCUS SUR LES MICRO-ORGANISMES MIS EN OEUVRE

Nom scientifique (Genre – Espèce)	Souche	Quantité par DJM (en CFU)
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		
▼		

2- LES SUBSTANCES ACTIVES

Nom	Ingrédient(s) source(s)	Quantité par DJR (en mg)

3- LES INGREDIENTS ACTIFS SANS SUBSTANCES ACTIVES

Nom	Quantité par DJR (en mg)

VOLET N°9 : PRINCIPE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE- ARTICLE 16

A remplir uniquement en cas de procédure **article 16 du décret n° 2006-352**.

LE PRODUIT EST LÉGALEMENT FABRIQUÉ OU COMMERCIALISÉ DANS UN AUTRE ÉTAT MEMBRE

Pays de référence :

N'oubliez pas de joindre le document des autorités officielles du pays de référence attestant de la commercialisation légale du produit.

LES INGRÉDIENTS SONT LÉGALEMENT AUTORISÉS DANS UN AUTRE ÉTAT MEMBRE

Ingrédients	Pays de référence / source réglementaire	Restrictions applicables dans le pays de référence
	<input type="checkbox"/>	

VOLET N°10 : FINALISATION DE LA DÉCLARATION

1- LISTE DES PIÈCES À FOURNIR

Attention : toutes les pièces ne sont pas à joindre systématiquement. Seul l'étiquetage est à joindre obligatoirement, dans tous les cas.

Veillez cocher les cases correspondantes aux documents annexés.

- PJ1. Etiquetage lisible (voir les recommandations de l'article 13 du règlement (CE) n°1169-2011 concernant l'information du consommateur sur les denrées alimentaires),

Preuves requises pour la reconnaissance mutuelle

- PJ2. Texte réglementaire – joindre le texte ou un lien Internet
 PJ3. Attestation d'une autorité compétente
 PJ4. Registre de produits déclarés et n° d'enregistrement
 PJ5. Autre(s) preuve(s)

Éléments techniques

- PJ6. Fiche(s) de spécifications – matières premières, ingrédients...
 PJ7. Profil(s) chimique(s)
 PJ8. Bulletin(s) d'analyse
 PJ9. Certificat(s) de fournisseur
 PJ10. Avis d'agences sanitaires – EFSA, Anses, ANSM...
 PJ11. Autre(s) élément(s) technique(s)

Documents administratifs complémentaires

- PJ12. Attestation de déclaration d'un responsable UE
 PJ13. Facture(s)
 PJ14. Autres documents administratifs

2- ENGAGEMENT

Personne responsable des informations figurant dans la déclaration (déclarant ou mandataire) :

Je, soussigné

atteste avoir qualité pour déclarer la mise sur le marché d'un complément alimentaire. Je certifie exacts les renseignements qui y sont contenus. Toute fausse déclaration est passible des peines prévues à l'article 441-1 du code pénal.

J'ai pris connaissance des obligations qui incombent au responsable de la mise sur le marché de compléments alimentaires en application notamment de l'article L. 212-1 du code de la consommation et du paragraphe 1 de l'article 17 du règlement (CE) n°178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires.

Fait à :

Signature :

Le :

ANNEXE 3

INFORMATION À COMMUNIQUER EN CE QUI CONCERNE LA CARACTÉRISATION DES PRÉPARATIONS DE PLANTES ET LA SÉCURITÉ DES PRÉPARATIONS DE PLANTES.

I- Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes.

La nature des informations à communiquer dépend du cas d'espèce et de l'analyse des risques réalisée par l'exploitant du secteur alimentaire concerné.

1. Plante :

- Nom scientifique (famille botanique, genre, espèce, variété avec nom d'auteur et le cas échéant chénotype).
- Nom vernaculaire.
- Partie utilisée.
- Origine géographique (continent, pays, région).
- Conditions de culture et de récolte, procédés agricoles.

2. Matière première végétale utilisée pour la fabrication de la préparation de plante :

Spécifications en accord avec un standard de référence (pharmacopées, standard interne...) incluant des critères d'identification ainsi que le dosage des marqueurs pertinents (constituants responsables des effets physiologiques, autres marqueurs éventuels) et, le cas échéant, des constituants responsables d'effets indésirables.

3. Procédé de fabrication de la préparation de plante :

- Etapes de la fabrication et taille des lots.
- Description des procédés de fabrication (incluant des informations sur les solvants et substances entrant dans les procédés, sur le ratio entre la plante et l'extrait).
- Précautions spéciales (lumière, température...).
- Procédés d'élimination des constituants à risque.

4. Préparation de plante et produit fini :

- Critères de standardisation : marqueurs pertinents (ratio plante / extrait, constituants responsables des effets physiologiques, autres marqueurs), constituants responsables d'effets indésirables.
- Spécifications (niveaux quantitatifs par portion journalière recommandée, pour les marqueurs et les constituants responsables d'effets indésirables).
- Critères de pureté (microbiologie, métaux lourds, solvants résiduels, autres contaminants).
- Matériaux de conditionnement utilisés et conditions de stockage.
- Surveillance après commercialisation du complément alimentaire.

- Etude de stabilité.

II - Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la sécurité des préparations de plantes.

1. Niveau d'exposition :

- Consommation prévisionnelle de la plante et de la préparation de plante, incluant la quantité (exposition maximale et moyenne), fréquence et durée.
- Consommation potentielle de la plante et de la préparation de plante par le biais d'autres sources alimentaires.
- Modalités d'utilisation de la préparation de plante.
- Données connues de consommation de la plante et de la préparation de plante.

2. Données toxicologiques :

- Constituants responsables d'effets indésirables (identification, dosage).
- Données de toxicologie provenant de la bibliographie pour la préparation de plante et des préparations similaires (limites de sécurité ou doses tolérables en substances actives ou en traceurs, limites en métabolites secondaires potentiellement toxiques).
- Evolutions dans le procédé de fabrication, notamment par rapport à l'usage traditionnel et conséquence présumée et/ou objectives sur la composition.
- Analyse des risques démontrant l'innocuité dans les conditions proposées (cible, portion journalière recommandée...).
- Informations recueillies dans le cadre de la surveillance de la survenue d'incidents au niveau mondial. Ces informations concernent également une actualisation des données bibliographiques sur de nouveaux composants identifiés dans la plante et dans les espèces voisines ainsi que sur leurs effets toxiques.
- Contre-indications éventuelles, notamment pour certaines populations (femmes enceintes, femmes allaitantes, enfants...).
- Interactions moléculaires connues et supposées.

3. Données toxicologiques additionnelles si des risques spécifiques ont été identifiés :

Si les données de chimiotaxonomie ou d'analyse chimique mettent en évidence l'existence d'un risque spécifique lié notamment à la présence de substances chimiques identifiées, la réalisation d'études toxicologiques s'avère nécessaire selon les cas : toxicocinétique, génotoxicité, toxicité subchronique, autres études en fonction des informations disponibles (reproduction, développement, système nerveux, immunologie, carcinogénicité...).

ANNEXE 4

FORMULAIRE DE DÉCLARATION DE NUTRIVIGILANCE.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction
de l'évaluation des risques
Nutravigilance
14, rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou par Fax : 01 49 77 26 13

Dispositif de nutravigilance

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

Art. L. 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la santé publique



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

© Anses mars 2015

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

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

Profession Médecin Pharmacien Autre **Autre, précisez**

Nom * ou cachet du déclarant

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone Télécopie

Adresse électronique

B - Données relatives au consommateur
* Champs obligatoires

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

Sexe Homme Femme **Grossesse en cours** oui Non Ne sait pas si grossesse
date dernières règles

Poids en kg (nombre entier) Profession Taille (cm)

Antécédents du consommateur

Description des facteurs/
antécédents ayant pu favoriser
l'effet indésirable

sans information

C - Produits alimentaires suspectés
* Champs obligatoires

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*			
Fabricant			
N° de lot			
Motif de la consommation			
Dose de consommation			
Lieu d'achat	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Pharmacie <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Autre
Autre : précisez	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Date du début de la consommation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Arrêt du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Date de fin de la consommation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets / / Délai d'apparition (en nb d'heures, de jours, de semaines)

Description des symptômes et examens réalisés *
(si le cadre n'est pas assez grand, il est possible d'envoyer un document plus long)

Consultations Médecin Urgences Hospitalisation
Mise en œuvre de traitement oui Non Ne sait pas
Évolution Guérison général Guérison en cours Pas de guérison Inconnue

Si traitement, lequel ?

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

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

sans information

Alcool	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Tabac	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Café	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Cannabis	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas	Quantité	<input type="text"/>
Autres drogues	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Ne sait pas		

F - Commentaire éventuels

Autre informations et commentaires

[envoyer par mail](#)

Merci pour votre déclaration.

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

BIBLIOGRAPHIE

Aegerter V. A. & Von Gunten V. - 2011 - *La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses* - Caduceus Express - Volume 13 - Numéro 6.

Armando C., Maythe S., Beatriz N. P. - 1998 - *Antioxydant Activity of Grapefruit Seed Extract on Vegetable Oils* - *Journal of the Science of Food and Agriculture* - Volume 77 - Numéro 4 - p. 463-467.

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

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

Bailey D. G., Malcolm J., Arnold O., Spence J. D. - 1998 - *Grapefruit juice-drug interactions* - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Volume 46 - Numéro 2 - p. 101-110.

Bernatoniené J, Keraitè R., Masteiková 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* - Volume 62 - Numéro 5 - p. 212-219.

Bettach D. - 2013 - *L'Extrait de Pépins de Pamplemousse : Données Actuelles* - Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie - Université Paris Descartes.

Bonnard N., Brondeau M.-T., Falcy M., Protois J.-C., Schneider O. - 2005 - *Fiche toxicologique n°253 - Chlorures d'alkyldiméthylbenzylammonium* - INRS - www.inrs.fr - http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_253 - site consulté le 24 Août 2016.

Botineau M. - 2010 - *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs* - Ed. Tec & Doc / Lavoisier.

Brandin H., Myrberg O., Rundlöf T, Arvidsson A.-K., Brenning G. - 2007 - *Adverse effects by artificial grapefruit seed extract products in patients on warfarin therapy* - *European Journal of Clinical Pharmacology* - Volume 63 - Numéro 6 - p. 565-570.

Brandin H., Viitanen E., Myrberg O., Arvidsson A.-K. - 2007 - *Effects of Herbal Medicinal Products and Food Supplements on Induction of CYP1A2, CYP3A4 and MDR1 in the Human Colon Carcinoma Cell Line*

LS180 - Phytotherapy Research - Volume 21 - Numéro 3 - p. 239-244.

Brorson Ø & Brorson S.-H. - 2007 - *Grapefruit Seed Extract is a powerful in vitro agent against motile and cystic forms of Borrelia burgdorferi sensu lato* - Infection - Volume 35 - Numéro 3 - p. 206-208.

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

Bruneton J. - 2016 - *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales* - 5^{ème} Ed. Tec & Doc / Lavoisier.

Burmester G.-R., Pezzutto A. - 2008 - *Atlas de poche d'immunologie* - 2^{ème} édition - Ed Flammarion Médecine - Sciences.

Cao S., Xu W., Zhang N., Whang Y., Luo Y.-B., He X., Huang K. - 2012 - *A mitochondria-dependent pathway mediates the apoptosis of GSE-induced yeast* - PlosOne - Volume 7 - Numéro 3 - [www.plosone.org : http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032943](http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0032943) consulté le 30 Août 2016.

Chaidedgumjorn A., Sotanaphun U., Kitcharoen N., Asavapichayont P., Satiraphan M., Sriamornsak P. - 2009 - *Pectins from Citrus maxima* - Pharmaceutical Biology - Volume 47 - Numéro 6 - p. 521-526.

Chirumbolo S. - 2010 - *The role of Quercetin, Flavonols and Flavones in modulating inflammatory cell function* - Inflammation & Allergy-Drug Targets - Volume 9 - Numéro 4 - p. 263-285.

Cho S.H., Seo I.W., Choi J.D., Joo I.S. - 1990 - *Antimicrobial and antioxydant activity of grapefruit and seed extract on fishery products* - Korean Journal of Fisheries and Aquatic Sciences - Volume 23 - Numéro 6 - p. 289-296.

Choi J.-S., Lee Y.-R., Ha Y.-M., Seo H.J., Kim Y.H., Park S.-M., Sohn J.H. - 2014 - *Antibacterial effect of grapefruit seed extract (GSE) on Makgeolli-Brewing microorganisms and its application in the preservation of fresh Makgeolli* - Journal of Food Science - Volume 79 - Numéro 6 - p. 1159-1167.

Corre C., Dalvai J., Dampfhofer M., Lamberlin M., Terrasson R. - 2009 - *Les parabens : quelle problématique pour la santé publique ?* - Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique - http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/memoires/ase_igs/2009/parabens.pdf

Cushnie T. P. T. & Lamb A. J. - 2005 - *Antimicrobial activity of flavonoids* - International Journal of Antimicrobial Agents - Numéro 26 - Numéro 5 - p. 343-356.

Cvetnic Z. & Vladimir-Knezevic S. - 2004 - *Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic*

extract - Acta pharmaceutica - Volume 54 - p. 243-250.

Da Silva F. - 2010 - *Utilisation des huiles essentielles en infectiologie ORL* - Thèse de pharmacie.

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

DeFranco A., Locksley R.M., Robertson M. - 2009 - *Immunité, la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires* - Ed. De Boeck.

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

Dorosz P. - 1995 - *Interac, Guide pratique des interactions médicamenteuses* - Ed. Maloine.

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

Dupont F. & Guignard J.-L. - 2015 - *Abrégés de pharmacie : Botanique, Les familles de plantes* - 16ème Ed. Elsevier Masson - p. 243-246.

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

Farrer-Halls G. - 2010 - *La bible de l'aromathérapie & des huiles essentielles* - Deuxième édition - Ed. Guy Trédaniel.

Faucon M. - 2015 - *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale. Fondements & aide à la prescription* - Ed. Sang de la Terre.

Fishman G. M. & Chikovani D. M. - 1987 - *Carotenoids of the rind of citrus fruits* - Chemistry of Natural Compounds - Volume 26 - Numéro 6 - p. 766-767.

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

Franchomme P., Jollois R., Péroël D. - 2001 - *L'aromathérapie exactement, Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques* - Editions Roger Jollois.

Fuhr U. - 1998 - *Drug Interactions with Grapefruit Juice. Extent, Probable Mechanism and Clinical Relevance* - Drug Safety - Volume 18 - Numéro 4 - p. 251-272.

Ganzer M., Aberham A., Stuppner H. - 2006 - *Development and Validation of an HPLC/UV/MS Method for Simultaneous Determination of 18 Preservatives in Grapefruit Seed Extract* - Journal of Agricultural and Food Chemistry - Volume 54 - p. 3768-3772.

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

Guo L.-Q., Fukuda K., Ohta T., Yamazoe Y. - 2000 - *Role of furanocoumarin derivatives on Grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity* - Drug, Metabolism and Disposition - Volume 28 - Numéro 7 - p. 766-771.

Havsteen B.H. - 2002 - *The biochemistry and medical significance of the flavonoids* - Pharmacology & Therapeutics - Volume 96 - p. 67-202.

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 - Volume 8 - Numéro 3 - p. 333-340.

INERIS - 2014 - *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Triclosan, DRC-14-136881-07001A* - p.42 - <http://rsde.ineris.fr/> ou <http://www.ineris.fr/substances/fr/>.

Ionescu G., Kiehl R., Wichmann-Kunz F., Williams C., Ba L., Levine S. - 1990 - *Oral Citrus Seed Extract in Atopic Eczema : In Vitro and In Vivo Studies on Intestinal Microflora* - Journal of Orthomolecular Medicine - Volume 5 - Numéro 3 - p. 155-157.

Kane G. C. & Lipsky J. J. - 2000 - *Drug-Grapefruit Juice Interactions* - Mayo Clinic Proceedings - Volume 75 - Numéro 9 - p. 933-942.

Kanmani P. & Rhim J.-W. - 2014 - *Antimicrobial and physical-mechanical properties of agar-based films incorporated with grapefruit seed extract* - Carbohydrate Polymers - Volume 102 - p. 708-716.

Khan M.-U.-D. & Mackinney G. - 1952 - *Carotenoids in grapefruit, Citrus paradisi* - Plant Physiology - Volume 28 - Numéro 3 - p. 550-552.

Krajewska-Kulak E., Lukaszuk C., Niczypruk W. - 2003 - *Antifungal activity of 33% grapefruit-water glycérol solution* - Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology - Volume 17 - Numéro 4 - p. 486-487.

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

Numéro 1 - p. 97-107.

Lemarchand P. - 2008 - *Métabolites dérivés de l'oxygène et Stress Oxydatif* - Cours de Biologie cellulaire - Médecine Nantes - <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/587.pdf> - Consulté le 31 Août 2016.

Levêque D., Lemachatti J., Nivoix Y., Coliat P., Santucci R., Ubeaud-Séquier G., Beretz L., Vinzio S. - 2010 - *Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique* - La Revue de Médecine Interne - Volume 31 - Numéro 2 - p. 170-179.

Lucera A., Mastromatteo M., Sinigaglia M., Corbo M. R. - 2009 - *Combined effects of thymol, carvacrol and grapefruit seed extract on lipid oxydation and colour stability of poultry meat preparations* - International Journal of Food Science and Technology - Volume 44 - Numéro 11 - p. 2256-2267.

Lüllmann H., Mohr K., Hein L. - 2010 - *Atlas de Poche de Pharmacologie* - 4^{ème} édition - Ed. Lavoisier - p. 12-45.

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

Mautrait C. & Raoult R. - 2011 - *Les interactions médicamenteuses* - 4^{ème} édition - Ed. Wolters Kluwer.

Meyer-Wegener J. - 2002 - *Le pamplemousse : un antibiotique naturel* - Ed. Gange.

Morton J. - 1987 - *Pummelo - Fruits of warm climates* - p. 147-151.

Consulté sur internet : <https://hort.purdue.edu/newcrop/morton/pummelo.html> en Juillet 2016.

Morton J. - 1987 - *Grapefruit - Fruit of warm climates* - p. 152-158.

Consulté sur internet : <https://hort.purdue.edu/newcrop/morton/grapefruit.html> en Juillet 2016.

Ohta H. & Hasegawa S. - 1995 - *Limonoids in pummelos (Citrus grandis (L.) Osbeck)* - Journal of Food Science - Volume 60 - Numéro 6 - p. 1284-1285.

Oyelami O.A., Agbakwuru E.A., Adeyemi L.A., Adedeji G.B. - 2005 - *The Effectiveness of Grapefruit (Citrus paradisi) Seeds in Treating Urinary Tract Infections* - The Journal of Alternative and Complementary Medicine - Volume 11 - Numéro 2 - p. 369-371.

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 - Volume 55 - Numéro 1 - p. 137-141.

Page C. P., Curtis M. J., Walker M. J., Sutter M. C., Hoffman B. B. - 1999 - *Pharmacologie intégrée* - Ed. De Boeck Université - p. 67-81.

Paul D. K. & Shaha R. K. - 2004 - *Nutrients, Vitamins and Minerals Content in Common Citrus Fruits in the Northern Region of Bangladesh* - Pakistan Journal of Biological Sciences - Volume 7 - Numéro 2 - p. 238-242.

Penn N.D., Purkins L., Kelleher J., Heatley R.V., Mascie-Taylor B.H., Belfield P.W. - 1991 - *The effect of dietary supplementation with Vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients : a randomized controlled trial* - Age and Ageing - Volume 20 - Numéro 3 - p. 169-174.

Pichaiyongvongdee S. & Haruenkit R. - 2009 - *Comparative Studies of Limonin and Naringin Distribution in Different Parts of Pummelo (Citrus grandis (L.) Osbeck) Cultivars Grown in Thailand* - Kasetsart Journal : Natural Science - Volume 43 - Numéro 1 - p. 28-36.

Pichaiyongvongdee S & Haruenkit R. - 2009 - *Investigation of Limonoids, Flavanones, Total Polyphenol Content and Antioxydant Activity in Seven Thai Pummelo Cultivars* - Kasetsart Journal : Natural Science - Volume 43 - Numéro 3 - p. 458-466.

PISSC - 1993 - *Chlorure de benzéthonium, Fiches Internationales de Sécurité Chimique* - http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/fr/osh/ic/nfrn0387.html - Consulté le 24 Août 2016.

Puy H. - 2012 - *Cours n°7 : Introduction aux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène* - Cours de biochimie - http://12bichat2012-2013.weebly.com/uploads/1/3/9/0/13905422/roneo_11.pdf - Consulté le 31 Août 2016.

Raynal-Roques A. - 1994 - *La botanique redécouverte* - Ed. Belin - p. 62-63.

Reagor L., Gusman J., McCoy L., Carino E., Heggors J. P. - 2002 - *The Effectiveness of Processed Grapefruit-Seed Extract as An Antibacterial Agent : I. An In Vitro Agar Assay* - The Journal of Alternative and Complementary Medicine - Volume 8 - Numéro 3 - p. 325-332.

Rolet P. - 2012 - *Les Extraits de Pépins de Pamplemousse : Propriétés et Usages, Confrontation avec la littérature scientifique* - Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie - Université de Nantes.

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 - Volume 7 - Numéro 4 - p. 650-654.

Sachs A. - 1997 - *L'extrait de pépin de pamplemousse* - Éd. Trédaniel.

Saeed Arayne M., Sultana N., Bibi Z. - 2005 - *Grapefruit Fruit Juice - Drug Interactions* - Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences - Volume 18 - Numéro 4 - p. 45-57.

Semprini P., Langella V., Pasini B., Falda M. T., Calvarese S. - 2004 - *Antibacterial properties of grapefruit*

- seed extract against Paenibacillus larvae subsp. larvae* - Veterinaria italiana - Volume 40 - Numéro 2 - p. 39-45.
- Sharamon S., Baginski B.J. - 2007 - *Secrets et merveilles du pamplemousse* - Éditions Médicis.
- Ströhle A., Wolters M., Hahn A. - 2011 - *Micronutrients at the interface between inflammation and infection -- ascorbic acid and calciferol : part 1, general overview with a focus on ascorbic acid* - Inflammation & Allergy Drug Targets - Volume 10 - Numéro 1 - p. 54-63.
- Jang S.-A., Shin Y.-J., Song K.B. - 2011 - *Effect of rapeseed protein-gelatin film containing grapefruit seed extract on 'Maehyang' strawberry quality* - International Journal of Food Science and Technology - Volume 46 - Numéro 3 - p. 620-625.
- 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 - Volume 49 - Numéro 7 - p. 3316-3320.
- 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 - Volume 53 - Numéro 19 - p. 7630-7636.
- Teng W.Y., Chen C.C., Chung R.S. - 2005 - *HPLC Comparison of Supercritical Fluid Extraction and Solvent Extraction of Coumarins from the Peel of Citrus maxima Fruit* - Phytochemical Analysis - Volume 16 - p. 459-462.
- Tirillini B. - 2000 - *Grapefruit : the last decade acquisitions* - Fitoterapia - Volume 71 - p. 29-37.
- Tonelli N. & Gallouin F. - 2013 - *Des fruits et des graines comestibles du monde entier* - Ed. Lavoisier.
- Tsai H.-L., Chang S. K. C., Chang S.-J. - 2007 - *Antioxidant Content and Free Radical Scavenging Ability of Fresh Red Pummelo (Citrus grandis (L.) Osbeck) Juice and Freeze-Dried Products* - Journal of Agricultural and Food Chemistry - Volume 55 - p. 2867-2872.
- Tushishvili L. S., Durmishidze S. V., Sulaberidze K. V. - 1982 - *Sterols of Grapefruit, Orange and Mandarin Pulps* - Chemistry of Natural Compounds - Volume 18 - p. 445-447
- Uckoo R. M., Jayaprakasha G. K., Nelson S. D., Patil B. S. - 2011 - *Rapid simultaneous determination of amines and organic acids in citrus using high-performance liquid chromatography* - Talanta - Volume 83 - Numéro 3 - p. 948-954.
- Uesawa Y., Abe M., Fukuda E., Baba M., Okada Y., Mohri K. - 2011 - *Construction of a model to estimate the CYP3A inhibitory effect of grapefruit juice* - Die Pharmazie - Volume 66 - Numéro 7 - p. 525-528.

Velez L. I., Feng S.-Y., Goto C. S., Benitez F. L. - 2011 - *Dangerous Drug Interactions* - Emergency Medicine Reports, The Practical Journal for Emergency Physicians - Volume 32 - Numéro 21.

Vital Durand D. & Le Jeune C. - 2016 - *Dorosz : Guide Pratique des Médicaments* - 35ème édition - Ed. Maloine - p. 1833-1835.

Von Woedtke T., Schlüter B., Pfügel P., Lindequist U., Jülich W.-D. - 1999 - *Aspects of the antimicrobial efficacy of grapefruit seed extract and its relation to preservative substances contained* - Pharmazie - Volume 54 - Numéro 6 - p. 452-456.

Wang Y.-C., Chuang Y.-C., Hsu H.-W. - 2008 - *The flavonoid, carotenoid and pectin content in peels of citrus cultivated in Taiwan* - Food Chemistry - Volume 106 - p. 277-284.

Wu T., Guan Y., Ye J. - 2007 - *Determination of flavonoids and ascorbic acid in grapefruit peel and juice by capillary electrophoresis with electrochemical detection* - Food Chemistry - Volume 100 - p. 1573-1579.

Xi W., Fang B., Zhao Q., Jiao B., Zhou Z. - 2014 - *Flavonoid composition and antioxidant activities of Chinese local pummelo (Citrus grandis Osbeck.) varieties* - Food Chemistry - Volume 161 - p. 230-238.

Xu C.-J., Fraser P. D., Wang W.-J., Bramley P. M. - 2006 - *Differences in the Carotenoid Content of Ordinary Citrus and Lycopene-Accumulating Mutants* - Journal of Agricultural and Food Chemistry - Volume 54 - Numéro 15 - p. 5474-5481.

Xu W.-T., Qu W., Huang K.-L., Guo F., Yang J.-J., Zhao H., Luo Y.-B. - 2007 - *Antibacterial effect of grapefruit seed extract on food-borne pathogens and its application in the preservation of minimally processed vegetables* - Postharvest Biology and Technology - Volume 45 - Numéro 1 - p. 126-133.

Xu W.-T., Huang K.-L., Guo F., Qu W., Yang J.-J., Liang Z.-H., Luo Y.-B. - 2007 - *Postharvest grapefruit seed extract and chitosan treatments of table grapes to control Botrytis cinerea* - Postharvest Biology and Technology - Volume 46 - Numéro 1 - p. 86-94.

Xu W.-T., Huang K.-L., Qu W., Lin X.-J., Deng A.-K., Yang J.-J., Luo Y.-B. - 2008 - *Inhibitory activity of grapefruit seed extract against fungi and its application in preservations of grape and persimmon* - Food Science - Volume 29 - Numéro 10.

Zahalka J.-P. - 2010 - *Les Huiles Essentielles* - Ed. du Dauphin.

Zhang M., Duan C., Zang Y., Huang Z., Liu G. - 2011 - *The flavonoid composition of flavedo and juice from the pummelo cultivar (Citrus grandis (L.) Osbeck) and the grapefruit cultivar (Citrus paradisi) from China* - Food Chemistry - Volume 129 - p. 1530-1536.

SITOGRAFIE

Site internet n°1 : <http://agrumes-passion.onlc.eu>

<http://agrumes-passion.onlc.eu/2-PamplemoussierCitrus-Paradisi.html> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°2 : <https://www.anses.fr>

<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique> : consulté en Juillet 2016.

<https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compléments-alimentaires> : consulté en Août 2016.

<https://www.anses.fr/fr/content/dispositif-national-de-nutrivigilance> : consulté en Août 2016.

<https://pro.anses.fr/nutrivigilance/> : consulté en Août 2016.

Site internet n°3 : <http://ansm.sante.fr>

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf : consulté en Août 2016.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information> : consulté en Août 2016.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5ade5c5d3239d4292c160c45342e0b24.pdf : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°4 : <http://www.art-chimie-online.com>

<http://www.art-chimie-online.com/produits-chimiques/67-glycerine-anhydre-pour-analyse-c3h803-min-995-.html> : consulté en Août 2016.

Site internet n°5 : <http://www.biograpex.fr>

<http://www.biograpex.fr/gamme-grapex.html> : consulté en Août et Septembre 2016.

Site internet n°6 : <http://www.citrobioic-shop.com>

Consulté en Août 2016.

Site internet n°7 : <http://citruspages.free.fr>

<http://citruspages.free.fr/pomelos.html> : consulté en Septembre 2016.

<http://citruspages.free.fr/pomelos.html#hirado> : consulté en Septembre 2016.

<http://citruspages.free.fr/pomelos.html> : consulté en Septembre 2016.

<http://citruspages.free.fr/images/marsh-tamu.jpg> : consulté en Septembre 2016.

<http://citruspages.free.fr/images/rioredstar-tamu.jpg> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°8 : <http://www.cnrtl.fr>

http://www.cnrtl.fr/de_finition/pamplemousse : consulté en Juillet 2016.

http://www.cnrtl.fr/de_finition/pomelo : consulté en Juillet 2016.

Site internet n°9 : <https://commons.wikimedia.org>

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=42762> : consulté en Août 2016.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sweetie_\(Citrus\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sweetie_(Citrus).jpg) : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5886009> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5729165> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5950474> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2183739> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5729105> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5950598> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2183739> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3834812> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7662550> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1364186> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3834847> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6453812> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2183739> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1841998> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1888872> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=91564> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2973123> : consulté en Juillet 2016

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1786356> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3342426> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2909855> : consulté en Juillet 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1221372> : consulté en Août 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29727055> : consulté en Août 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=695252> : consulté en Août 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1668179> : consulté en Août 2016.

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1031021> : consulté en Août 2016.

Site internet n°10 : <http://www.cosmediet.fr>

http://www.cosmediet.fr/resistancevitalite.html?wa_key=wa_21_p/market_1i9tzk16wg0e7kjlw-17 : consulté en Septembre 2016.

http://www.cosmediet.fr/resistancevitalite.html?wa_key=wa_21_p/market_1i9tzk16wg0e7kjlw-14 : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°11 : <http://dictionnaire.acadpharm.org>

http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Fichier:Groupe_4-Flavane.png&filetimestamp=20141002065228& : consulté en Juillet 2016.

Site internet n°12 : easyparapharmacie.com

<http://www.easyparapharmacie.com/ineldea-olioseptil-citrus-actif-50ml.html> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°13 : <http://www.eol.org>

http://www.eol.org/data_objects/28566952 : consulté en Août 2016.

http://www.eol.org/data_objects/28676648 : consulté en Août 2016.

<http://www.eol.org/pages/582202/media> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°14 : <http://www.espritsante.com>

[http://www.espritsante.com/fiche-produit-1029-](http://www.espritsante.com/fiche-produit-1029-EXTRAIT+DE+PEPINS+DE+PAMPLEMOUSSE+BIO*+50ML.html)

[EXTRAIT+DE+PEPINS+DE+PAMPLEMOUSSE+BIO*+50ML.html](http://www.espritsante.com/fiche-produit-1029-EXTRAIT+DE+PEPINS+DE+PAMPLEMOUSSE+BIO*+50ML.html) : consulté en Août 2016.

Site internet n°15 : <http://www.fao.org>

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/gsfa/fr/> : consulté en Août 2016.

Site internet n°16 : <http://www.fortepharma.com/fr>

<http://www.fortepharma.com/fr/univers-energie/produits/pepins-de-pamplemousse-bio> : consulté en Août 2016.

Site internet n°17 : <http://www.google.com>

<http://www.google.com/patents/EP0701640B1?cl=fr> : consulté en Août 2016.

Site internet n°18 : <http://idtools.org>

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Kao+Pan> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Kao+Phuang> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Pandan+Wangi> : consulté en Septembre 2016.

[http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Pummelos+\(Acidless\)](http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Pummelos+(Acidless)) : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Duncan> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Foster> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Frost+Marsh> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Royal> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Star+Ruby> : consulté en Septembre 2016.

<http://idtools.org/id/citrus/citrusid/factsheet.php?name=Triumph> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°19 : <https://inpn.mnhn.fr>

https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/91818/tab/taxo : consulté en Juillet 2016.

Site internet n°20 : <http://www.insectimages.org>

<http://www.insectimages.org/browse/subthumb.cfm?sub=71313> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°21 : <http://www.larousse.fr>

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pamplemousse/57530> : consulté en Juillet 2016.

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/excipient/31990> : consulté en Août 2016.

http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/huile_essentielle/185587 : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°22 : <https://www.legifrance.gouv.fr>

https://www.legifrance.gouv.fr/af_fichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341 : consulté en Juillet 2016.

https://www.legifrance.gouv.fr/af_fichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839 : consulté en Juillet 2016.

https://www.legifrance.gouv.fr/af_fichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id : consulté en Août 2016.

Site internet n°23 : <http://www.maboutiqueonaturel.com>

<http://www.maboutiqueonaturel.com/produit-epp-citrus-actif-50ml-olioseptil,5572.html> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°24 : <http://www.olioseptil.com/fr/>

<http://www.olioseptil.com/fr/olioseptil-gouttes-epp-citrus-actif-defenses-naturelles--140.html> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°25 : <https://www.phytoquant.net>

<https://www.phytoquant.net/tous-les-produits/389-quantaep.html#tabs3-produit> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°26 : <http://plants.usda.gov>

<http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=CIMA5> : consulté en Août 2016.

<http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=CIMA5> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°27 : <http://www.sante-verte.com>

<http://www.sante-verte.com/index.php?produit=epp700> : consulté en Septembre 2016.

<http://www.sante-verte.com/index.php?produit=epp800> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°28 : <http://www.superdiet.fr>

<http://www.superdiet.fr/page-produits.php?idProduit=430> : consulté en Septembre 2016.

<http://www.superdiet.fr/page-produits.php?idProduit=418> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°29 : <http://www.synadiet.org>

<http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/fabrication-commercialisation> : consulté en Août 2016.

Site internet n°30 : <http://www.tela-botanica.org>

<http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-76331-nomenclature> : consulté en Juillet 2016.

<http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18139-nomenclature> : consulté en Juillet 2016.

<http://www.tela-botanica.org/bdtxa-nn-2408-nomenclature> : consulté en Juillet 2016.

Site internet n°31 : <https://www.twenty20.com>

<https://www.twenty20.com/photos/ab091abb-f4b2-460d-bd87-e6227ebb0636> : consulté en Septembre 2016.

Site internet n°32 : <https://www.vidal.fr>

https://www.vidal.fr/substances/525/benzalkonium_chlorure/ : consulté en Août 2016.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BLAISOT Cécile

Le marché des extraits de pépins de pamplemousse. Comparatif des produits existants et conseil à l'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 175 p.

RÉSUMÉ

La commercialisation des extraits de pépins de pamplemousse (EPP) connaît, depuis quelques années, un essor considérable, avec un nombre de spécialités sur le marché en constante augmentation. Bien que soumis à la réglementation des compléments alimentaires, le mode de fabrication et la composition chimique exacte des EPP restent très floues.

Il nous est apparu, que les plantes à l'origine des EPP appartenaient à plusieurs espèces (dont hybrides) du genre *Citrus*, incluant pamplemousse (*Citrus grandis* (L.) Osbeck syn. *Citrus maxima* (Burm.) Merr.) et pomelo (*Citrus x paradisi* Macfad.). Nous avons dans un premier temps analysé en détails la composition chimique de ces extraits, puis nous avons étudié leurs propriétés d'action, afin de comprendre leur intérêt au sein des compléments alimentaires.

Nous avons ensuite établi un comparatif entre les différents EPP présents sur le marché français, et avons ainsi mis en évidence une grande variabilité chimique d'un extrait à l'autre (teneurs en flavonoïdes différent d'un facteur 12,5 selon les spécialités). Il est à noter par ailleurs que les laboratoires leur accordent des propriétés similaires.

Il apparaît donc nécessaire d'approfondir les études sur les extraits de pépins de pamplemousse, afin de pouvoir les évaluer sur un plan thérapeutique et offrir une information claire aux professionnels de santé. Le Pharmacien d'officine sera alors à même de pouvoir réaliser un conseil adapté.

MOTS CLÉS : *Citrus x paradisi* Macfad. - *Citrus grandis* (L.) Osbeck - *Citrus maxima* (Burm.) Merr. - Pamplemousse - Pomelo - Complément alimentaire - Extrait de pépins de pamplemousse - Flavonoïdes.

JURY

Président du jury : Madame SEGUIN Elisabeth, Professeur de Pharmacognosie.

Membres du jury : Madame GROULT Marie-Laure, Maître de conférence en Botanique.

Madame TUBEUF Claire, Docteur en Pharmacie.

Monsieur CARPENTIER Maxence, Docteur en Pharmacie.

DATE DE SOUTENANCE : 21 Octobre 2016