HAL open science

Compléments alimentaires à visée amincissante et médias : la levure de riz rouge et les algues brunes

Emma Lhérondelle

▶ To cite this version:

Emma Lhérondelle. Compléments alimentaires à visée amincissante et médias : la levure de riz rouge et les algues brunes. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03140137

HAL Id: dumas-03140137

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03140137v1

Submitted on 12 Feb 2021

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 NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2020 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 14 février 2020

par

LHERONDELLE Emma

Née le 1 juin 1994, à Rouen

Compléments alimentaires à visée amincissante et médias : la levure de riz rouge et les algues brunes

Président du jury :	SKIBA	Malika	Maître de conférences des Universités
Membres du jury :	GROULT	Marie-Laure	Maître de conférences des Universités
	DETUNCQ	Cécile	Docteur en Pharmacie, Professeur associé

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 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	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 Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
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 Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
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**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	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**	HCN	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	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
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** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
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	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CATANHEIRO**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
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
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**	Parasitologie
M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
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*

Remerciements

A Madame Marie-Laure GROULT, Maître de Conférences en Botanique à la faculté de Pharmacie de Rouen, pour avoir dirigé cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, de votre implication ainsi que de vos précieux conseils.

A Madame Malika SKIBA, Maître de Conférences en Pharmacie galénique à la faculté de Pharmacie de Rouen, pour avoir accepté la présidence de cette thèse. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A Madame Cécile DETUNCQ, Professeur associé à la faculté de Pharmacie de Rouen, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

A mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel.

A mes grands-parents et à ma sœur, pour leur affection et leur soutien à chaque étape de mes études.

A Seivin, pour son amour et ses conseils.

A mes amis de fac et de toujours, Marine, Clémence, Jordane, Aude, Alexandre, Sophie, Emeline, Gabrielle, Bérengère, Virginie, Inasse, pour leur amitié et ces belles années de fac passées en leur compagnie.

A tous, merci pour votre soutien et votre présence tout au long de mes études.

Liste des figures 16
Liste des tableaux 18
Liste des abréviations 19
Introduction 21
Partie I : contexte de l'étude 23
1. Législation des compléments alimentaires 23
1.1. Définition du complément alimentaire 23
1.2. Plantes et champignons utilisées dans les compléments alimentaires 24
1.3. Réglementation de la mise sur le marché d'un complément alimentaire 26
1.4. Allégations 27
1.4.1. Définition 27
1.4.2. Les différents types d'allégations 28
1.4.3. Allégations interdites 29
1.4.4. Conditions d'obtention d'une allégation 30
1.5. Etiquetage 30
1.6. Service de vigilance du complément alimentaire 31
1. Compléments alimentaires à visée amincissante 32
2.1 . Les brûleurs de graisses 32
2.1.1. Rappels sur le métabolisme des graisses 32
2.1.2. Mécanisme d'action 41
2.2. Les coupe faim et les capteurs 42
2.2.1. Rappels physiologiques 42
2.2.2. Plantes actives et leur mécanisme d'action 46
2.3. Les draineurs 47
2.3.1. Rappels sur la physiologie des organes d'élimination 47
2.3.2. Plantes actives et leur mécanisme d'action 51
3. Implication des médias 54
3.1. Presse écrite 54
3.2. Affiches et panneaux publicitaires 54
3.3. Télévision 55
3.4. Internet 55
3.5. Radio 56
3.6. Influence des médias sur la société 56
Partie II : les compléments alimentaires à visée amincissante et médias 62
1. La levure de riz rouge 62
1.1. Généralités 62

1.2. Pharmacologie 63
1.2.1. Composition 63
1.2.2. Teneurs 64
1.2.3. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action 65
1.2.4. Pharmacocinétique 66
1.2.5. Interactions 68
1.2.6. Effets indésirables 70
1.2.7. Contre-indications 71
1.2.8. Toxicologie 71
1.2.9. Produits disponibles sur le marché 76
1.3. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de la levure de riz rouge 77
1.3.1. Déclarations d'effets indésirables en France et dans l'Union Européenne 77
1.3.2. Cas d'effets indésirables trouvés dans la littérature 79
1.4. Place des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge dans les médias 81
1.4.1. Manque d'informations 81
1.4.2. Fausses informations 86
2. Algues brunes 89
2.1. Généralités 89
2.1.1. Généralités sur les algues 89
2.1.2. Ascophyllum 93
2.1.3. Wakamé 93
2.1.4. Fucus 94
2.2. Pharmacologie des algues brunes 95
2.2.1. Composition 95
2.2.2. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action 97
2.2.3. Interactions 97
2.2.4. Toxicologie 98
2.2.5. Effets indésirables 100
2.2.6. Populations à risques 101
2.2.7. Produits disponibles sur le marché 101
2.3. Avis de l'ANSES relatif aux risques d'excès d'apport d'iode liés à la consommation d'algues dans les denrées alimentaires 102
2.4. La place des compléments alimentaires à base d'algues brunes dans les médias 102
2.4.1. Anaca 3 103
2.4.2. EaFit 108
3. Discussion 109

3.1. Différents problèmes 109
3.1.1. Au niveau des médias 109
3.1.2. Au niveau des fabricants de compléments alimentaires 110
3.1.3. Au niveau de la législation 110
3.2. Solutions potentielles 112
3.3. Limites 113
Conclusion 114
Annexes 115
Bibliographie 120
Sitographie 123

Liste des figures

Figure 1 : distribution du tissu adipeux blanc dans le corps.

Figure 2 : transport systémique des lipides et des lipoprotéines.

Figure 3 : synthèse d'un triglycéride.

Figure 4 : dégradation des triglycérides.

Figure 5 : régulation de la lipolyse.

Figure 6 : thermogenèse.

Figure 7 : néoglucogenèse.

Figure 8 : production des corps cétoniques durant le jeûne.

Figure 9 : effets du glucagon et de l'adrénaline sur le métabolisme énergétique.

Figure 10 : schéma du tube digestif.

Figure 11 : régulation de l'apport alimentaire.

Figure 12 : schéma d'un néphron.

Figure 13 : métabolisme des médicaments.

Figure 14 : répartition des recettes publicitaires nettes en France en 2016, selon le type de médias (en millions d'euros).

Figure 15 : aspect macroscopique de *Monascus purpureus.*

Figure 16 : formules chimiques des monacolines.

Figure 17 : formule chimique de la citrinine.

Figure 18 : mécanisme d'action des statines.

Figure 19 : amélioration du taux de dissolution et de la biodisponibilité orale de la lovastatine dans les produits à base de riz à la levure rouge par rapport à la lovastatine seule.

Figure 20 : répartition verticale des algues marines en fonction du gradient de luminosité.

Figure 21 : ascophyllum.

Figure 22 : wakamé.

Figure 23 : *Fucus vesiculosus* L.

Figure 24 : effet de l'excès d'iode à deux doses différentes (une dose de 0,7 mg KI/100 g de poids corporel et une dose de 3,5 mg KI/100 g de poids corporel) sur le poids de l'ovaire et de l'utérus de rates adultes.

Figure 25 : recherche sur Instagram avec le #anaca3.

Figure 26 : post Instagram sur l'Anaca 3®.

Figure 27 : recherche sur Youtube de vidéos concernant Anaca3.

Liste des tableaux

Tableau 1 : différences au niveau législatif entre les médicaments à base de plantes et les compléments alimentaires.

Tableau 2 : résultats du test réalisé par QueChoisir.

Tableau 3 : activités inhibitrices de compléments alimentaires contenant de LRR et de la lovastatine sur les CYP450 dans des microsomes hépatiques humains (Chen *et al*. 2012).

Tableau 4 : principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP.

Tableau 5 : incidence de la dégénérescence des muscles squelettiques chez les rats femelles.

Tableau 6 : incidence en pourcentage des élévations confirmées d'ALAT (3 × limite supérieure de la normale) chez les patients.

Tableau 7 : analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge ».

Tableau 8 : études de cas d'effets indésirables concernant des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge.

Tableau 9 : évaluation de l'exhaustivité des précautions d'emplois, des contre-indications ainsi que des potentiels effets indésirables de différents sites de vulgarisation de santé les plus connus à l'exception des sites marchands.

Tableau 10 : évaluation selon le label HONCode.

Tableau 11 : évaluation de l'exhaustivité des précautions d'emplois, des contre-indications ainsi que des potentiels effets indésirables de différents sites marchands.

Tableau 12 : liste des macroalgues susceptibles d'être consommées en France.

Tableau 13 : limites supérieures de sécurité d'apport total en iode en µg/jour.

Tableau 14 : critères microbiologiques pour les algues séchées.

Tableau 15 : teneurs maximales en éléments traces métalliques et en iode dans les produits secs (algues légumes ou condiments).

Tableau 16 : produits disponibles sur le marché contenant des algues brunes.

Liste des abréviations

ABG10+ : aged black garlic 10+

AcylCoa : acyl coenzyme A

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

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

ASAT : aspartate aminotransférase

ATP : adénosine triphosphate

CCK : cholécystokinine

CE : conformité européenne

CD36 : cluster of differentiation 36

CI50 : concentration inhibitrice médiane

CL- : ion chlorure

COMT : catécholamine-O-méthyl transférase

CPK : créatine phosphokinase

CRH : corticotropin releasing hormone (corticolibérine)

CSA : conseil supérieur de l'audiovisuel

CYP 450 : cytochrome P450

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

EGCG : épigallocatéchine-3-gallate

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

FABPpm : plasma membrane-associated fatty acid binding protein

GLUT : glucose transporter (transporteur du glucose)

GMS : grande et moyenne surface

HAS : haute autorité de santé

HCA : hydroxycitrique acid

HCO3- : ion bicarbonate

HDL : high density lipoprotein

HGM-CoA réductase : 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

HONCode : health on the net code

IDL : intermediate density lipoprotein

IFOP : institut français d'opinion publique

IMC : indice de masse corporelle

LDL : low density lipoprotein

LRR : levure de riz rouge

MDCK-MDR1 : madin-darby canine kidney- multidrug resistance gene-1 (cellules rénales de chien madin darby avec le gène MDR1)

Na-K-ATPase : sodium-potassium- adénosine triphosphatase

NPY : neuropeptide Y

PKA : phosphokinase A

POMC-CART : pro-opiomélanocortine - cocaine and amphetamine regulated transcript

RE : réticulum endoplasmique

TRH : thyrotropin releasing hormone (thyréolibérine)

TSH : thyroid stimulating hormone (thyréostimuline)

UDP : uridine diphosphate

VLDL : very low density lipoprotein

Introduction

La France est le pays le plus consommateur de compléments alimentaires d'Europe. En 2019, 46% des adultes déclaraient consommer des compléments alimentaires, principalement dans les domaines de la vitalité, du sommeil, du stress, de la digestion et de la minceur. Concernant l'achat de ces produits, 48% des ventes sont faites en pharmacie, 6% en para-pharmacie, 17% en magasins spécialisés, 21% sur internet et 7% en grandes et moyennes surfaces (GMS). Cette consommation est motivée à 59% par le conseil d'un professionnel de santé, à 37% par l'influence des médias et à 28% par le conseil d'un proche (Site internet n°47).

Le domaine des compléments alimentaires à visée amincissante est très compétitif, avec de nombreux fabricants spécialisés (laboratoires pharmaceutiques ou simples industriels) présents sur le marché. développant sans cesse de nouveaux produits brevetés, intégrant pour certains des plantes de médecine traditionnelle exotique, nouvellement connues sur le marché européen de la phytothérapie. Chaque année, plus de mille références arrivent sur le marché (60 millions de consommateurs, 2019). Par exemple, nous pouvons citer le Gombo (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) utilisé comme capteur de graisses, le Gymnéma (*Gymnema sylvestre* L.) utilisé comme modérateur d'appétit et l'Hydrocotyle (*Centella asiatica* L.), utilisée comme draineur.

Notre société actuelle des pays industrialisés, accorde beaucoup d'importance à l'apparence physique, l'exposant en tant que diktat de la beauté. Diktat en allemand signifie « chose dictée », et ce message omniprésent et insistant impose sa loi et ses valeurs dans les publicités, la presse, sur Internet et dans les rayons des magasins, avec ce message : « Soyez plus minces, soyez plus belles, soyez plus féminines, soyez plus jeunes ! ». Ce diktat de la beauté, et principalement celui de la minceur, entraîne de nombreux complexes physiques chez les femmes comme chez les hommes qui y sont sensibles ; et se tournent alors vers les compléments alimentaires amincissants, soit en complément d'un régime et d'une activité physique, soit utilisés seuls.

Durant nos recherches, nous avons constaté qu'il est difficile d'avoir des informations fiables sur les compléments alimentaires. Le service de nutrivigilance, qui est l'organisme de vigilance du complément alimentaire, a refusé de communiquer les informations concernant les déclarations d'effets indésirables reçues. Les représentants des différents laboratoires de phytothérapie et fabricants de compléments alimentaires n'ont également pas su nous apporter d'informations à ce sujet.

Dans un premier temps, nous allons poser le contexte de l'étude en présentant la législation des compléments alimentaires, les compléments alimentaires à visée amincissante et l'implication des médias dans leur consommation.

Dans un deuxième temps, nous allons étudier la place de deux compléments minceurs que sont la levure de riz rouge et les algues brunes, dans les médias.

Partie I : contexte de l'étude

1. Législation des compléments alimentaires

1.1. Définition du complément alimentaire

D'après l'article 2 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, les compléments alimentaires sont définis comme : « 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 » (Site internet n°50).

Cet article fait également état des nutriments, des substances à but nutritionnel ou physiologique et des plantes ou préparations de plantes pouvant rentrer dans la composition des compléments alimentaires.

- Les nutriments sont définis par les minéraux et les vitamines. L'article 5 de ce décret précise qu'une liste des nutriments autorisés dans les compléments alimentaires a été définie et que ceux-ci doivent valider des critères d'identification et de pureté. Il est aussi précisé qu'il existe des teneurs maximales admissibles. Si ces teneurs maximales étaient dépassées, le complément alimentaire répondrait à la définition du médicament. De plus, selon le complément alimentaire, des teneurs minimales sont requises.

-Les substances à but nutritionnel ou physiologique sont définies comme « substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des nutriments […] et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques ».

L'article 6 précise que ces substances doivent posséder une autorisation d'emploi dans les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière, sous condition que les apports journaliers ne dépassent pas ceux de référence au vu de la posologie et du mode d'emploi proposés.

- Les plantes et préparations de plantes définies comme des « ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci […] possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique. » Ces parties de plantes et ces plantes doivent être traditionnellement considérées comme alimentaires. Leurs préparations non traditionnelles dans le domaine de l'alimentaire sont exclues d'après l'article 7 (Site internet n°50).

- Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques, dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine, peuvent aussi rentrer dans la composition des compléments alimentaires (Site internet n°12).

1.2. Plantes et champignons utilisées dans les compléments alimentaires

Il existe 3 catégories de plantes et champignons utilisées :

- **Les plantes ou parties de plantes et les champignons traditionnellement consommés dans l'alimentation.**
- **Les 148 plantes médicinales utilisées traditionnellement**, sorties du monopole pharmaceutique, présentes dans la Liste A de la Pharmacopée Française.
- **Les plantes et champignons non autorisés en France, mais qui le sont dans d'autres pays membres de l'UE** faisant l'objet d'une reconnaissance mutuelle, suite à la déclaration faite selon l'article 16 à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes. Auxquelles se sont ajoutées les plantes autorisées par « l'arrêté Plante » éligibles à l'article 15 de l'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi (Site internet n°11). Cet arrêté autorise l'utilisation dans les compléments alimentaires de 1000 espèces végétales, dont une centaine étaient auparavant considérées comme exclusivement médicinales et ne pouvaient être vendues qu'en pharmacie en tant que médicaments à base de plantes (60 millions de consommateurs,2019). Cette reconnaissance mutuelle prend aussi en compte la liste BelFrit, qui est la liste européenne des plantes et champignons potentiellement utilisables dans les compléments alimentaires, créée en lien avec la Belgique et l'Italie (Site internet n°10), et celles de l'arrêté roumain notifié à la Commission européenne en avril 2015 (Bureau, 2016).

Dans la loi, les algues font partis des plantes même si celles-ci ne sont plus considérées comme des végétaux depuis quelques années, par les scientifiques systématiciens.

Si un fabricant de compléments alimentaires veut utiliser un nouvel ingrédient ne faisant pas partie de la liste des aliments autorisés, il doit déposer une requête de « novel food » auprès de l'European food safety authority (EFSA), l'autorité européenne de sécurité des aliments. L'industriel doit prouver l'innocuité du produit par des études de toxicologie et la consommation traditionnelle de l'ingrédient depuis longtemps sans effets indésirables. L'utilité de l'ingrédient n'est pas à prouver (60 millions de consommateurs, 2019).

Les plantes médicinales, utilisées pour leurs vertus thérapeutiques, ne peuvent entrer dans la composition d'un complément alimentaire. Elles ne peuvent être utilisées que dans les médicaments à base de plantes, possédant une législation totalement différente des compléments alimentaires présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : différences au niveau législatif entre les médicaments à base de plantes et les compléments alimentaires (Geneslay, 2012).

	Médicaments à base de plantes	Compléments alimentaires à base de plantes
Agence de sécurité sanitaire compétente	ANSM	ANSES
Plantes autorisées	Les plantes médicinales	- Les plantes ou partie de plantes traditionnellement utilisées dans l'alimentation - Les plantes ou préparations de plantes médicinales, légalement fabriquées ou commercialisées dans un autre Etat membre de l'Union Européenne. - Les 148 plantes médicinales sortant du monopole pharmaceutique
Condition avant commercialisation	Obtention obligatoire d'une AMM auprès de l'ANSM ou de l'EMA. Procédure simplifiée pour les médicaments traditionnels à base de plantes.	Déclaration de première mise sur le marché auprès de la DGCCRF
Effets revendiqués	Effets thérapeutiques	Effets physiologiques et nutritionnels
Indications ou Allégations	Indications thérapeutiques	Allégations de santé
Sécurité, toxicité	La demande d'AMM inclut la présentation d'un dossier toxicologique	Le fabricant doit prouver la non toxicité de son produit sur la santé humaine
Plan de vigilance	Fiche CERFA n°0011*02 de Pharmacovigilance "Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R5121-150" à retourner au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) qui enverra les résultats à l'ANSM	Formulaire "Dispositif de Nutrivigilance - Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires" a déclarer auprès de l'ANSES
Points de vente autorisés	Pharmacies uniquement	Tous commerces (pharmacies, grandes et moyennes surfaces, parapharmacies, internet…)

1.3. Réglementation de la mise sur le marché d'un complément alimentaire

Les compléments alimentaires dépendent du code de la consommation et doivent être déclarés à la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Cette direction examine la composition et effectue des contrôles. Celle-ci a établi une liste positive des ingrédients entrant dans la composition des compléments alimentaires, comprenant des plantes, des vitamines et des minéraux, et qui précise les doses journalières à ne pas dépasser (Site internet n°3).

D'après l'article 16 du décret n°2006-352, cette déclaration doit être accompagnée :

- de l'identification du fabricant ou de l'importateur ;

- d'un modèle de l'étiquetage qui sera apposé sur le produit ;

- des documents et informations permettant d'attester que le produit est légalement fabriqué ou commercialisé dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou un autre Etat faisant partie de l'accord sur l'espace économique européen ;

- de la présentation par le déclarant de toutes les données en sa possession utiles à l'appréciation du produit (Site internet n°50).

La présence d'une notice d'utilisation dans les compléments alimentaires n'est pas obligatoire (60 millions de consommateurs, 2019).

La commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché, contrairement aux médicaments à base de plantes. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché, avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (Site internet n°3). La DGCCRF vérifie la composition, l'étiquette et l'absence de contaminants, conformément à la réglementation, mais n'est pas tenue de vérifier l'efficacité et la sécurité du complément alimentaire au dosage proposé. Si celle-ci ne répond pas dans les deux mois suivant le dépôt de la déclaration de mise sur le marché, cela autorise l'industriel à mettre sur le marché son complément alimentaire (60 millions de consommateurs, 2019).

D'après l'article 3 du décret n°2006-352, « les ingrédients mentionnés […] ne peuvent être employés dans la fabrication des compléments alimentaires que s'ils conduisent à la fabrication de produits sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées. A la demande des agents habilités par les dispositions […] code de la consommation, le responsable de la première mise sur le marché d'un complément alimentaire est tenu de leur communiquer la nature et les résultats des vérifications et contrôles réalisés à cet effet » (Site internet n°50).

1.4. Allégations

1.4.1. Définition

D'après le règlement CE n° 1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne du 20 décembre 2006, une allégation est définie comme « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous

la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières » (Site internet n°18).

1.4.2. Les différents types d'allégations

Le règlement CE 1924/2006 précise qu'il y a trois catégories d'allégations :

- L'allégation nutritionnelle : qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières (exemples : "faible teneur en...", "riche en…")

- **L'allégation de santé** : qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre une denrée alimentaire et la santé (exemple : "le calcium est nécessaire à la santé des os")

- **L'allégation relative à la réduction du risque de maladie** : qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une denrée alimentaire réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine (exemple : "le calcium diminue le risque d'ostéoporose en favorisant une bonne densité minérale osseuse").

Au sein des allégations de santé, on différencie également trois catégories : les allégations de santé dites" fonctionnelles génériques", les "nouvelles allégations fonctionnelles" et les "allégations concernant la réduction du risque de maladie et le développement ou la santé infantile" (Geneslay, 2012).

- **Les allégations de santé fonctionnelles génériques** sont les allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie. Elles décrivent ou mentionnent le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, dans le développement et dans les fonctions de l'organisme, ou les fonctions psychologiques et comportementales, ou l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire.

Il existe une liste communautaire des allégations autorisée sous conditions d'utilisation.

- **Les nouvelles allégations fonctionnelles** sont celles rajoutées à la liste, fondées sur des données scientifiques nouvellement établies et/ou celles qui contiennent une demande de protection de données relevant de la propriété exclusive du demandeur (Site internet n°18).
- **Les allégations concernant la réduction du risque de maladie et le développement ou la santé infantile**, quant à elles, sont présentées à part, dans l'article 14 et portent sur la réduction d'un facteur de risque de maladie ou sur le développement et la santé infantile.

Les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie peuvent être faites si elles ont été autorisées, conformément à la procédure, avec comme finalité l'inscription sur une liste communautaire des allégations autorisées, accompagnées de toutes les conditions nécessaires pour l'utilisation de ces allégations. L'étiquetage ou, à défaut d'étiquetage, la présentation ou la publicité comporte également, en cas d'allégation relative à la réduction d'un risque de maladie, une mention indiquant que la maladie à laquelle l'allégation fait référence tient à de multiples facteurs de risque et que la modification de l'un de ces facteurs peut ou non avoir un effet bénéfique (Site internet n°18).

1.4.3. Allégations interdites

Conformément aux articles 3 et 12 du règlement européen n°1924/2006 du 20 décembre 2006, les allégations ne doivent pas être inexactes, ambiguës ou trompeuses, susciter des doutes quant à la sécurité et/ou l'adéquation nutritionnelle d'autres denrées alimentaires, encourager ou tolérer la consommation excessive d'une denrée alimentaire, affirmer, suggérer ou impliquer qu'une alimentation équilibrée et variée ne peut, en général, fournir des nutriments en quantité appropriée, mentionner des modifications des fonctions corporelles qui soient susceptibles d'inspirer des craintes au consommateur ou d'exploiter de telles craintes, sous la forme, soit de textes, soit d'images, d'éléments graphiques ou de représentations symboliques, donner à penser que s'abstenir de consommer le produit pourrait être préjudiciable à la santé, se référer au rythme ou à l'importance de la perte de poids, faire référence à des recommandations d'un médecin ou d'un professionnel de santé déterminé et d'associations (Site internet n°18).

Certains fabricants ont contourné la législation afin d'apposer certaines allégations sur leurs produits :

- Ils mettent sur le marché leur complément alimentaire avec le statut de dispositif médical afin de préciser sur le produit des indications à visée thérapeutique, comme certains sirops contre la toux déposant un film protecteur. En 2017, la DGCCRF a incriminé un produit à base de canneberge ayant le statut de dispositif médical et contournant la loi, qui revendiquait une action mécanique afin de « prévenir ou traiter les cystites » ;
- Ils rajoutent des vitamines et/ou des minéraux, ayant une liste plus large d'allégations autorisées, comme la vitamine C afin d'apposer « contribue au fonctionnement normal du système immunitaire » (60 millions de consommateurs, 2019).

Dans la majorité des cas, les fabricants respectent la règle des allégations interdites sur les produits qu'ils commercialisent, mais celle-ci n'est pas respectée sur leur site internet. D'après une enquête

réalisée en 2016, 80% des sites spécialisés n'étaient pas en conformité (60 millions de consommateurs, 2019).

1.4.4. Conditions d'obtention d'une allégation

Des dispositions européennes ont vu le jour afin de protéger le consommateur. Les fabricants de compléments alimentaires sont obligés de démontrer l'efficacité du produit et d'en justifier les allégations. D'après l'article 6 du règlement CE n°1924/2006, les allégations nutritionnelles et de santé reposent sur des preuves scientifiques généralement admises et sont justifiées par de telles preuves (Site internet n°18).

L'EFSA a été missionnée pour définir une liste positive d'allégations de santé fonctionnelles génériques utilisées dans l'Union Européenne. Celle-ci examine aussi toutes les demandes d'allégations de santé proposées par les fabricants de compléments alimentaires. L'EFSA évalue les demandes en se basant sur des études cliniques sur sujet sain. Les études *in vitro*, *ex vivo* et chez l'animal ne sont pas utilisées (Geneslay, 2012). En finalité, 222 allégations de santé génériques ont été autorisées par le règlement n°432/2012, correspondant à des allégations fonctionnelles de type physiologique afin de contribuer au maintien des fonctions normales de l'organisme (Bureau, 2016).

Beaucoup de demandes d'allégations ont été refusées par l'EFSA. Les motifs principaux de rejets étaient l'insuffisance de caractérisation de l'ingrédient à base de plante, une relation non établie entre les composants de l'ingrédient et la santé, et l'insuffisance ou le défaut de preuves chez le sujet sain.

Pour échapper à toutes ces contraintes, certains fabricants décident de mettre leur produit sur le marché en tant que dispositif médical… (Bureau, 2016).

1.5. Etiquetage

Le chapitre III du décret 2006-352 fait mention des dispositions concernant l'étiquetage. D'après l'article 8, l'étiquetage ainsi que la présentation et sa publicité ne doivent pas attribuer au complément alimentaire des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni même les évoquer.

D'après l'article 10, l'étiquetage doit comporter les indications suivantes :

- **le nom des catégories de nutriments ou substances** caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;

- **la portion journalière** de produit dont la consommation est recommandée ;

- **un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée** ;

- une déclaration visant à éviter que **les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié** ;

- un avertissement indiquant que les produits doivent être **tenus hors de la portée des jeunes enfants.**

D'après l'article 11, l'étiquetage, la présentation et la publicité des compléments alimentaires ne doivent porter aucune mention affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général (Site internet n°50).

1.6. Service de vigilance du complément alimentaire

Depuis 2010, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a mis en place un service de vigilance du complément alimentaire appelé nutrivigilance. Celui-ci récupère et analyse des déclarations d'effets indésirables faisant suite à la prise d'un complément alimentaire, envoyées par différents professionnels de santé. A la suite de ces déclarations, l'ANSES publie un avis concernant un complément alimentaire à l'intention des professionnels de santé en s'appuyant également sur des déclarations des centres antipoison et de toxicovigilance, de l'Institut de veille sanitaire et de l'Agence française de lutte contre le dopage (Geneslay, 2012). En 2018, 1025 déclarations d'effets indésirables ont été envoyés au service de nutrivigilance (60 millions de consommateurs, 2019).

1. Compléments alimentaires à visée amincissante

2.1. Les brûleurs de graisses

2.1.1. Rappels sur le métabolisme des graisses

- **Tissu adipeux**

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif où prédominent les adipocytes. Il existe deux types de tissu adipeux : **le tissu adipeux uniloculaire** (graisse blanche) et **le tissu multiloculaire** (graisse brune). Le tissu multiloculaire n'est présent que chez le fœtus et chez le nouveau-né et disparait au cours du développement.

Le tissu uniloculaire représente 15 à 20% du poids normal chez l'homme et 20 à 25% chez la femme. Cette proportion est évaluée grâce à l'indice de masse corporelle (IMC). En plus de la **mise en réserve énergétique des triglycérides**, le tissu adipeux a aussi un rôle endocrine. Il **produit une aromatase**, transformant les androgènes en œstrogènes, **et la leptine**, l'hormone de la satiété.

La leptine active la voie anorexigène au niveau de l'hypothalamus et inhibe la voie orexigène en agissant au niveau du pancréas endocrine, conduisant à l'inhibition de la production d'insuline.

Ce tissu adipeux se répartit 4 types :

- **Le panicule adipeux,** également appelé hypoderme ou tissu graisseux sous-cutané, est une couche de graisse qui entoure le corps. Il se situe juste en dessous du derme et participe à la mise en réserve énergétique des triglycérides. Il a également un rôle d'isolant thermique et d'amortisseur de chocs. Durant l'enfance, il est réparti de manière uniforme, mais durant l'adolescence, il devient un caractère sexuel secondaire formant la silhouette. Chez la femme cette répartition est dite gynoïde, avec une graisse répartie au niveau de la poitrine, des hanches et des fesses. Chez l'homme, elle est dite androïde, la graisse se répartit au niveau des épaules et de la nuque.
- **Le tissu adipeux viscéral** se situe dans la région rétropéritonéale, au niveau du mésentère et des omentums. Celui-ci a un rôle de réserve énergétique et sert aussi à combler l'espace entre les organes afin de les maintenir en place. Le tour de taille est un indicateur de la quantité viscérale de tissu adipeux.
- **Le tissu adipeux de soutien** ne participe presque pas à la mise en réserve énergétique des triglycérides. Il se situe au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds et au niveau des orbites.

- **Le tissu adipeux de la moelle osseuse** se situe dans les canaux médullaires des os longs et dans les aréoles du tissu osseux spongieux. Il contient des adipocytes, des macrophages, des fibroblastes réticulaires et des cellules souches (Macé, 2008).

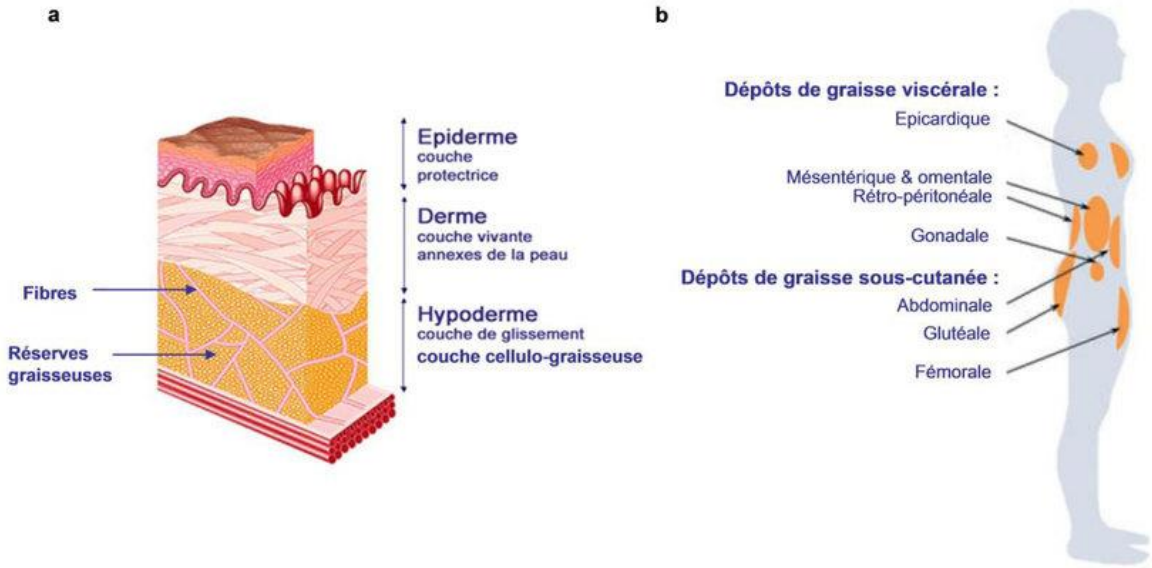


Figure 1 : distribution du tissu adipeux blanc dans le corps (Girard, 2012).

- **Lipogenèse**

La lipogenèse est la **mise en réserve de lipides**, principalement sous forme de **triglycérides**, dans le foie et le tissu adipeux. Un apport élevé en lipides et/ou en glucides stimule la lipogenèse. Les lipides issus de l'alimentation sont transportés sous forme de chylomicrons, tandis que les lipides endogènes issus du foie sont transportés par des lipoprotéines (VLDL, IDL, LDL, HDL).

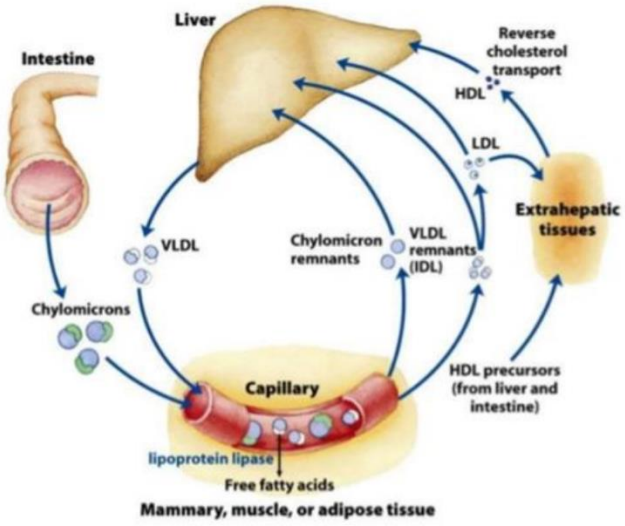


Figure 2 : transport systémique des lipides et des lipoprotéines (Skramkova, 2017).

Au niveau hépatique et du tissu adipeux, les **acides gras sont libérés** de leurs complexes grâce aux **lipoprotéines lipases**. Le **transport** des acides gras à travers la membrane plasmique des **adipocytes** se fait selon deux processus, la **diffusion et l'absorption** via deux protéines : la protéine de liaison aux acides gras de la membrane plasmique (FABPpm), exprimée à la surface de nombreuses cellules y compris les adipocytes, et la translocase des acides gras (cluster of differenciation CD36) (Skramkova, 2017).

Un fois dans l'adipocyte, les **acides gras** vont être **activés** pour donner de l'acyl coenzyme A (acylCoA) via l'acylCoA synthétase dans la vésicule de pinocytose. Ainsi commence la **synthèse des triglycérides**. Cette réaction nécessite du **glycérol**, phosphorylé par la glycérol-kinase, et **trois acides gras activés**. Le glycérol est issu principalement de la glycolyse. Nous obtenons, grâce à l'action successive de deux acyl-transférases, du diacylglycérol phosphate ou acide phosphatidique. Ensuite, une phosphatase va hydrolyser l'acide phosphatidique pour permettre le départ du phosphate et donner du diacylglycérol. Puis un groupement acyl va y être transféré par la diacylglycérol-acyl-transférase pour donner un triacylglycérol ou triglycéride (Masson, 2002).

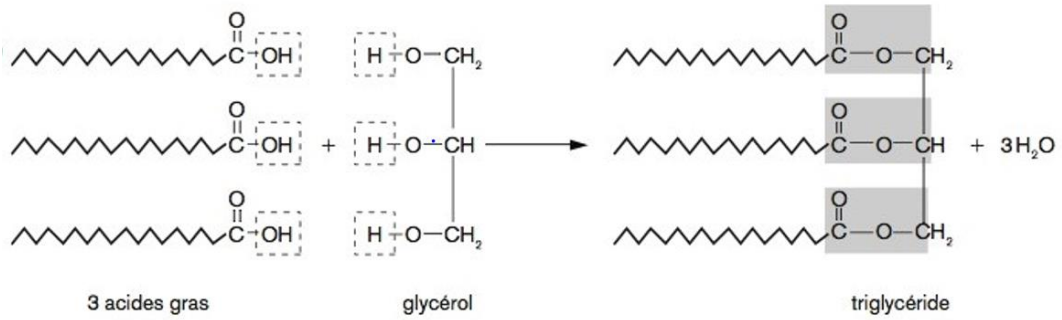


Figure 3 : synthèse d'un triglycéride (Site internet n°13).

Ces triglycérides nouvellement formés vont être stockés dans des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques. Les adipocytes peuvent également produire des acides gras à partir du glucose sanguin qui pénètre dans la cellule grâce aux protéines de transports du glucose GLUT1 et GLUT4 (Masson, 2002).

- **Lipolyse**

La lipolyse est un processus catabolique qui favorise la mobilisation des graisses du tissu adipeux vers les tissus périphériques. Elle consiste en **l'hydrolyse des triglycérides** entraînant la **libération d'acides gras et de glycérol**. L'hydrolyse se fait en **trois étapes** grâce à une lipase hormono-sensible :

- la première consiste en l'hydrolyse du triacylglycérol en diacylglycérol et un acide gras par la triglycéride-lipase ;
- la seconde clive le diacylglycérol en monoacylglycérol et un acide gras par la diacylglycérol lipase ;
- la dernière convertit le monoacylglycérol et acide gras et glycérol grâce à la monoacylglycérol lipase.

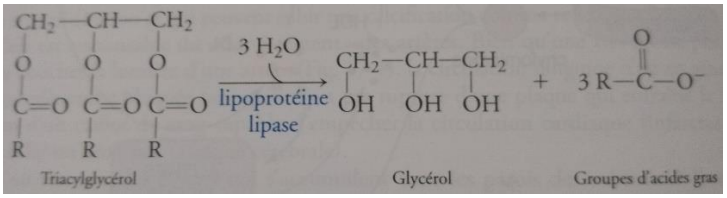
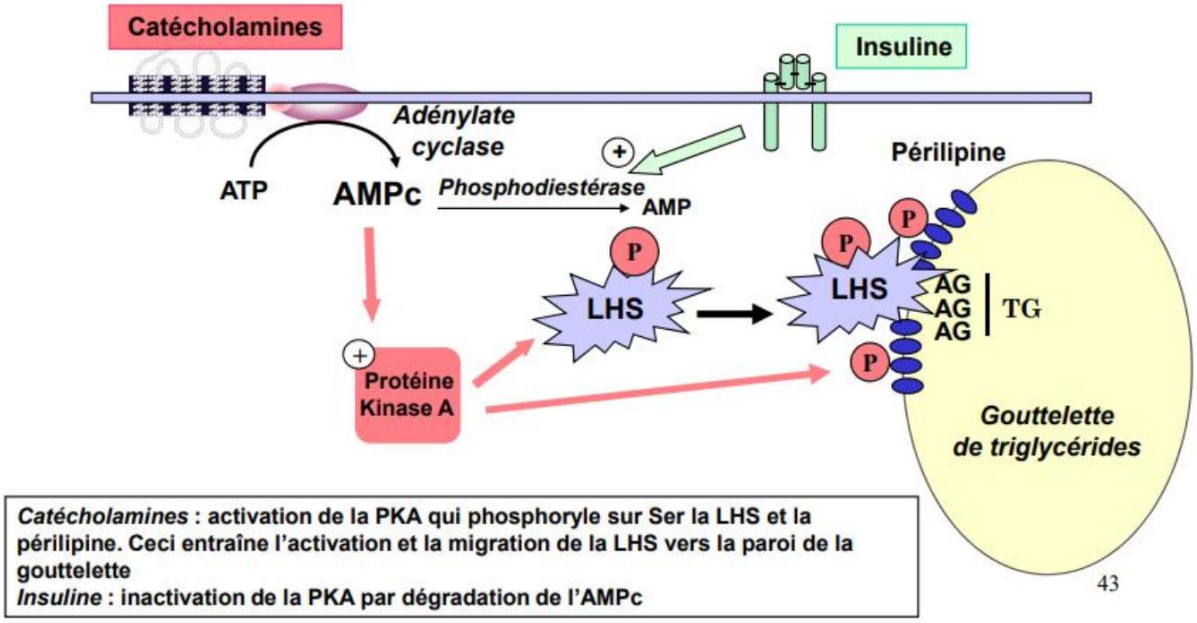


Figure 4 : dégradation des triglycérides (Pratt & Cornely, 2012).

La régulation de la lipolyse se fait à différents niveaux : en fonction des conditions métaboliques et en fonction de l'apport en nutriments. L'insuline inhibe la lipolyse alors que le jeûne et l'exercice la stimulent.

Les principaux **activateurs** de la lipolyse sont les catécholamines dont la **norépinéphrine**. Celle-ci se lie aux **récepteurs β- adrénergiques** de la membrane plasmique des adipocytes. Ces récepteurs sont couplés aux protéines Gs stimulant l'adénylyl-cyclase afin de donner de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc active le protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle la lipase hormonosensible. Cette phosphorylation provoque l'activation et la translocation de la lipase hormonosensible du cytosol vers la gouttelette lipidique. Cette translocation est aussi aidée par la périlipine phosphorylée. La protéine kinase A phosphoryle également la périlipine, une protéine majeure du revêtement des gouttelettes lipidiques des adipocytes, induisant l'éloignement de la périlipine de la gouttelette. Cet éloignement augmente la surface disponible pour la réaction lipolytique dans la gouttelette lipidique.



LHS = lipase hormonosensible

Figure 5 : régulation de la lipolyse (Site internet n°42).

Pour ce qui est de l'**inhibition** de la lipolyse, celle-ci est médiée par l'**insuline**. Elle utilise deux mécanismes différents :

- l'inhibition de la lipolyse dépendante de l'AMPc impliquant l'activation de la phosphodiestérase 3B dégradant l'AMPc dans les adipocytes ;
- et le deuxième mécanisme impliquant la stimulation de la phosphatase 1 qui lorsqu'elle est activée, déphosphoryle et donc désactive rapidement la lipase hormonosensible.

Ces acides gras nouvellement libérés serviront à la β-oxydation pour fournir de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) et le glycérol libéré pourra participer à la néoglucogenèse (Skramkova, 2017).

- **Thermogenèse**

La thermogenèse et la thermolyse constituent la **thermorégulation**, avec pour centre d'intégration principal **l'hypothalamus**. La thermorégulation fonctionne comme un thermostat, réactif aux informations récoltées en périphérie. Lorsque la température extérieure est trop basse, la thermogenèse se met en marche pour augmenter la température corporelle ; et lorsque la température extérieure est trop élevée, la thermolyse se met en marche pour diminuer la température corporelle.

La thermogenèse est intéressante car elle mobilise beaucoup d'énergie et augmente le déstockage des graisses. La **thermogenèse comprend 4 mécanismes**, qui peuvent avoir lieu en même temps ou non :

- La **constriction des vaisseaux cutanés**, qui permet de garder la chaleur interne, la perte de chaleur à la surface étant diminuée par la couche sous cutanée adipeuse.
- Les **frissons**, qui par contractions musculaires, aboutissent à une augmentation de la chaleur. Ceux-ci se traduisent par des tremblements involontaires.
- La **thermogenèse chimique** augmentant de la vitesse du métabolisme, est une libération d'adrénaline et de noradrénaline par la médullo-surrénale sous l'action du froid via le système sympathique, avec en conséquence la mobilisation des réserves énergétiques pour aboutir à une augmentation de la chaleur corporelle.
- **L'augmentation de la libération de thyroxine** qui se fait lorsque la température diminue progressivement. L'hypothalamus libère la thyrotropin releasing hormone (TRH), ou thyréolibérine, qui active la sécrétion de thyréostimuline, ou thyroid stimulating hormone (TSH), par l'adéno-hypophyse. La TSH stimule ensuite la glande thyroïde afin de libérer plus d'hormones thyroïdiennes dont la thyroxine (T4). Cette libération augmente la vitesse du métabolisme.

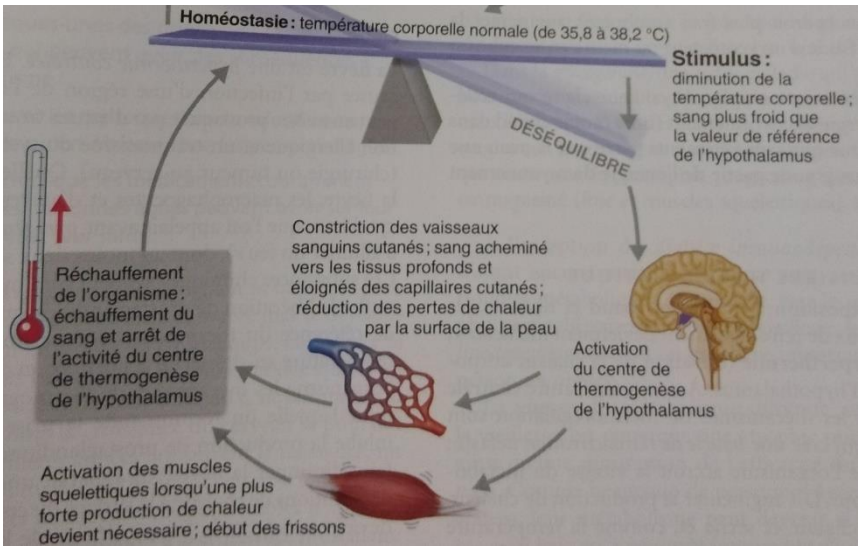


Figure 6 : thermogenèse (Marieb & Hoehn, 2010).

Chez l'adulte, la thermogenèse chimique, ainsi que l'augmentation de la libération de thyroxine sont des mécanismes négligeables en situation physiologique par rapport aux frissons et à la constriction des vaisseaux cutanés (Marieb & Hoehn, 2010).

- **Métabolismes en période de jeûne**

Lors du jeûne, la mise en réserve énergétique est stoppée, avec **arrêt de la lipogenèse**, de la **glycogénogenèse**, et de la synthèse des protéines. La quantité de glucose sanguin diminue jusqu'à une valeur

homéostasique permettant le bon fonctionnement des organes glucose-dépendants comme le cerveau. Pour ce faire, différentes réserves énergétiques vont être mobilisées, afin d'épargner le glucose. Tous ces mécanismes sont régulés par voie hormonale et nerveuse.

- ⇨ **Maintien de la glycémie**

Dans un premier temps, la **glycogénolyse hépatique** va s'activer rapidement et de manière importante afin de maintenir la glycémie pendant **quatre heures** environ.

Avant la fin de la glycogénolyse hépatique, la **glycogénolyse** va s'activer dans les **muscles squelettiques**. Les muscles étant dépourvus d'enzyme de déphosphorylation du glucose-6-phosphate, du glucose partiellement oxydé en acide pyruvique, ou lactique en conditions anaérobies, va être libéré dans la circulation afin que le foie le convertisse en glucose.

Lorsque les réserves en glycogène sont épuisées, **après une dizaine d'heures, la lipolyse s'active**. Le glycérol libéré est converti en glucose par le foie. Si le jeûne se prolonge, le **catabolisme des protéines** cellulaires va s'activer. Les acides aminés des cellules, surtout musculaires, vont être désaminés et **convertis en glucose** par le foie. Tous les mécanismes de synthèse de glucose à partir du glycérol ou des acides aminés font partie de la **néoglucogenèse.**

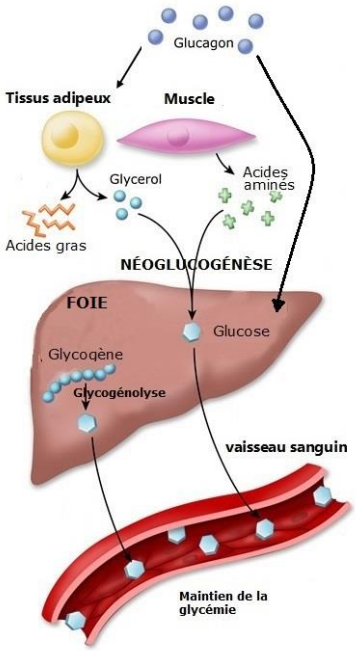


Figure 7 : néoglucogenèse (Site internet n°20).

- ⇨ **Autres sources d'énergie**

Le glucose étant indispensable pour certains organes comme le cerveau, les organes non glucose-dépendants vont épargner le glucose en utilisant **les acides gras** durant un état de jeûne. La lipolyse va

s'enclencher dans le tissu adipeux et les acides gars libérés vont être captés pour **subir la β-oxydation** afin de fournir de **l'énergie grâce au cycle de Krebs**. De plus, le foie **oxyde les lipides en corps cétoniques** et les libère dans la circulation sanguine pour les mettre à disposition des cellules des différents tissus. Au bout de 4-5 jours de jeûne, le cerveau va consommer une grande partie de ces corps cétoniques.

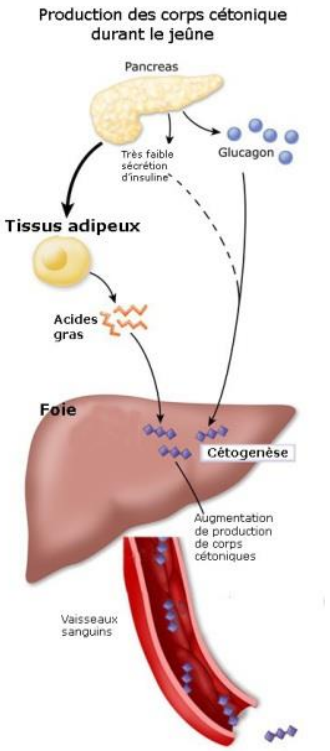


Figure 8 : production des corps cétoniques durant le jeûne (Site internet n°20).

- **Régulation des métabolismes en période de jeûne**

Tous les mécanismes mis en jeu lors de la période de jeûne sont réglés par plusieurs hormones et le système nerveux sympathique.

➔ **La régulation hormonale**

La diminution de la glycémie est associée à une **diminution de la sécrétion d'insuline**, déclenchant les mécanismes propres à l'état de jeûne. La diminution de la glycémie stimule également la **libération de glucagon**, une hormone hyperglycémiante antagoniste de l'insuline. Cette hormone va agir sur le foie et le tissu adipeux, en **accélérant la glycogénolyse, la néoglucogenèse et la lipolyse**.

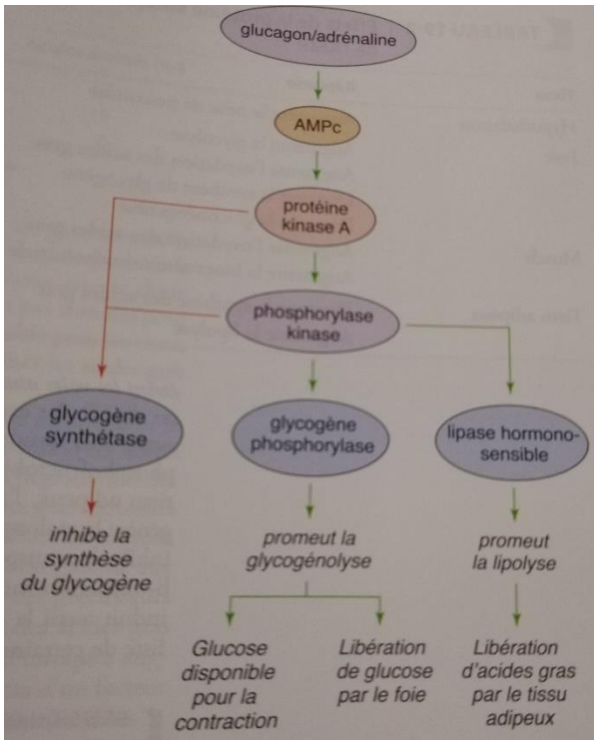


Figure 9 : effets du glucagon et de l'adrénaline sur le métabolisme énergétique

(Marieb & Hoehn, 2010).

L'équilibre entre la libération d'insuline et celle de glucagon est vrai lorsque l'alimentation est équilibrée. Lorsque les repas sont trop riches en protéines et pauvres en glucides, la concentration d'acides aminés dans le sang est élevée, déclenchant une libération d'insuline importante. Elle entraine une baisse de la glycémie importante, allant jusqu'à l'hypoglycémie. Toutefois, pour contrebalancer cet effet sur la glycémie, le glucagon est libéré dans la circulation sanguine en même temps que l'insuline. Cet effet lipolytique est recherché par certains régimes amincissants constitués principalement de protéines.

➔ La régulation par le système nerveux sympathique

En cas d'**hypoglycémie**, de l'**adrénaline** est libérée par la médullo-surrénale par **activation sympathique**. Elle agit sur le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Elle **active la lipolyse et la glycogénolyse**, comme le glucagon. Physiologiquement, cette voie est activée lors de périodes de stress et d'anxiété, avec réactions de lutte ou de fuite. L'adrénaline est également libérée lors de l'activité physique, puisque les muscles doivent disposer rapidement de grandes quantités de carburant.

Au-delà du glucagon et de l'adrénaline, d'autres hormones influent sur le métabolisme et la circulation des nutriments, comme l'hormone de croissance, dont la libération est stimulée par une période de jeûne prolongée ou une baisse brutale de la glycémie. D'autres hormones entrent en jeu mais ne sont

pas reliées particulièrement à l'état de jeûne ou post-prandial, notamment les hormones sexuelles, la thyroxine ou les corticostéroïdes (Marieb & Hoehn, 2010).

2.1.2. Mécanisme d'action

Il y a quatre catégories de brûleurs de graisses : les plantes contenant de la **caféine**, celles contenant de la **synéphrine**, les **algues contenant de l'iode** et l'espèce ***Coleus forskohlii*.** Leur effet sera de stimuler la lipolyse, pour libérer des acides gras, qui serviront au métabolisme énergétique.

- Les plantes contenant de la caféine : la caféine augmente la **libération d'adrénaline** et de **noradrénaline** en stimulant le système nerveux central et les surrénales avec **augmentation de l'activité cardiaque, dilatation des bronches et augmentation de la glycogénolyse**. La caféine **favorise également la lipolyse**, en inhibant la phosphodiestérase, prolongeant l'action de l'AMPc, et est également **diurétique** (élimination des déchets produits). Parmi ces plantes, nous pouvons citer le **café** (*Coffea* sp.), le **maté** (*Ilex paraguariensis* L.), le **guarana** (*Paullinia cupana* L.), et le **thé vert** (*Camellia sinensis* L.).
  Le thé vert renferme également une catéchine, l'épigallocatéchine-3-gallate (EGCG), qui n'est pas présente dans le thé noir. Le thé vert a pour action de bloquer la catécholamine-O-méthyl transférase (COMT) métabolisant les catécholamines, dont fait partie la caféine. Cela entraîne une augmentation du métabolisme de base et donc la lipolyse. Le thé vert inhiberait également la lipogenèse par action sur une enzyme synthétisant des acides gras.

- Les plantes contenant de la synéphrine : celles-ci sont surtout représentées par l'**oranger amer** (*Citrus aurantium* L.), la synéphrine étant localisée dans l'épicarpe du fruit (zeste). La synéphrine est une molécule proche de l'éphédrine et de la noradrénaline. Elle a une action **agoniste adrénergique sympathique** en agissant sur les récepteurs β3, ce qui induit la lipolyse.

- Les algues riches en iode : représentées par les algues brunes comme l'***Ascophyllum*** ou les espèces du genre ***Fucus,*** ont pour effet **d'augmenter la thermogenèse**.

- *Coleus forskohlii :* la molécule active est la **forskoline** présente dans la racine. Elle augmente la production d'AMPc en agissant sur l'adénylate-cyclase avec **stimulation de la lipolyse et augmentation de la sécrétion thyroïdienne** (Lacroix & Bontemps, 2013).

2.2. Les coupe faim et les capteurs

2.2.1. Rappels physiologiques

- **Digestion**

La digestion complète comprend **six processus successifs** :

- l'**ingestion** de nourriture,
- la **propulsion** des aliments dans le tube digestif,
- la **digestion mécanique** (fractionnant et mélangeant la nourriture ingérée),
- la **digestion chimique** (dégradation enzymatique des aliments),
- l'**absorption** des produits de la digestion (nutriments), à travers la muqueuse intestinale vers la circulation sanguine,
- la **défécation** des résidus non digérés.

Au niveau de la bouche

Le processus de digestion commence par l'ingestion de nourriture par la bouche, puis mastication des aliments (digestion mécanique) avec libération d'une enzyme, **l'amylase salivaire**. Cette enzyme commence la **digestion de l'amidon** (digestion chimique), et est mélangée avec la totalité du bol alimentaire grâce à la langue qui amorce ensuite le réflexe de déglutition en poussant dans le pharynx la nourriture qui passe ensuite dans l'œsophage.

Au niveau de l'estomac

Le bol alimentaire est ensuite acheminé jusqu'à l'estomac par péristaltisme de la paroi de l'œsophage. Une fois dans l'estomac, le bol alimentaire est mis en contact avec de **l'acide chlorhydrique et de la pepsine**. L'acide chlorhydrique est produit par les cellules pariétales de la paroi stomacale. La pepsine, issue du pepsinogène (produit par les cellules principales), est activée par le milieu acide de l'estomac, et commence la **digestion des protéines**.

➔ <u>Péristaltisme de l'estomac</u>

Dans l'estomac, la digestion mécanique est stimulée par **l'étirement des parois** et par l'arrivée de **l'onde péristaltique au niveau du sphincter œsophagien inférieur**. Plus la paroi de l'estomac est étirée, plus les ondes péristaltiques seront puissantes pour mélanger et malaxer un bol alimentaire conséquent. Le rythme de ces ondes est impulsé par les cellules rythmogènes et est constant à trois ondes par minute.

➔ Vidange gastrique

L'estomac commence à se vider quelques minutes après le début de l'ingestion de nourriture et met moins de **quatre heures pour se vider** complètement. La vitesse de la vidange gastrique dépend de la **composition des aliments ingérés**. Au niveau du duodénum, des récepteurs sont présents, qui, lorsqu'ils sont stimulés par le contenu du bol alimentaire et par l'étirement, induisent un **réflexe entéro-gastrique et des mécanismes hormonaux** (libération de sécrétine et de cholécystokinine), inhibant la sécrétion d'acide et de pepsine. Ces deux mécanismes diminuent la force de contraction du pylore, limitant le remplissage du duodénum déjà bien rempli et inhibant les sécrétions gastriques. Lorsque le repas est riche en glucides, le bol alimentaire passe rapidement dans le duodénum, mais lorsque le repas est riche en lipides, ceux-ci forment un surnageant lipidique au niveau du bol alimentaire, qui sera digéré plus lentement par les enzymes intestinales. Si le bol alimentaire passant au niveau du duodénum est riche en graisses, le reste des aliments digérés peut rester dans l'estomac pendant six heures ou plus.

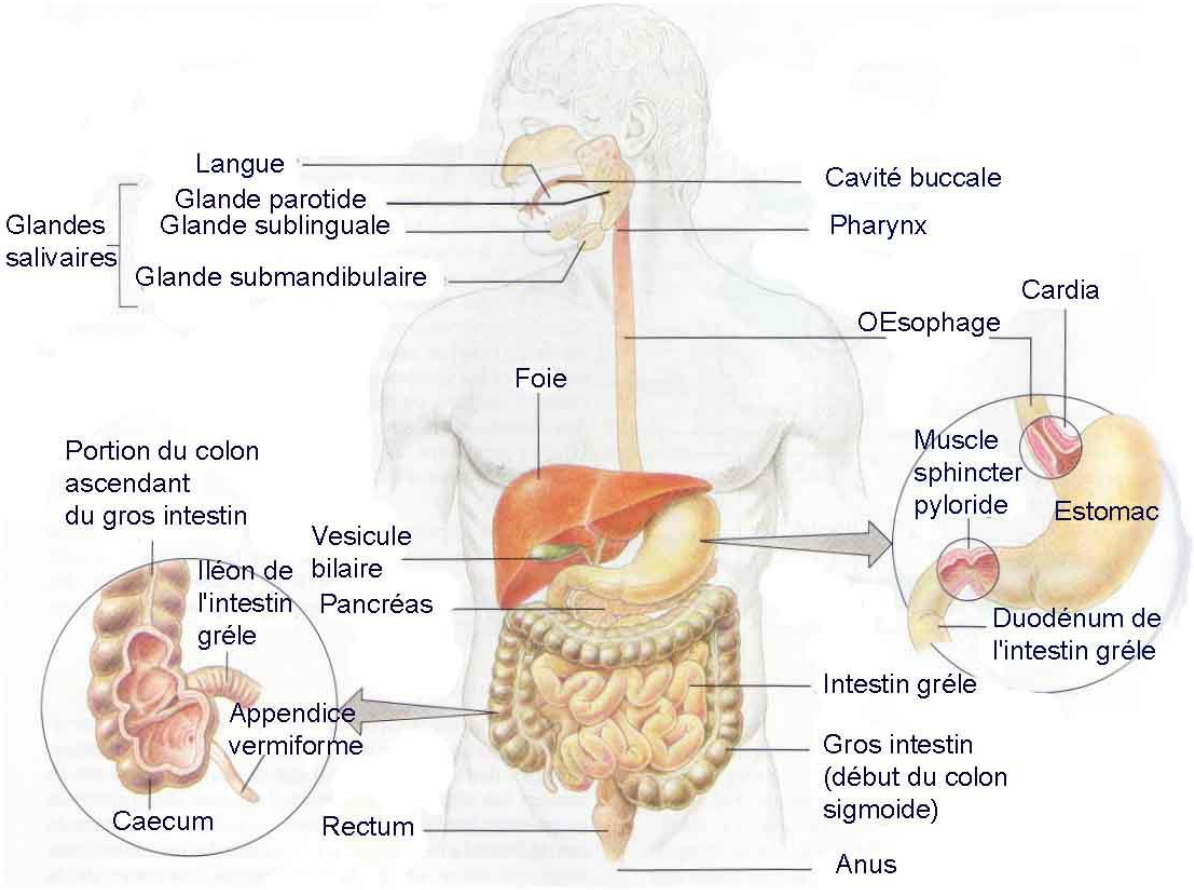


Figure 10 : schéma du tube digestif (Site internet n°31).

Au niveau de l'intestin grêle

Le bol alimentaire arrive maintenant dans l'intestin grêle, principal organe de la digestion et de **l'absorption des nutriments**. Il est composé du **duodénum, du jéjunum et de l'iléum**. Le duodénum fait suite au pylore. La **bile** (issue du foie) et le **suc pancréatique** (issu du pancréas via le sphincter d'Oddi) s'y déversent. L'intestin grêle possède également une grande surface grâce aux plis circulaires, aux villosités et microvillosités nécessaires pour l'absorption. Par l'étirement de la muqueuse intestinale, dû à l'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin, le suc intestinal est produit. Il est composé surtout d'eau et de mucus, et est également alcalin et pauvre en enzymes.

Par la digestion mécanique et la propulsion, le bol alimentaire est mélangé au suc intestinal, à la bile et au suc pancréatique.

- ⇨ La **bile** contient les **sels biliaires** (acide cholique et acide chénodésoxycholique) et émulsionne les graisses.
- ⇨ Le **suc pancréatique** contient des ions bicarbonates (pour une bonne activité enzymatique) et diverses enzymes comme : la trypsine participant à la digestion des protéines ; l'amylase pancréatique participant à la digestion de glucides comme l'amidon ; la lipase participant à la digestion des lipides ; ou la nucléase agissant sur les acides nucléiques.

Les enzymes intestinales de la bordure en brosse et surtout les enzymes pancréatiques vont hydrolyser différents composés du bol alimentaire. C'est ce qu'on appelle la digestion chimique.

Pratiquement tous les nutriments et les électrolytes sont absorbés au niveau de l'intestin grêle, par des mécanismes de transport actif sauf les lipides, les vitamines liposolubles et la majorité des vitamines hydrosolubles qui y sont absorbés par diffusion.

Au niveau du colon

Les éléments non digérés vont continuer leur parcours dans le gros intestin, composé du caecum, du colon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde, du rectum et du canal anal. Son rôle majeur n'est pas la digestion, mais de faire cheminer les éléments non digestibles qui constituent la matière fécale vers l'anus pour qu'elle soit éliminée de l'organisme. La flore bactérienne, présente dans le colon, assure la fermentation de glucides non digestibles comme la cellulose. Au niveau du colon, certaines vitamines produites par la flore bactérienne comme la vitamine K ou certaines vitamines B sont absorbées (Marieb & Hoehn, 2010).

- **Régulation de l'apport alimentaire**

La régulation du comportement nutritionnel et de la faim se basent sur plusieurs facteurs. Les plus importants sont les signaux provenant du tube digestif et les signaux faisant état des réserves énergétiques. D'autres facteurs plus minimes pourraient rentrer en jeu comme la température ou les émotions. Cette régulation se fait selon deux modes : la régulation à court terme et celle à long terme.

⇨ **La régulation à court terme** se fait grâce à des messages nerveux provenant du tube digestif, des concentrations en nutriments au niveau sanguin et d'hormones du tube digestif. Ces différents mécanismes, pour la plupart, ciblent **l'hypothalamus**, « le centre de la faim ».

➔ **Via des messages nerveux**

Le **nerf vague** fait la transmission entre l'encéphale et le tube digestif. Lorsque les mécanorécepteurs sont activés par distension du tube digestif, ils envoient un message par le nerf vague sur le centre de la faim induisant une sensation de satiété. Les stimuli nutritionnels liés aux réserves énergétiques dépendent des concentrations plasmatiques en glucose, en acides aminés ou en acides gras, qui, lorsqu'elles augmentent, inhibent la faim.

➔ **Via des hormones**

Cette régulation se fait également au niveau hormonal. **L'insuline** comme la **cholécystokinine** (CCK), libérées au cours de l'absorption de nourriture, sont des signaux de satiété. La libération de CCK neutralise également l'effet de stimulation de l'appétit du neuropeptide Y (NPY). En revanche la concentration de glucagon, d'adrénaline et de ghréline (produite par l'estomac) stimulent la faim et donc augmentent en cas de jeûne.

⇨ **La régulation à long terme** dépend de la **leptine**, hormone sécrétée par les adipocytes à la suite d'une augmentation de la quantité de graisse dans l'organisme. Elle est un indicateur des réserves stockées dans le tissu adipeux. La leptine, sécrétée en quantité, va se lier à des récepteurs au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, inhiber la sécrétion du neuropeptide Y, et stimuler la libération de facteurs anorexigènes comme la **corticotropin releasing hormone (CRH) et la mélanocortine**, induisant une sensation de satiété. L'inhibition de la sécrétion de NPY inhibe également la sécrétion **d'orexine**, un neuromédiateur stimulant l'appétit au niveau de la région latérale de l'hypothalamus. L'appétit diminue alors de manière efficace.

Lorsque les réserves énergétiques diminuent, la sécrétion de leptine aussi, stimulant les neurones à NPY et inhibant les neurones pro-opiomélanocortine-cocaïne and amphetamine regulated transcript (POMC-CART) libérant la mélanocortine. L'appétit augmente donc, ainsi que la prise alimentaire. Malgré ce mécanisme d'action, la leptine n'est pas la solution pour obtenir une perte de poids, son effet étant limité et son objectif principal étant de lutter contre une perte de poids excessive.

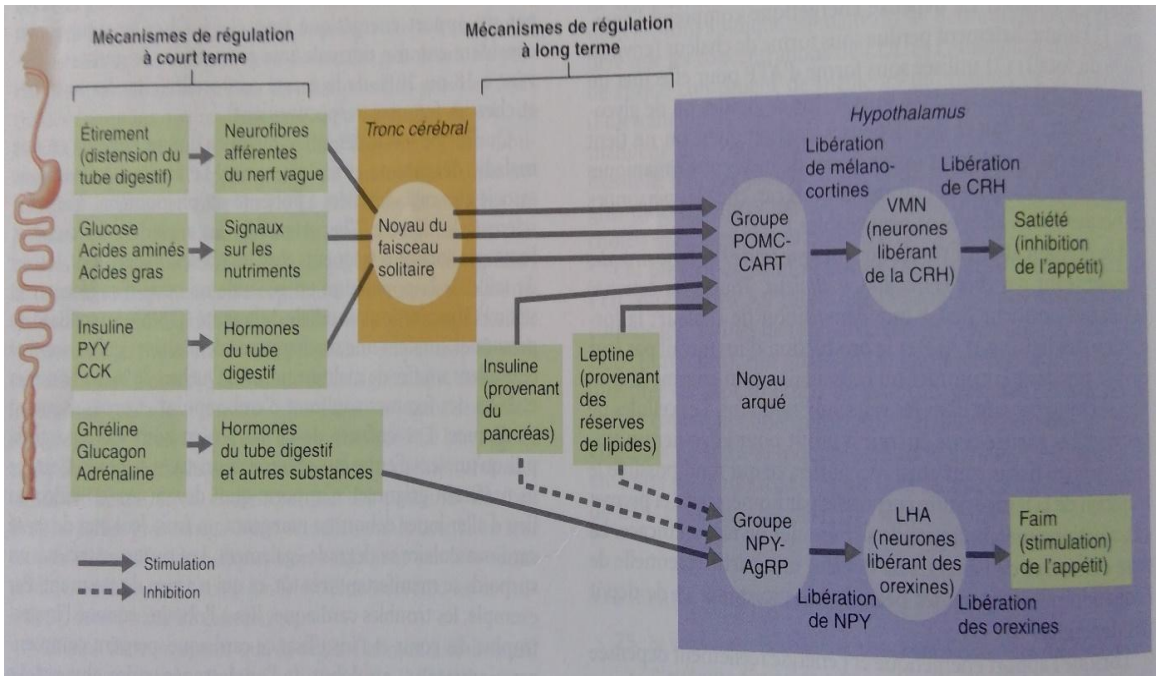


Figure 11 : régulation de l'apport alimentaire (Marieb & Hoehn, 2010).

2.2.2. Plantes actives et leur mécanisme d'action

- **Les capteurs**

Les capteurs de graisses : deux types selon qu'ils captent les graisses (Nopal) ou diminuent la digestion de celles-ci (Algues brunes).

- Le nopal ou figuier de barbarie (*Opuntia ficus-indica* L.)

Le nopal renferme des fibres solubles hydrophiles (pectines, mucilages), **gélifiant** le contenu du bol alimentaire, et par là même, le stabilisant. Il renferme également des **fibres insolubles lipophiles**, captatrices des graisses alimentaires dans l'estomac.

- Les algues brunes (Phaeophyceae)

Les **phlorotanins** contenus dans ces organismes marins, diminuent la digestion des graisses par **inhibition** de la **lipase intestinale**.

Notons qu'ils empêchent également la digestion d'une partie de l'amidon par l'inhibition de l'alpha-amylase.

Les capteurs d'amidon : agissant en **inhibant l'alpha-amylase**

Appelés carb-blockers ou starch-blockers par les Anglo-Saxons, le plus connu est la graine crue de *Phaseolus vulgaris* L., le Haricot blanc.

Les capteurs de glucose : diminuent l'absorption intestinale du glucose, avec diminution du pic glycémique sérique post-prandial, et donc du stockage de l'excédent de glucose sous forme de triglycérides dans les adipocytes.

- **Phloridzine** : hétéroside à intense saveur sucrée, présent dans l'écorce d'arbres fruitiers de la famille des Rosaceae (poiriers, pommiers, cerisiers) et inhibant compétitivement le transport actif du glucose à travers l'épithélium intestinal.
- **Acide chlorogénique** : présent chez les plantes comme la pomme de terre ou le grain de café vert (*Coffea arabica* L.). Cet acide-phénol démontre, comme tous les polyphénols, une activité antioxydante. Il est également hypoglycémiant par réduction de l'absorption intestinale du glucose, et inhibiteur de la glucose-6-phosphatase, et donc de la glycogénolyse.

- **Les coupe-faim** : action mécanique sur la prise alimentaire

Polysaccharides présents sous forme de **fibres alimentaires solubles dans l'eau et non digestibles**, retrouvés dans le konjac (*Amorphophallus konjac* L.) et dans les graines de caroube (*Ceratonia siliqua* L.). Lorsqu'ils sont hydratés dans l'estomac, ils forment des solutions visqueuses ou des gels, donnant une **sensation de satiété et retardant la vidange gastrique** (Lacroix & Bontemps, 2013).

2.3. Les draineurs

2.3.1. Rappels sur la physiologie des organes d'élimination

- **Reins**

Les reins ont un rôle vital, ils **régulent** le **volume**, la **composition** et le **pH du sang**, et ils **éliminent les déchets métaboliques** azotés. Les **néphrons** sont les unités structurales et fonctionnelles des reins. Un néphron est composé d'un **glomérule**, d'une **capsule glomérulaire**, prolongée par le **tubule rénal**. Celui-ci est composé du tubule contourné proximal, de l'anse de Henlé, et du tubule contourné distal et débouche directement sur le tubule collecteur récupérant l'urine formée dans les néphrons.

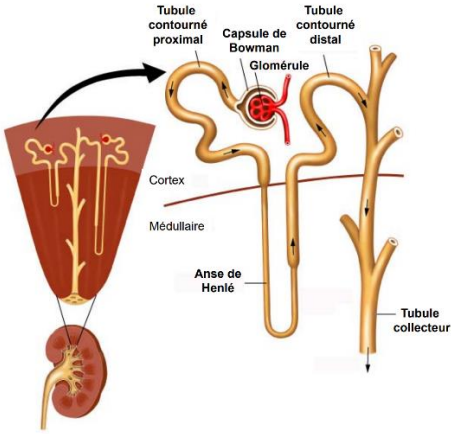


Figure 12 : schéma d'un néphron (Marieb & Hoehn, 2010).

La formation de l'urine se fait en **trois étapes** :

- la **filtration glomérulaire**,
- puis la **réabsorption tubulaire**
- et enfin la **sécrétion tubulaire**.

⇨ **La filtration glomérulaire**

La filtration glomérulaire est un processus par lequel le **sang est filtré**. Les éléments solides de grande taille, comme les protéines ou les cellules, sont retenus dans le sang, pendant que tout ce qui est liquide ou de petite taille passe dans le tubule rénal. Grâce à ces éléments de grande taille, la pression osmotique dans les capillaires glomérulaires empêche l'eau du plasma de passer en totalité dans le tubule rénal.

⇨ **La réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire a pour but de **recycler tous les éléments nécessaires** à l'organisme, passés dans le tubule rénal, pour les remettre dans la circulation sanguine. Chez une personne en bonne santé, presque tous les nutriments comme les acides aminés ou le glucose sont réabsorbés en totalité. La réabsorption de l'eau et des ions est ajustée par les reins grâce à des signaux hormonaux. Cette réabsorption dépend surtout de l'ion sodium.

- L'ion sodium est réabsorbé par transport actif primaire grâce à une sodium-potassium adénosine triphosphatase (Na-K-ATPase). Cela crée un gradient électrochimique appelé **réabsorption tubulaire passive** par diffusion, qui régit la réabsorption de la plupart des solutés et de l'eau.

- Ensuite nous avons la **réabsorption tubulaire active secondaire** qui s'effectue par co-transport avec des ions sodium, grâce à des transporteurs protéiques. Cela concerne le glucose, les acides aminés et certains ions, mais cette réabsorption est limitée par le nombre de transporteurs disponibles.

La réabsorption de la plupart des nutriments, de 65% de l'eau, des ions sodium et de l'essentiel des ions activement transportés, se passe dans les tubules contournés proximaux. La réabsorption d'ions sodium et d'eau se passe également dans les tubules contournés distaux et dans les tubules rénaux collecteurs. Cette réabsorption est régie par des hormones : **l'aldostérone**, augmentant la réabsorption du sodium, et **l'hormone anti-diurétique**, augmentant la réabsorption de l'eau dans le tubule rénal collecteur.

⇨ **La sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire permet **d'éliminer** des **substances qui n'ont pas pu être filtrées**. Elles sont donc sécrétées en traversant les cellules tubulaires ou en étant synthétisées par ces cellules.

Cette sécrétion a pour but :

- d'éliminer des substances, comme certains médicaments ou métabolites, liés aux protéines plasmatiques, car celles-ci ne peuvent pas être filtrées ;
- d'éliminer des substances nuisibles ou des produits finaux du métabolisme, réabsorbés passivement, comme l'urée ou l'acide urique ;
- d'éliminer des ions potassium en excès grâce à l'action de l'aldostérone ;
- et de réguler le pH sanguin : quand celui-ci baisse, des ions H+ sont sécrétés et des ions bicarbonate (HCO3-) sont retenus et produits au niveau du canal collecteur. Quand le pH s'élève, les ions chlorure (Cl-) sont réabsorbés et des ions HCO3- sont excrétés dans les urines (Marieb & Hoehn, 2010).

- **Foie**

Le foie est l'organe vital le plus volumineux de l'organisme.

- Il **produit la bile** nécessaire à la digestion,
- **transforme les nutriments** qui lui sont apportés comme le glucose, emmagasiné sous forme de glycogène,
- **synthétise des protéines plasmatiques** à partir d'acides aminés,
- **emmagasine des vitamines liposolubles**
- et joue un rôle important dans la **détoxification de l'organisme**.

Détoxification de l'organisme par le foie

Le mécanisme de détoxification du foie transforme des substances toxiques liposolubles et hydrophobes en substances hydrosolubles et lipophobes afin qu'elles puissent être éliminées plus facilement dans la bile ou les urines. Ce mécanisme permet aussi à ces substances de perdre leur fonction thérapeutique ou toxique.

Ces substances peuvent avoir une origine endogène (acides biliaires, bilirubine, stéroïdes…) ou exogène comme les médicaments. Si le foie n'avait pas cette fonction de détoxification, les substances toxiques lipophiles seraient emmagasinées dans des cellules comme les cellules adipeuses. Le réticulum endoplasmique (RE) lisse, présent dans les cellules hépatiques en quantité plus importante, est la clé de cette **détoxification par biotransformation**. Quatre familles d'enzymes sont présentes dans celui-ci : des **oxydases**, des **hydrolases**, des **réductases** et des **transférases**.

- ⇨ **Métabolisation de phase I**

La substance toxique, une fois arrivées dans la cellule hépatique, est hydroxylée par des **cytochromes P450** (CYP 450), après avoir été insérée ou non dans la membrane du RE. Les CYP P450 sont des enzymes de Phase I, elles catalysent les **réactions d'oxydation** afin de modifier le groupement fonctionnel de la substance toxique. Cette modification permet **d'inactiver les fonctions biologiques** de la substance ou d'augmenter sa polarité, augmentant sa solubilité.

- ⇨ **Métabolisation de phase II**

Ensuite, la substance toxique passe dans la lumière du RE pour y être couplée à d'autres composés hydrosolubles, grâce à des **enzymes de Phase II catalysant les réactions de conjugaison**.

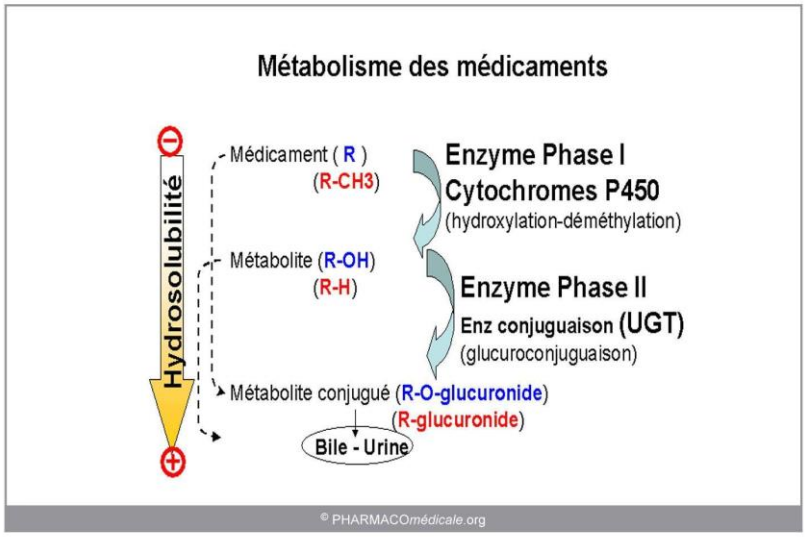


Figure 13 : métabolisme des médicaments (Site internet n°32).

Ces enzymes **fixent des dérivés endogènes hydrophiles** sur les groupements fonctionnels révélés en Phase I. Si la substance a été conjuguée avec l'acide glucuronique, il s'agit de la glucuroconjugaison, si c'est avec un groupement sulfate, il s'agit de sulfoconjugaison, si c'est avec un glutathion ou un acétate, il s'agit d'une réaction d'acétylation. La conjugaison la plus fréquente est la **glucuroconjugaison** et est la seule à se faire dans la lumière du RE. Cette conjugaison est catalysée par des uridine diphsophate glucuronyl-transférases (UDP) permettant également d'obtenir un métabolite pharmacologiquement inactif et hydrosoluble.

Après avoir subie la glucuroconjugaison de Phase II, la substance traverse la membrane du RE, via une perméase spécifique, ou reste dans la lumière du RE afin d'augmenter encore plus sa solubilité par sulfonation. Ces réactions peuvent induire des réactions de peroxydation lipidique et donc produire des **radicaux libres**. L'activité de ces différentes enzymes nécessite donc la présence de multiples précurseurs et cofacteurs d'origine alimentaire comme le glutathion, les vitamines E et C, le zinc, le magnésium, le sélénium, qui, en majorité, sont des **anti-oxydants**.
Si l'exposition à ces substances reste exceptionnelle, le foie peut détoxifier l'organisme correctement mais si celle-ci est répétée, le foie s'épuise et la détoxification sera moins efficace. Il est donc nécessaire de minimiser l'exposition à certaines substances et de détoxifier notre organisme (Louber, 2014).

2.3.2. Plantes actives et leur mécanisme d'action

- **Draineurs rénaux**

Les draineurs rénaux permettent **d'éliminer** dans les **urines** les **déchets** produits lors de l'accélération du métabolisme, par leur action **diurétique**, à condition de boire suffisamment d'eau. Ils permettent également de lutter contre la rétention d'eau (Lacroix & Bontemps, 2013).

- Le **bouleau** (*Betula pendula* L.) : arbre à écorce blanche dont les feuilles contiennent un dérivé flavonique diurétique, **l'hypéroside**, et dont les bourgeons ont une action **cholérétique** (Schauenberg & Paris, 2006). L'hypéroside augmente également l'élimination des chlorures, de l'urée et de l'acide urique (Zahalka, 2009).

- L**'orthosiphon** (*Orthosiphon stamineus* L.) : diurétique puissant, augmentant l'excrétion des dérivés azotés comme l'urée ou l'acide urique (Zahalka, 2009).

- Le **piloselle** (*Hieracium pilosella* L.) : la plante entière contient des flavonoïdes, dont le **luteoloside**, ayant une action diurétique, éliminant l'urée et les chlorures de l'organisme

(Zahalka, 2009). La piloselle aurait aussi des propriétés **cholagogues** (Schauenberg & Paris, 2006).

- Le **pissenlit** (*Taraxacum officinale* L.) : les feuilles et les racines contiennent des substances amères, comme la **lactucopicrine** qui est **cholagogue** et **cholérétique**. Il contient aussi des flavonoïdes comme le **lutéoloside**, puissant **diurétique** (Zahalka, 2009).

- Le **cerisier** (*Prunus cerasus L.*) : le pédoncule floral, appelé aussi queue de cerise, contient des flavonoïdes ayant une action **diurétique** (Zahalka, 2009).

- **Détoxifiants hépato-pancréatiques**

Ils agissent préférentiellement :

- en augmentant la fabrication de la bile au niveau du pancréas et du foie (cholérétique),
- en augmentant la sécrétion de celle-ci (cholagogue)
- en augmentant les mécanismes de détoxification hépatique, afin d'éliminer des déchets ou des substances toxiques et de protéger le foie de ceux-ci.
- L'**artichaut** (*Cynara scolymus* L.) : les feuilles contiennent différents composés ayant des propriétés **cholagogues, cholérétiques, diurétiques et hépato-protectrices**. La **cynarine** et **l'acide chlorogénique** ont des effets cholérétiques, en augmentant la synthèse de la bile, et cholagogue, en augmentant la libération de la bile au niveau intestinale. L'activité hépato-protectrice, due aux acides caféique et chlorogénique, à la cynarine et au **cynaroside**, comprend une inhibition de la peroxydation lipidique (action antioxydante), et un effet antiapoptotique. Les **propriétés diurétiques** sont dues à la cynarine. L'artichaut a également des propriétés antidyspepsiques, hypocholestérolémiantes, grâce au cynaroside inhibant l'HGM-CoA réductase, hypotriglycéridémiantes et hypoglycémiantes (Lapraz & Carillon, 2017).

- Le **boldo** (*Peumus boldus* L.) : les feuilles contiennent différents alcaloïdes dont le plus important est la **boldine**, **stimulant** la **digestion** et la **sécrétion biliaire**. Les feuilles contiennent également des huiles essentielles à ascaridol, eucalyptol et cymol et des dérivés flavoniques ayant des propriétés **diurétiques** (Schauenberg & Paris, 2006).

- **Le Chardon-Marie** (*Silybum marianum* L.) : le fruit contient des flavonoïdes dont le mélange a été baptisé **silymarine** et dont le composé le plus actif est la **silybine**. La silybine a

des propriétés **hépatoprotectrices**, par stabilisation de la membrane externe des hépatocytes, empêchant la pénétration de substances toxiques. Cette stabilisation se fait par :

- potentialisation des **défenses antioxydantes** de la cellule ;
- par stimulation de la **régénération et de multiplication cellulaire hépatique** ;
- par activité **anti-fibrosique** ;
- et par des mécanismes de détoxification hépatique, en agissant sur les voies métaboliques de **Phase I,** notamment sur les CYP 3A4 et 2C9, et de **Phase II** en augmentant la glucuroconjugaison.

Elle a également des propriétés cholagogues et anti-inflammatoires (Lapraz & Carillon, 2017).

- Le **Curcuma** (*Curcuma longa* L.) : le rhizome contient des huiles essentielles riche en turmérone et des colorants jaunes, les **curcuminoïdes**, riches en **curcumine** aux propriétés **anti-inflammatoires**. Le curcuma est un puissant **antioxydant hépato-protecteur**, il neutralise les radicaux libres provenant de substances toxiques issues de l'alimentation ou d'intoxications répétées. Pour cela, il augmente le taux d'UDP glucuronyl-transférase et de glutathion-transférase, deux enzymes intervenant dans la **détoxification hépatique de phase II**. Il a également des propriétés **cholagogues** et **cholérétiques** (Louber, 2014).

- Le **desmodium** (*Desmodium ascendens* L.) : les feuilles sont utilisées pour leur vertus **hépato-protectrices et anti-inflammatoires**. Il protège les cellules hépatiques et régularise les taux de transaminases (Zahalka, 2009).

- La **fumeterre** (*Fumaria officinalis* L.) : la plante contient différents alcaloïdes dont le plus important est la **fumarine**. Celle-ci a une action **amphocholérétique**, ce qui signifie qu'elle régularise la sécrétion biliaire en agissant sur le sphincter d'Oddi. Elle a également des propriétés laxatives et **diurétiques** (Zahalka, 2009).

- Le **radis noir** (*Raphanus sativus var. niger* L.) : cette racine contient des huiles essentielles sulfurées et de la **raphanine**. Ceux-ci lui donnent des propriétés de détoxification hépatique en **agissant sur la Phase II**. Il est aussi **cholagogue**, **cholérétique** et **cholécystokinétique**, permettant un drainage du foie. Il a également des propriétés laxatives en augmentant le péristaltisme intestinal (Zahalka, 2009 ; Louber, 2014).

3. Implication des médias

Média : procédé permettant la distribution, la diffusion ou la communication d'œuvres, de documents, ou de messages sonores ou audiovisuels (presse, cinéma, affiche, radiodiffusion, télédiffusion, vidéographie, télédistribution, télématique, télécommunication) (Larousse).

Il existe **cinq grands types** de médias :

- la presse écrite,
- les affiches et tracts
- la télévision,
- internet
- et la radio.

Ces cinq médias sont des supports **marketing** et **publicitaires** très utilisés par les fabricants de compléments alimentaires. Internet étant un média assez récent et surtout beaucoup plus vaste, plus libre et moins contrôlé, il devient le média le plus intéressant pour véhiculer des informations.

3.1. Presse écrite

La presse écrite est toujours largement représentée, même si celle-ci a un peu changée avec la venue des journaux gratuits (20 minutes et presse en ligne). Elle offre de multiples opportunités de communiquer, soit sous forme de publicités incluses dans le magazine, soit sous forme d'article journalistique véhiculant les informations fournies par le fabricant sur le produit. Les publicités et articles sur les compléments alimentaires ciblent différentes catégories de personnes identifiées. On les retrouve préférentiellement dans la presse féminine ou de vulgarisation scientifique.

Dans un monde de plus en plus largement dominé par internet, la population des pays développés suit de plus en plus l'actualité via des sites, applications, blogs ou réseaux sociaux. L'importance de la presse écrite s'amoindrit. Historiquement le premier média choisi par les annonceurs, le secteur de la presse (magazines, presse quotidienne nationale et régionale, etc.) a vu ses recettes publicitaires se réduire de 44 % entre 2005 et 2014 (Site internet n°8).

3.2. Affiches et panneaux publicitaires

Les affiches et panneaux publicitaires sont retrouvés dans toutes les villes : aux stations de métro, sur les grands axes routiers, sur les grandes rues piétonnes. On les retrouve dans presque tous les endroits publics. Les études indiquent généralement que 70% des panneaux présents dans le champ

visuel d'un conducteur sont vus, et parmi eux, les deux tiers sont lus. Ils sont également présents sur les devantures et à l'intérieur des pharmacies.

Les recettes de l'affichage publicitaire ont connu en 2018 une croissance globale positive de 2,3 %**,** boostée par

- l'affichage publicitaire digital en progression de 22,3 % par rapport à 2017,
- l'affichage publicitaire dans les transports en progression de 10,2 %**,**
- l'affichage publicitaire extérieur en progression de 4,5 **%**
- l'affichage publicitaire dans les zones commerciales en progression de 10,7 % (Site internet n°23)**.**

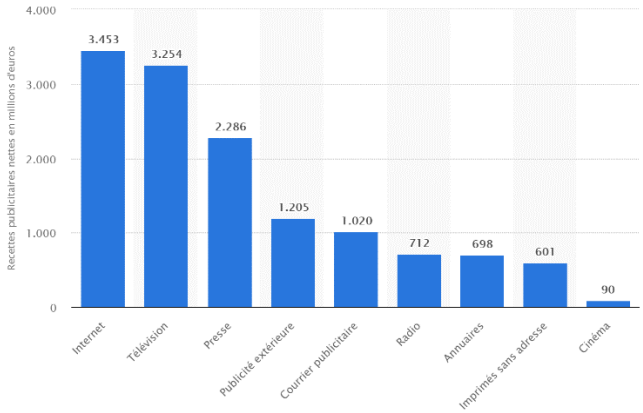


Figure 14 : répartition des recettes publicitaires nettes en France en 2016, selon le type de médias (en millions d'euros) (Site internet n°35).

3.3. Télévision

La télévision est un relai massif de l'information avec environ 50 millions de téléspectateurs qui la regardent presque 4 heures par jour. Elle propose des programmes fédérateurs en fonction de la tranche d'âge ou de la catégorie socio-professionnelle entrecoupés de publicités sélectionnées en fonction du type de téléspectateur. De plus en plus de publicités pour des compléments alimentaires sont diffusées, et ont même le droit à une égérie. Par exemple, les compléments alimentaires Anaca3® ont pour égérie au niveau publicitaire, une star de la téléréalité française.

3.4. Internet

Les informations circulant librement, internet est devenu un lieu d'échange très important et incontournable, surtout grâce aux réseaux sociaux. Des personnes sans formation, peuvent devenir aux yeux

du public, une référence dans un domaine. On les appelle les influenceurs. Ils peuvent véhiculer leurs informations via un blog ou via les réseaux sociaux comme Instagram, Facebook, Pinterest ou Snapchat. Certaines sociétés profitent de leur notoriété et de leur influence pour essayer de faire de la publicité en leur envoyant des produits ou en devenant un sponsor. Selon un sondage Ifop (Institut français de l'opinion publique), pour Réputation VIP (entreprise spécialisée dans l'optimisation de la présence des entreprises sur Google), auprès de 1 003 personnes représentatives de la population française en 2014 :

- sur Internet, 85 % des consommateurs réalisent des achats et 80 % se renseignent avant d'acheter ;
- pas moins de 96 % des internautes sont influencés par l'e- réputation de la marque lors d'un achat ;
- 88 % des individus consultent des avis de consommateurs, des forums ou des blogs avant de réaliser un achat en ligne, 73 % avant un achat en boutique ;
- les avis négatifs sont de nature à dissuader 85 % des consommateurs ;
- l'e-réputation a une influence multicanale : près de 90 % des répondants se renseignent sur Internet lorsqu'ils sont intéressés par une publicité à la télévision ou un prospectus (Adary *et al*., 2018).

3.5. Radio

La radio est écoutée par près de 40 millions d'auditeurs et est également un bon support publicitaire. La publicité pour les compléments alimentaires est encore rare sur ce support.

3.6. Influence des médias sur la société

Les médias d'aujourd'hui ont les outils et les mécanismes pour imposer « l'ordre du jour ». Leurs pouvoirs se sont décuplés grâce aux nouveaux moyens de communication. Ils ont la capacité de fixer les modes de pensées, et peuvent faire mais aussi défaire la réputation d'une entité. Aujourd'hui, ils déterminent les idées, les coutumes et les habitudes et dictent la consommation et les modes de vie. Cette influence majeure est poussée par notre société individualiste et consumériste et nous sommes devenus manipulables (Site internet n°25).

Les techniques publicitaires et d'influence se basent sur des techniques de persuasion inventées il y a un siècle aux Etats-Unis afin de contrôler les foules. Un des plus grands théoriciens du sujet, Edward

Bernays (1891-1995), auteur du livre Propaganda et l'un des inventeurs du marketing, a dit : « Les démocraties utilisent les relations publiques » qu'il définit par la « fabrication du consentement ».

Certaines industries ont fait appel à Mr Bernays afin d'augmenter leurs profits. Dans les années 30 aux Etats-Unis, une grande campagne publicitaire a été mise en place afin de promouvoir l'industrie du bacon. Les publicitaires en charge de cette campagne ont demandé à des médecins de réaliser une étude, afin de montrer les bénéfices du petit-déjeuner américain. Cette étude a été relayée par tous les médecins américains, ce qui a eu pour effet d'augmenter les marchés du bacon. Les techniques de relations publiques utilisent des leaders d'opinion, qui dans ce cas sont les médecins, classe très respectée par le peuple. Ils apportent une caution scientifique. Ces techniques jouent également sur les sentiments et les émotions de la population afin de susciter une réaction et de les manipuler (Site internet n°33). Dans le domaine de la minceur, il est très facile d'utiliser ces techniques en jouant sur l'estime de soi.

A l'heure actuelle, les visiteurs médicaux et les représentants des industries du complément alimentaire sont les outils de communication utilisés afin d'orienter les professionnels de santé. Ils sont envoyés par les fabricants avec un message bien précis, afin de donner aux professionnels de santé les clés pour vendre leurs produits.

L'impact des "nouveaux médias" ne fait qu'augmenter. Les réseaux sociaux influencent même l'économie américaine, qui elle-même influence grandement l'économie mondiale. Ceci est illustré par l'étude d'une des plus grandes banques américaines, JP Morgan, avec son indice mesurant l'effet des Tweets du président Trump sur la volatilité des marchés financiers. "Les messages du président des Etats-Unis ayant un impact significatif sur les marchés financiers sont toujours plus nombreux." (Site internet n°24).

Comme le montrent les résultats financiers de Facebook, les entreprises continuent à payer de plus en plus les réseaux sociaux pour promouvoir leurs produits (39,94 milliards de dollars générés par les revenus publicitaires en 2017 contre 55,01 milliards en 2018) (Site internet n°36).

- **Les sites internet de santé**

Afin de se renseigner sur une pathologie ou un traitement, beaucoup de personnes se tournent vers internet. Il existe maintenant beaucoup de sites de vulgarisation de santé. Dans le but de protéger le patient, une organisation non gouvernementale suisse a créé le label HONCode ou « Health on the net ». Ce label correspond à un code de déontologie de santé sur internet et a été approuvé par la Haute autorité de santé (HAS) (Site internet n°38). Ce label comprend 8 principes :

- **Autorité** : indiquer la qualification des rédacteurs ;

- **Complémentarité** : compléter et non remplacer la relation patient-médecin ;
- **Confidentialité** : préserver la confidentialité des informations personnelles soumises par les visiteurs du site (forum) ;
- **Attribution** : citer la ou les sources des informations publiées et dater les pages de santé ;
- **Justification** : justifier toute affirmation sur les bienfaits ou inconvénients de produits ou traitements
- **Professionnalisme** : rendre l'information la plus accessible possible, identifier le webmaster et fournir une adresse de contact ;
- **Transparence du financement** : présenter les sources de financement ;
- **Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale** : séparer la politique publicitaire de la politique éditoriale (Site internet n°39).

Malgré ce label, de nombreux sites de santé, très bien référencés par Google, ne le respectent pas. Les éditeurs de ces sites ignorent l'obligation de déclarer leurs liens avec l'industrie. Ils ne précisent pas leurs sources, ni leurs financements. Le site QueChoisir a réalisé une étude sur neuf sites « santé », avec l'aide de deux médecins. Deux pathologies fréquentes ont été sélectionnées : le diabète de type 2 et la cystite chez la femme. Des notes ont été attribuées selon quatre axes :

- La présentation, l'ergonomie et le référencement scientifique : les informations doivent être accessibles pour tous, signées, datées et sourcées ;
- L'indépendance, l'influence commerciale et la publicité : la publicité, l'absence de déclaration de lien avec l'industrie et de précisions concernant les financements ont été pénalisés :
- Les informations fournies sur le diabète de type 2 : les informations concernant les symptômes, le diagnostic, les règles hygiéno-diététiques, les traitements ainsi que le suivi du patient doivent être complètes et justes ;
- Les informations fournies sur la cystite simple chez la femme : les informations concernant les symptômes, le diagnostic, les règles hygiéno-diététiques, les traitements ainsi que le signes d'une infection plus grave doivent être complètes et justes. Les conseils trop insistants sur la canneberge ont été pénalisés.

Tableau 2 : résultats du test réalisé par QueChoisir (Site internet n°38).

> Toutes les notes sont sur 20	NOTE PRÉSENTATION-ERGONOMIE	NOTE INDÉPENDANCE-PUBLICITÉ	DIABÈTE DE TYPE 2			CYSTITE DE LA FEMME			NOTE FINALE
			DESCRIPTION ET TRAITEMENT	CONSEILS AUX PATIENTS	NOTE DIABÈTE	DESCRIPTION ET PRISE EN CHARGE	CONSEILS AUX PATIENTES	NOTE CYSTITE	
	10 %	30 %	30 %			30 %			100 %
passeportsante	17	13	3	10	7	14	16	15	12
eurekasante	14	3	15	13	14	12	11	12	10
sante-az.aufeminin	15	4	12	15	14	7	5	6	9
sante-medecine.commentcamarche	12	0	11	13	12	11	9	10	8
linternaute.com/sante	5	2	9	5	7	7	7	7	5
medisite	6	0	0	0	0	9	12	11	4
santepratique	12	0	3	3	3	5	7	6	4
doctissimo	7	0	2	1	2	5	6	6	3
e-sante	3	2	1	0	1	5	5	5	2

La note la plus haute est de 12/20, la plus basse est de 2/20 et la moyenne est de 6,33/20. Le site e-sante, ayant la note la plus basse, possède le label HONCode. Concernant la note indépendance et publicité, quatre sites sur neuf ont eu une note de 0 signifiant leur manque total de transparence et d'indépendance (Site internet n°38).

- **Les influenceurs, un nouveau mode de publicité**

En 2018, l'observatoire Cetelem (structure d'études et de veille économique) a mené une étude portant sur la consommation et les achats, en lien avec l'émergence des influenceurs, en réalisant un sondage auprès des français. 64% des français ont déclaré se sentir libres de faire leurs choix de consommation, loin de toute influence. L'idée d'influence sur la consommation renvoie une image négative de la publicité, manipulée par les lobbys et les médias. Mais la publicité camouflée faite par les influenceurs est plus subtile qu'une publicité classique. En effet, l'influenceur, aux yeux du public, paraît être un consommateur anonyme, donnant son avis toujours avec honnêteté.

Alors qu'ils se déclarent plutôt libres dans leurs choix, les Français affirment en même temps être à l'écoute de nombreux discours lorsqu'ils envisagent un achat important. Ils sont sensibles :

- aux commentaires de leurs proches à 65%,
- aux messages de santé publique à 55%,
- aux commentaires en ligne d'autres consommateurs à 51%
- et aux vendeurs en magasin à 50%.

Les 18-24 ans, eux, se montrent de manière globale plus sensibles aux différents discours lorsqu'ils doivent faire un achat, et notamment aux informations disponibles en ligne. Près de 8 jeunes Français sur 10 déclarent avoir découvert un produit (80%) ou une nouvelle marque (75%) grâce à un influenceur. Pour 41% d'entre-eux, les influenceurs sont des experts de leur thématique, capables de rester indépendants dans leurs conseils et recommandations.

Cependant, même si les Français jugent la publicité effectuée par les influenceurs plus dissimulée et plus personnalisée, elle reste tout aussi envahissante et orientée vers le profit que la publicité traditionnelle, et atteint surtout les plus jeunes (Site internet n°17).

- **L'impact des médias sur la santé**

Nous avons pu constater lors de certains problèmes de santé publique, l'influence des médias sur la santé des français.

Scandale du vaccin contre la grippe A

En 2009, nous avons connu une pandémie de grippe H1N1 ou grippe A. Cette mutation du virus n'ayant pas été prise en compte pour l'élaboration du vaccin contre la grippe saisonnière, un nouveau vaccin spécifique de cette grippe a dû être produit en urgence. Une grande campagne de vaccination a donc été mise en place. Malheureusement, seulement 8% de la population a été vaccinée. 94 millions de doses ont été commandées et seulement 6 millions ont été utilisées. Finalement, le coût de cette campagne a été disproportionnellement important par rapport aux résultats, ce qui a été beaucoup critiqué dans les médias. Par conséquent, la vaccination contre la grippe H1N1 a été remise en cause. Des théories complotistes ont même vu le jour, en avançant que les doses non utilisées de vaccins contre la grippe H1N1 ont été réutilisées pour produire le vaccin contre la grippe saisonnière de l'année suivante. En parallèle le taux de vaccination contre la grippe saisonnière a baissé en France cette année-là. En 2008, le taux de vaccination était de 58,7% des personnes à risque, qui est passé à 60,2% en 2009 pour chuter en 2010 à 51,8% (Site internet n°49). Au vu de tout ce battage médiatique autour de la vaccination antigrippale, nous pouvons supposer du lien entre cette vague médiatique et la baisse de la couverture vaccinale cette année-là.

Scandale du Lévothyrox®

Autre exemple, le scandale du Levothyrox® de 2017. Cette année-là le laboratoire Merck décide, sous avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament de changer la formule du Levothyrox® au niveau de ses excipients. Ce changement a pu induire une perturbation thyroïdienne ressentie par certains patients, non informés en amont de ce changement de formule ainsi que de ses potentielles répercussions. Cette information a été relayée dans les médias sous toutes les formes, et a potentiellement fait

peur aux trois millions de patients traités par Lévothyrox®. Le numéro vert du laboratoire Merck a reçu en août 2017 jusqu'à 370 appels par jour (Site internet n°27).

Partie II : les compléments alimentaires à visée amincissante et médias

1. La levure de riz rouge

1.1. Généralités

La levure de riz rouge (LRR) est un complément alimentaire issu de la **fermentation de riz avec un micromycète**, *Monascus purpureus* Went. Elle est utilisée depuis l'an 800 avant notre ère par les Chinois et est présente dans la pharmacopée traditionnelle chinoise sous le nom de *hung-chu* ou *hong-qu* (red Koji). Elle est utilisée de manière traditionnelle pour améliorer « la circulation sanguine », pour traiter l'indigestion et la diarrhée, et est également utilisée en cuisine comme agent parfumant ou pour préserver le goût et les couleurs du poisson et de la viande, ainsi que pour la fabrication du vin rouge. Le mode de préparation est également détaillé dans la pharmacopée chinoise et consiste à fermenter une espèce fongique, *Monascus purpureus,* sur du riz humide et stérile, afin d'aboutir à la formation de métabolites de la famille des **monacolines** (Riquier, 2011). Après plusieurs recherches, nous avons pu constater qu'il n'y avait pas d'espèce de riz particulière utilisée pour la fermentation de la LRR.

L'utilisation de la LRR dans les compléments alimentaires a beaucoup augmenté en occident (augmentation de 80% entre 2005 et 2008). Aux États-Unis, la LRR est soumise à la réglementation du médicament depuis son interdiction dans les compléments alimentaires (1998), mais en France, celle-ci est soumise seulement à la **réglementation des compléments alimentaires** (Site internet n°51).

Description mycologique

Monascus purpureus est un **Ascomycète** faisant partie de l'ordre des **Eurotiales** et de la famille des **Monascaceae** (Site internet n°21). Lors d'une culture sur une gélose Malt-Agar, les colonies formées sont planes et plus ou moins denses. Elles ont une texture floconneuse et une croissance plus lente que les autres espèces du même genre. En début de croissance, le mycélium est blanc à rougeâtre et à maturité, celui-ci est rouge foncé. Les pigments de cette espèce sont solubles dans la gélose et lui donnent une couleur rouge (Samsudin & Abdullah, 2014).

Figure 15 : aspect macroscopique de *Monascus purpureus* (Samsudin & Abdullah, 2014).

Concernant la description microscopique de l'espèce *Monascus purpureus,* les ascomes sont de couleur hyaline, avec des ascospores elliptiques. Les conidies ont une forme globuleuse à piriforme et peuvent être seules ou en courtes chaînes sur les phialides (Barbosa *et al*., 2017).

1.2. Pharmacologie

1.2.1. Composition

La LRR est composée essentiellement des mêmes constituants que le riz, ainsi que des produits de fermentation. Sa composition contient 73% **d'amidon**, 15% de **protéines**, des **minéraux** comme le magnésium et le sodium, des **monacolines**, des **acides gras** et des **pigments** issus de la fermentation.

- <u>L'ensemble des monacolines</u> est un groupe de polypeptides dont quatorze ont été identifiés par chromatographie liquide haute performance associée à un spectromètre de masse (Maillard, 2017).

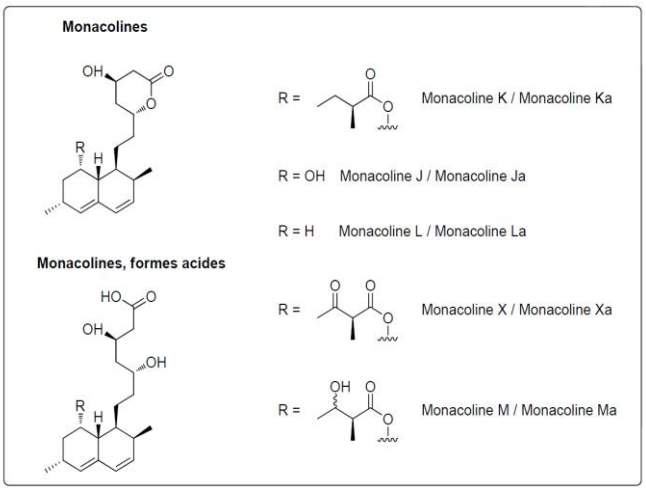


Figure 16 : formules chimiques des principales monacolines (Site internet n°43).

La **monacoline K** est la plus abondante, elle est aussi appelée mévinoline. Elle représente 90% de la fraction totale en monacolines. Cette monacoline présente une **homologie structurale** avec la **lovastatine** (famille des Statines).

- Les acides gras : représentent 2,84% du poids sec de la LRR, et sont séparés en acides saturés et insaturés. Les acides gras saturés comprennent l'acide palmitique, l'acide stéarique et l'acide arachidique. Les acides gras insaturés comprennent l'acide oléique, l'acide lionoléique, l'acide α-linolénique et l'acide arachidonique. Ceux-ci ayant un intérêt dans la **prise en charge des hyperlipidémies**.
- Les pigments : sont des **isoflavones** et des **phytostérols**, comme la monascidine A, l'ankaflavine, la monascorubine et la monascorubramine. Peu d'études ayant été réalisées, leurs effets biologiques ne sont pas parfaitement déterminés, à la différence de la **citrinine**, un métabolite coloré également présent (Maillard, 2017). La citrinine est une **mycotoxine** produite par certaines espèces appartenant aux genres *Monascus, Aspergillus ou Penicillium*.

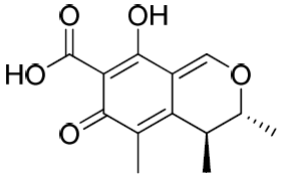


Figure 17 : formule chimique de la citrinine (Site internet n°43).

Ce métabolite a été identifié **néphrotoxique** chez l'animal et **génotoxique** *in vitro* à haute concentration (Site internet n°51).

1.2.2. Teneurs

D'après une étude réalisée en 2001, sur la composition de neuf compléments alimentaires à base de LRR, la teneur totale en monacoline K variait de 0 à 0,58% de son poids total. Seulement un complément alimentaire sur neuf contenait la totalité des monacolines. Dans sept compléments, la citrinine était quantifiable (Heber *et al*., 2001).

En effet, il est difficile d'avoir une composition fixe car il n'y a pas de méthode de production standardisée. La composition dépend de la souche de *Monascus* utilisée ainsi que des conditions de fermentation. De plus, il n'existe pas de méthode de mesure officielle pour analyser les compléments alimentaires à base de LRR.

Dans une autre étude plus récente, réalisée en 2010, sur douze compléments alimentaires à base de LRR, la teneur en monacolines totales variait de 0,31 à 11,15 mg/gélule. La teneur en **monacoline K variait de 0,10 à 10,09 mg/gélule** et la teneur en monacoline K sous forme acide, considérée comme une impureté, variait de 0 à 2,3 mg/capsule. La **citrinine** était présente dans quatre compléments, et sa concentration variait **de 14,3 à 114,2 µg/gélule** (Gordon *et al.,* 2010).

Il est important de noter qu'au Japon, la concentration maximale autorisée en citrinine dans les compléments alimentaires à base de LRR est fixée à 200 µg/kg, mais que la concentration en citrinine dans les grains destinés à la consommation humaine peut aller jusqu'à 420 µg/kg. Malheureusement, la présence de citrinine dans ces compléments alimentaires n'est pas toujours contrôlée (Site internet n°43).

1.2.3. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

- Les monacolines :

Le mécanisme d'action des monacolines est très peu documenté. Mais la monacoline K étant un homologue structural de la lovastatine, une statine de synthèse, nous allons donc détailler le mécanisme d'action des **statines**.

Leur principal mécanisme d'action est d'inhiber de façon compétitive la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase. Celle-ci est également appelée **HMG-CoA réductase** et catalyse la formation de mévanolate, un précurseur du cholestérol, à partir de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A. Ce mécanisme a pour conséquence **d'inhiber la synthèse hépatique du cholestérol** et d'augmenter l'expression des récepteurs low density lipoprotein (LDL) à la surface des hépatocytes, induisant une diminution des concentrations de LDL circulants. Les triglycérides et le cholestérol hépatique étant incorporés dans les very low density lipoprotein (VLDL), devenant des LDL, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase **diminue également les concentrations de triglycérides** circulants (Site internet n°43).

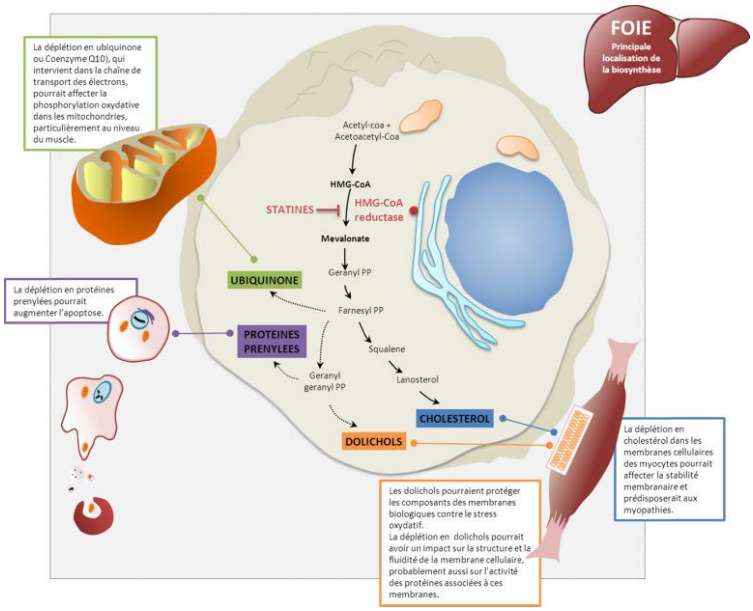


Figure 18 : mécanisme d'action des statines (Site internet n°51).

- Le Coenzyme Q10

Le **coenzyme Q10**, ou ubiquinone, est présent dans certains compléments alimentaires à base de levure de riz rouge. Celui-ci est physiologiquement présent dans la membrane interne des mitochondries, et joue un rôle dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale par ses **propriétés antioxydantes**. Il inhibe l'oxydation des protéines, de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et des lipides.

Lors de l'administration de statines, celle-ci peuvent induire une diminution du taux de coenzyme Q10, qui pourrait être à l'origine d'effets indésirables au niveau musculaire. Mais la supplémentation en coenzyme Q10 lors de traitements par statines, et même le lien entre la diminution du coenzyme Q10 et les douleurs musculaires, restent controversés (Site internet n°43).

1.2.4. Pharmacocinétique

Des études sur la cinétique de la monacoline K ont été réalisées, mais les résultats sont restés partiels. Il a été montré qu'il n'y avait **pas d'accumulation significative** observée, après des doses répétées, par voie orale, de 5,35mg de **lovastatine, deux fois par jour pendant cinq jours, chez l'Homme en bonne santé. Les concentrations** plasmatiques maximales de monacoline K et de sa forme acide sont atteintes en **2 heures** et celles-ci sont fortement **liées aux protéines plasmatiques**, à plus de 95% (Chen *et al*., 2012).

Une étude, réalisée en 2013, a montré que l'absorption intestinale de la LRR est plus importante que celle de la lovastatine pure en raison d'une vitesse de dissolution plus élevée et d'une cristallinité réduite. La mesure de la biodisponibilité a été réalisée après administration, à dose équivalente, de LipoCol Forte, de Cholestin, de Xuezhikang (trois compléments alimentaires à base de LRR) et de lovastatine, chez 14 volontaires sains. La mesure de dissolution a été réalisée après dissolution de la lovastatine et des trois compléments à base de LRR dans des liquides intestinaux simulés à jeûn et après ingestion de nourriture. La lovastatine a une biodisponibilité inférieure à 5% et les compléments alimentaires à base de LRR ont une biodisponibilité plus importante (Chen *et al*., 2013).

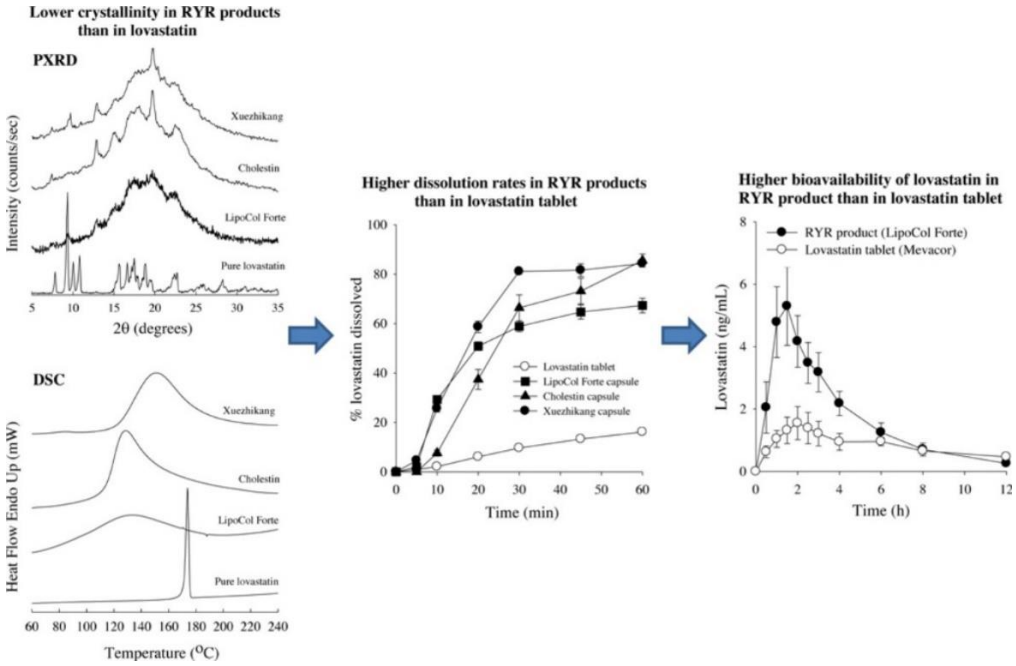


Figure 19 : amélioration du taux de dissolution et de la biodisponibilité orale de la lovastatine dans les produits à base de riz à la levure rouge par rapport à la lovastatine seule (Chen *et al*. 2013).

Une fois dans la circulation générale, la monacoline K est métabolisée par la **glycoprotéine P**. Elle est ensuite hydrolysée par une estérase pour donner sa forme acide active, qui sera métabolisée ensuite par le **CYP P450 2C8**. À côté de cela, la lovastatine est oxydée par le **CYP P450 3A4** pour aboutir à plusieurs métabolites inactifs (Chen *et al*., 2012).

La lovastatine a une **demi-vie d'élimination de trois heures** et celle-ci est excrétée principalement dans les **selles** (Schachtern, 2005).

1.2.5. Interactions

Comme il existe très peu de données à ce sujet, nous allons surtout énoncer les interactions avec la lovastatine. Mais comme la LRR est un mélange de plusieurs composés, la liste des interactions n'est pas exhaustive.

Modification de la pharmacocinétique des médicaments par la monacoline K

Une étude réalisée en 2012, a comparé les profils pharmacocinétiques de la lovastatine et de différents compléments alimentaires à base de LRR. Celle-ci a montré, pour une même concentration, une **inhibition des CYP P450 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4** plus importante avec les différents compléments de LRR qu'avec la lovastatine.

Tableau 3 : activités inhibitrices de compléments alimentaires contenant de LRR et de la lovastatine sur les CYP450 dans des microsomes hépatiques humains (Chen *et al*. 2012).

IC_{50} (μM)	Pure lovastatin	LipoCol Forte	Xuezhikang	Cholestin	Specific CYP inhibitor*
CYP1A2	>100 μM	5.21 ± 0.15[a]	2.45 ± 0.32[a,b]	7.26 ± 0.39[a]	3.11 ± 0.36
CYP2B6	14.96 ± 1.11	2.49 ± 0.40[a]	3.48 ± 0.38[a]	5.45 ± 0.53[a]	0.48 ± 0.07
CYP2C9	16.87 ± 3.25	1.85 ± 0.17[a]	2.49 ± 0.10[a]	3.93 ± 0.35[a]	0.152 ± 0.001
CYP2C19	9.85 ± 1.20	1.52 ± 0.48[a,b]	2.67 ± 0.82[a,b]	1.62 ± 0.09[a,b]	2.49 ± 1.01
CYP2D6	>50 μM	3.97 ± 1.33[a]	5.52 ± 0.98[a]	7.26 ± 2.70[a]	0.44 ± 0.19
CYP3A4	14.04 ± 1.21	3.13 ± 0.18[a]	1.72 ± 0.13[a]	8.26 ± 0.44[a]	0.062 ± 0.002

The data are the mean ± SEM for three to four separate preparations.

*The specific inhibitors were furafylline for CYP1A2, ticlopidine for CYP2B6 and CYP2C19, sulfaphenazole for CYP2C9, quinidine for CYP2D6, and ketoconazole for CYP3A4.

[a] P value < 0.05 compared to pure lovastatin; [b] P value > 0.05 compared to the specific inhibitor for each enzyme.

Cette même étude, réalisée cette fois sur des cellules madin-darby canine kidney-multidrug resistance gene-1 (MDCK-MDR1) avec pour substrat la 3H-digoxine, a montré une **inhibition de la glycoprotéine P** plus importante avec des compléments de LRR qu'avec la lovastatine. Les concentrations inhibitrices médianes (CI50) étaient :

- pour le LipoCol Forte à 26,8 ± 12,4 µM ;
- pour le Xuezhikang à 27,0 ± 14,5 µM ;
- pour le Cholestin à 12,2 ± 3,0 µM ;

- et pour la lovastatine à 56,4 ± 23,0 µM (Chen *et al*., 2012).

De nombreux médicaments sont métabolisés par ces cytochromes, dont ceux à marge thérapeutique étroite.

Tableau 4 : principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite métabolisés par ces CYP450 (Site internet n°4).

CYP	**Principes actifs (substrats)**
1A2	Clozapine
	Ropinirol
	Méthadone
	Théophylline
	Caféine
2C8	Placlitaxel
	Répaglinide
2C9	Antivitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluindione
2C19	Phénitoïne
	Diazépam
2D6	Tamoxifène
	Métoprolol
	Flécaïnide, propafénone

3A4	Rivaroxaban, apixaban
	Inhibiteurs de la tyrosine kynase
	Pimozide
	Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, everolimus, temsirolimus
	Inhibiteur de la phospho-diestérase 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)
	Ergotamine, dihydroergotamine
	Amiodarone, disopyramide
	Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone
	Simvastatine, atorvastatine
	Vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide

Modification de la pharmacocinétique de la monacoline K par d'autres médicaments

La prise **d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 et de la glycoprotéine P** avec la LRR peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques de la monacoline K, ainsi que de sa forme acide. Nous pouvons citer par exemple les antifongiques azolés, les fibrates, les macrolides, le pamplemousse, les inhibiteurs de protéases ou les anti-arythmiques.

Aussi, la prise alimentaire augmente l'absorption intestinale de la lovastatine de 50% (Site internet n°43).

1.2.6. Effets indésirables

Il existe très peu d'études cliniques disponibles en anglais sur la levure de riz rouge. Dans une revue d'études cliniques publiées en 2012, les effets indésirables décrits sont des **élévations des transaminases ou de la créatine kinase** et des troubles digestifs. L'auteur de cette revue dénonce le manque de rigueur des études cliniques de la LRR (Site internet n°43).

La monacoline K étant similaire à la lovastatine, les effets indésirables sont les mêmes que ceux des statines. Les statines peuvent induire des troubles digestifs à type de nausées, météorisme, crampes abdominales, ou modifications du transit à type de diarrhée ou de constipation.

Elles peuvent également entraîner des **myalgies** et/ou des douleurs aux insertions tendineuses, qui dans les cas les plus graves, peuvent aller jusqu'à la **rhabdomyolyse**. De ce fait, il est important de

surveiller les taux sanguins de **créatine phosphokinase** (CPK), traduisant une atteinte des cellules musculaires, en cas de douleurs musculaires.

La toxicité hépatique conduisant à une **cytolyse hépatique** est un effet indésirable majeur des statines. Il est donc nécessaire de réaliser un bilan sanguin hépatique à l'instauration du traitement et tout au long de celui-ci, en dosant les **transaminases alanine aminotransférase** (ALAT) et **aspartate aminotransférase** (ASAT), marqueurs de cytolyse hépatique. Mais la LRR étant un mélange complexe de métabolites, la présentation des effets indésirables n'est pas exhaustive (Riquier, 2011).

1.2.7. Contre-indications

La LRR est contre-indiquée :

- chez les **femmes enceintes** : très peu d'études ont été menées sur l'exposition des femmes enceintes à la LRR, ou à la lovastatine. En France, toutes les statines font l'objet de cette contre-indication par rapport au risque malformatif.
- chez les personnes ayant présenté des **effets indésirables sous statine**,
- chez les patients ayant une **atteinte hépatique ou musculaire**, une **insuffisance rénale** ou une hypothyroïdie non traitée,
- chez les patients ayant déjà un **traitement agissant sur le métabolisme des lipides**,
- chez les patients ayant un **traitement interférant** avec le métabolisme des statines, ainsi qu'avec la consommation de **pamplemousse** ou d'alcool,
- la **prudence** est de mise chez les **personnes de plus de 70 ans** et lors d'une activité physique intense car le risque de déclencher des effets indésirables musculaires est plus important (Site internet n°43).

1.2.8. Toxicologie

La LRR étant un mélange de plusieurs composés actifs, la toxicité ne peut se baser uniquement sur la lovastatine. La citrinine, autre composé issu de la fermentation de *Monascus purpureus*, est présent dans certains compléments alimentaires, et a fait l'objet d'études de toxicité.

Etude toxicologique de la lovastatine

- **Chez l'animal**

- Toxicité hépatique :

Après administration de fortes doses chez le rat et lapin (160 mg/kg/jour de lovastatine pendant 14 semaines), une augmentation de la mortalité a été constatée. Celle-ci est associée à une nécrose hépatocellulaire franche, avec augmentation des transaminases et de la phosphatase alcaline, et des modifications morphologies du foie, avec une hyperplasie des canaux biliaires. Cette **toxicité hépatique** était réversible après administration d'acide mévalonique (dose non précisée), le produit de l'HMG-CoA réductase.

Aux mêmes doses chez le chien, l'étude toxicologique a montré la présence de signes de pathologie hépatique avec augmentation des transaminases mais sans modifications morphologiques du foie.

Le mécanisme d'action mis en jeu reste encore mal connu. Il serait plutôt d'ordre pharmacodynamique conduisant à l'altération de la membrane hépatocellulaire (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Toxicité rénale :

Après administration de fortes doses de lovastatine (160 mg/kg/jour pendant 14 semaines), une **dégénérescence** des **cellules épithéliales tubulaires proximales** du rein a été mise en évidence. Celle-ci était réversible après administration d'acide mévalonique (dose non précisée) (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Toxicité musculaire :

Il a été constaté chez le rat, après administration de doses élevées de lovastatine, avec ou sans inhibiteur enzymatique, une toxicité musculaire. Celle-ci s'est traduite par une **nécrose myofibrillaire**, un œdème interstitiel, et des infiltrations de cellules inflammatoires.

La **myotoxicité** a également été démontré *in vitro,* à l'aide de myocytes squelettiques néonataux de rat. Ces études ont montré que l'inhibition de la modification post-traductionnelle (prénylation) de plusieurs protéines cellulaires spécifiques, induisant l'apoptose des cellules musculaires, peut être la cause de la myotoxicité (Mac Donald & Halleck, 2004).

Tableau 5 : incidence de la dégénérescence des muscles squelettiques chez les rats femelles

(Mac Donald & Halleck, 2004).

Treatment	Alone	Plus cyclosporine (10 mg/kg/day)
Lovastatin		
200 mg/kg/day	1/12	7/14
600 mg/kg/day	1/3	nt
900 mg/kg/day	2/3	nt
1200 mg/kg/day	3/3	nt
Pravastatin		
200 mg/kg/day	0/11	8/13
600 mg/kg/day	2/3	3/3
1200 mg/kg/day	2/2	nt
Simvastatin		
100 mg/kg/day	0/8	5/10
150 mg/kg/day	0/4	3/4
180 mg/kg/day	4/15	nt

- Foetotoxicité :

L'étude toxicologique a montré une **diminution du poids** et des **malformations squelettiques** chez le rat dont la mère a reçu des doses importantes de lovastatine (400 et 800 mg/kg/jour). Il a également été constaté que l'administration d'acide mévalonique empêchait la toxicité fœtale. Donc ces effets constatés ne sont pas dus à un effet tératogène mais sont la conséquence du mécanisme d'action, car le cholestérol a un rôle central dans le développement du fœtus (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Reprotoxicité :

Chez le chien, des **changements testiculaires** de faible incidence ont été constatés. Ces changements comprenaient une diminution du poids et une atrophie des testicules, une dégénérescence des cellules séminifères et une perturbation de la maturation des spermatocytes (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Toxicité autre :

Chez le lapin et le chien, une **nécrose des cellules épithéliales de la vésicule biliaire** a été découverte après administration de doses 160 mg/kg/jour de lovastatine pendant 14 jours (Mac Donald & Halleck, 2004).

Cette même étude a mis en évidence des cas de **cataracte chez le chien et le rat**, après administration de doses répétées de lovastatine. Il a également été décrit une atteinte des cellules vasculaires endothéliales au niveau du système nerveux central associée à des **lésions du nerf optique**, secondaires à une ischémie, chez le chien (Mac Donald & Halleck, 2004).

- **Chez l'Homme**

- Toxicité hépatique :

L'étude clinique chez l'Homme a mis en évidence une **augmentation** proportionnelle des **transaminases** chez les patients sous statine. L'élévation des transaminases chez ces patients était asymptomatique et réversible, même en poursuivant le traitement. La biopsie hépatique n'a pas montré de modification morphologique du foie. Dans seulement 1% des cas, le traitement par statine a dû être interrompu. D'après la base de données sur l'effets indésirables de la lovastatine du laboratoire Merck, 232 cas d'hépatite aiguë ont été rapportés sur 24 millions patients-années (Mac Donald & Halleck, 2004).

Tableau 6 : incidence en pourcentage des élévations confirmées d'ALAT (3 × limite supérieure de la normale) chez les patients (Mac Donald & Halleck, 2004).

Drug	Placebo	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin	—	0.2	0.2	0.6	2.3
Fluvastatin	—	—	0.2	1.5	2.7
Lovastatin	0.1	—	0.1	0.9	1.5

- Toxicité musculaire :

Des **myopathies** ont été déclarées, avec une **augmentation de la créatine kinase** dix fois supérieure à la normale, associée à des myalgies et une **faiblesse musculaire**. Celles-ci étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Il a été constaté que l'incidence des myopathies était liée proportionnellement à la dose prise par le patient. Les mécanismes moléculaires de ces myopathies sont encore mal connus (Mac Donald & Halleck, 2004). L'hypothèse que la déplétion en coenzyme Q10, due à l'inhibition de l'HMG-CoA réductase et induisant un dysfonctionnement mitochondrial, est à l'origine des myopathies, n'est pas vérifiée. En effet, une étude a montré que l'administration de statines diminue le taux de coenzyme Q10 dans le sérum mais pas dans le tissu musculaire (Site internet n°43).

Des cas plus graves de myopathies, allant jusqu'à la **rhabdomyolyse** ont été décrits. Ils étaient dus à une augmentation significative de l'exposition systémique aux statines causée par une insuffisance rénale chronique ou par la prise d'une molécule inhibitrice enzymatique.

En 2001 aux Etats-Unis, la cérivastatine a été retirée du marché, elle présentait une incidence de rhabdomyolyse dix fois supérieure aux autres statines (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Foetotoxicité :

134 grossesses sous lovastatine ont été déclarées au laboratoire Merck. Les pourcentages de résultats normaux (85%), d'anomalies congénitales (4%), d'avortements spontanés (8%), de décès / mort-nés

(1%) et effets indésirables divers (2%), n'étaient pas plus élevés que ceux attendus dans la population générale (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Reprotoxicité :

Une étude clinique chez l'homme a constaté une **légère baisse de la mobilité des spermatozoïdes** chez les patients traités par lovastatine ou simvastatine (Mac Donald & Halleck, 2004).

- Toxicité autre :

Suite à la mise en évidence de cataractes chez le chien et le rat sous lovastatine, un examen ophtalmique minutieux a été recommandé pendant le traitement par statine. Après plusieurs années, il a été constaté que cet effet n'était pas présent chez l'Homme. Par conséquent, cette recommandation a été supprimée (Mac Donald & Halleck, 2004).

Etude toxicologique chez l'animal et *in vitro* de la citrinine

- Toxicité rénale **:**

Une étude réalisée chez le chien, après administration en IV lente de 80 µmol/kg de citrinine, a montré la toxicité rénale de cette mycotoxine. En effet, cette administration a eu pour effets d'augmenter l'hématocrite, la protéinurie et la glycosurie, et d'induire des **lésions cellulaires au niveau des tubules proximaux**, des tubules **distaux**, de la partie ascendante des **anses de Henlé** et des **canaux collecteurs**. A la différence, l'administration d'une dose de 20 µmol/kg de citrinine n'a eu aucune incidence (Krejci *et al*., 1996).

- Génotoxicité :

D'après une étude réalisée en 1999, la citrinine possède une activité mutagène après métabolisation. Des échantillons de LRR et de citrinine pure ont induit une **réponse mutagène positive** au test Salmonella-hépatocytes et une réponse mutagène négative au test Salmonella-microsome. Cela signifie que la citrinine a besoin d'être métabolisée par les hépatocytes pour induire une réponse mutagène. Dans cette étude, les métabolites de la citrinine, responsables de cet effet, n'ont pas été mis en évidence (Sabater-Vilar *et al.*, 1999).

Une étude réalisée en 2011, a mis en évidence des **propriétés clastogènes** de la citrinine, aboutissant à des **anomalies chromosomiques**. Celle-ci consistait à exposer des cellules embryonnaires rénales humaines à la citrinine. Les résultats ont montré que la citrinine inhibait la polymérisation de la tubuline et la formation des fuseaux mitotiques, induisant des aberrations chromosomiques numériques (Chang *et al*. ,2011)**.**

- Reprotoxicité **:**

Une étude de reprotoxicité, réalisée en 2007, a montré que la citrinine diminu**ait l'implantation et la viabilité de l'embryon**. En effet, la citrinine déclenche l'apoptose dans les blastocytes de souris, induisant une réduction du nombre de cellules, aux doses de 15 et 30 µM. Elle retarde également le développement post-implantatoire précoce à la dose de 30 µM. Les mécanismes de ces effets n'ont pas été mis en évidence dans cette étude (Chan & Shiao, 2007)**.**

Une autre étude de reprotoxicité, réalisée en 2012, a mis en évidence une **baisse de la fertilité et du potentiel de reproduction** due à la citrinine. Des doses de citrinine de 0 à 6,25 mg/kg ont été administrées à des souris mâles, par voie intrapéritonéale pendant sept jours. Les souris mâles ont ensuite été mises en contact avec des souris femelles non traitées. Il a été constaté une augmentation du poids des testicules, des épididymes, des vésicules séminales, de la glande préputiale et du nombre de spermatozoïdes anormaux, ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes vivants. Cela a induit un taux de grossesse significativement plus bas chez les femelles. Il a également été constaté une diminution du nombre de spermatozoïdes et des concentrations sériques de testostérone en fonction de la dose de citrinine administrée (Qingqing *et al*., 2012).

- Foetotoxicité :

Une étude de foetotoxicité réalisée chez la rate Wistar gravide, a montré une **activité néphrotoxique** de la citrinine chez le fœtus. La citrinine a été administrée par voie orale du sixième au vingtième jour de gestation. Après un examen histologique du rein fœtale, une dégénérescence tubulaire, une nécrose tubulaire médullaire, une dilatation cystique des tubules, une distorsion du capitule glomérulaire dans le tube capillaire et une prolifération fibroblastique interstitielle séparant des grappes de tubules, ont été constatés (Singh *et al*., 2008).

1.2.9. Produits disponibles sur le marché

La LRR étant considérée comme un complément alimentaire, sa vente n'est pas exclusive à l'officine. En pharmacie d'officine, une gamme complète à base de LRR est disponible, et est nommée Arterin® (Annexe 1). Cette gamme comprend trois références : Arterin®, Arterin Plus® et Arterin Cardio Complex®. Le Laboratoire Oméga Pharma, commercialisant cette gamme, précise l'absence de citrinine et que les taux de monacoline K sont standardisés à la valeur de 10 mg en prise quotidienne. L'Arterin® comprend seulement de la levure de riz rouge, l'Arterin Plus® comprend du coenzyme Q10 en plus de la levure de riz rouge et l'Arterin Cardio Complex® contient de la levure de riz rouge associée à l'aged

black garlic 10+ (ABG10+), un extrait d'ail ayant des propriétés antioxydantes, ainsi que du potassium, du chrome et du sélénium.

Sur internet, beaucoup de références sont commercialisées par différents fabricants non pharmaceutiques comme Phytaflor ou Diet Horizon. Des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge sont également vendus par une grande chaîne de magasin Nature & Découvertes®, ainsi que sur Amazon.

Le laboratoire Lescuyer, présent uniquement sur internet, propose un complément alimentaire à base de LRR, le Limicol® (Annexe 2). Ce complément alimentaire a reçu une autorisation d'allégation par l'EFSA pour l'allégation « aide à diminuer naturellement le cholestérol » malgré son dosage en monacoline K à 2 mg/jour. En effet, cette allégation était autorisée que pour des compléments alimentaires proposant au moins 10 mg de monacoline K/jour. Le Limicol® est un mélange de LRR, d'extrait d'ail, de pin et d'artichaut, et de vitamines. Afin de justifier de son allégation le laboratoire a fourni les résultats de 3 études cliniques (Site internet n°41).

1.3. Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de la levure de riz rouge

1.3.1. Déclarations d'effets indésirables en France et dans l'Union Européenne

30 signalements de nutrivigilance concernant la LRR ont été reçus par l'ANSES entre 2009 et 2013. Parmi ces 30 signalements, 5 n'ont pu être exploités par manque d'informations. Les effets indésirables déclarés sont surtout d'ordre musculaire et hépatique. 12 cas ont été déclarés d'imputabilité très vraisemblable et vraisemblable, comprenant :

- 9 cas d'atteintes musculaires, dont un associé à des douleurs articulaires,
- 3 atteintes hépatiques associées ou non à une atteinte musculaire,
- 1 cas d'atteinte dermatologique se déclarant par un syndrome de Stevens-Johnson,
- 1 cas d'atteinte gastro-intestinale sous forme de colite.

Très peu de pays européens possèdent un organisme de vigilance collectant des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires. En Italie, 38 signalements d'effets indésirables ont été reçus entre 2002 et 2013. Ils comprennent 13 cas d'atteinte musculaire, 9 cas d'atteinte digestive, 8 cas d'atteinte hépatique et 8 cas d'atteinte dermatologique (Site internet n°43).

Tableau 7 : analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge » (Site internet n°43).

Référence[1]	Type d'effet	Effet grave[2]	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2012-238	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S3 : absence d'autre étiologie	très vraisemblable
2013-063	syndrome de Stevens-Johnson	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S3 : absence d'autre étiologie	très vraisemblable
2010-068	augmentation de la créatine phosphokinase	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2011-070	myalgies et douleurs articulaires	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-014	augmentation des transaminases	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-029	rhabdomyolyse	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-045	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	vraisemblable
2012-217	nausées, faiblesse musculaire, augmentation des transaminases	oui	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-225	colite	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-226	crampes musculaires	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-227	myalgies	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2013-062	augmentation des transaminases et de la créatine phosphokinase	non	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2010-078	perturbation du bilan hépatique, hépatosidérose	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2011-046	pancréatite aiguë	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible

[1] Les numéros correspondent aux références des signalements d'effets indésirables enregistrés dans la base de données de nutrivigilance

[2] Selon la définition d'un effet indésirable grave donnée par l'article R1323-3 du Code de la Santé Publique

Référence[1]	Type d'effet	Effet grave[2]	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2012-046	purpura rhumatoïde, manifestation articulaire inflammatoire, cytolyse hépatique	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2012-223	diminution de l'INR (*International Normalized Ratio*)	non	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S3 : absence d'autre étiologie	possible
2012-224	augmentation des transaminases, douleur épigastrique	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2013-061	thrombopénie	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2013-080	œdèmes, urticaire diffuse	non	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2013-089	cytolyse hépatique	oui	C2 : délai compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2011-053	réduction de la dépakinémie (induction enzymatique)	non	C1 : délai inconnu et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	douteuse
2011-056	dégradation de dysautonomie avec diarrhée motrice	oui	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	douteuse
2012-016	diminution de la fonction rénale	oui	C1 : délai peu compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	douteuse
2012-044	hépatite aiguë	non	C2 : délai inconnu et évolution suggestive S0 : autre étiologie très probable	douteuse
2012-222	tendinite	non	C0 : délai incompatible	exclue

1.3.2. Cas d'effets indésirables trouvés dans la littérature

Dans la littérature, la plupart des cas d'effets indésirables retrouvés sont d'attribution probable à la LRR, et concernent des patients ayant des antécédents **d'effets indésirables similaires sous statine**. Les symptômes étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Dans la majorité des cas, la LRR était prise en **automédication**. Et dans certains cas, la survenue d'effets indésirables est due à l'association de la LRR et d'inhibiteurs enzymatiques bloquant le métabolisme de celle-ci.

La littérature fait également état d'effets indésirables de **type allergique**, par contacts répétés avec de grandes quantités de LRR dans un cadre professionnel. Ces réactions allergiques de contact se manifestaient par une rhinite, une conjonctivite, un asthme, et un prurit conduisant à un urticaire. Celles-ci n'avaient pas lieu lors de l'ingestion de produit contenant de la levure de riz rouge.

Tableau 8 : études de cas d'effets indésirables concernant des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge (Site internet n°43).

Effet indésirable rapporté, sexe et âge du patient (dose de consommation)	Antécédents médicaux ou facteurs de risque	Présence d'autres ingrédients que la LRR dans le produit consommé	Prise de produits associés	Evolution de l'effet indésirable	Référence
neuropathie périphérique chez un homme de 63 ans, sous LRR pendant quatre à six ans (dose inconnue)	tumeur gastro-intestinale, intolérance aux statines (pas de précision sur les symptômes ni sur la statine prescrite)	composition non connue	imatinib	régression totale de l'effet indésirable trois mois après l'arrêt	Kumari *et al.* (2013)
hépatite chez une femme de 62 ans, sous LRR pendant quatre mois (deux gélules à 600 mg deux fois par jour)	asthme, rhinite allergique, dépression	composition non connue	montelukast sodium, fluoxetine	régression totale de l'effet indésirable plusieurs mois après l'arrêt	Roselle *et al.* (2008)
forte augmentation des transaminases chez une femme de 63 ans, sous LRR pendant au mois six mois (un comprimé de 30 mg par jour)	augmentation modérée des transaminases deux ans auparavant sous lovastatine, réversible à l'arrêt	guggulstérol, sitostérol, acide chlorogénique, policosanol, vitamines C, E et B6, niacine, coenzyme Q, LRR (1 à 17 g)	non rapportée	régression totale de l'effet indésirable sous traitement symptomatique	Grieco *et al.* (2009)
myopathie chez un homme de 50 ans, sous LRR pendant trois mois (dose inconnue)	HTA[3], anxiété, tabagisme et consommation occasionnelle d'alcool	composition non connue	quinapril, clonazepam, rofecoxib, paroxetine, ginseng	régression totale de l'effet indésirable à l'arrêt mais réapparition des symptômes huit mois plus tard, après réintroduction	Smith et Olive (2003)
myopathie chez une femme de 61 ans, sous LRR pendant un ou deux mois (dose inconnue)	myalgies sous simvastatine quatre mois auparavant, réversibles à l'arrêt	composition non connue	œstradiol, aspirine, vitamines	régression totale de l'effet indésirable un mois après l'arrêt	Mueller (2006)
myopathie chez un homme de 46 ans, sous LRR pendant six à huit mois (dose inconnue)	dépression, troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention, dyslexie dans l'enfance, HTA, brucellose en 2006, candidose buccale, myalgies sous simvastatine et niacine trois ans auparavant, réversibles à l'arrêt de la simvastatine, cathétérisme cardiaque	composition non connue	duloxetine, acide valproïque, niacine, clotrimazole, piment de cayenne, guggulipide	régression totale de l'effet indésirable 10 jours après l'arrêt	Polsani *et al.* (2008)
myopathie chez un homme de 76 ans, sous LRR (dose inconnue)	diabète de type II, faiblesse musculaire et augmentation des CPK[4] sous atorvastatine six mois auparavant	composition non connue	non rapportée	régression totale de l'effet indésirable trois mois après l'arrêt	Vercelli *et al.* (2006)
rhabdomyolyse chez une femme de 28 ans, sous LRR pendant deux mois (dose inconnue)	transplantation rénale	composition non connue	ciclosporine	régression partielle de l'effet indésirable deux semaines après l'arrêt	Prasad *et al.* (2002)

1.4. Place des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge dans les médias

Dans cette partie, nous allons aborder la place de la levure de riz rouge dans les médias, en passant en revue les informations erronées ou manquantes conduisant potentiellement à des effets indésirables. Suite à cela, nous ferons un parallèle avec l'avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de la levure de riz rouge faisant état des déclarations d'effets indésirables reçus par le service de nutrivigilance.

1.4.1. Manque d'informations

Lors d'une recherche internet sur la LRR, différentes sources se présentent à nous : les **sites marchands**, les articles de **vulgarisation médicale** et les **blogs**. Nous avons également fait le tour des **réseaux sociaux** comme Facebook, Instagram et Youtube.

- **De la part des sites de vulgarisation médicale**

Dans cette partie, nous faisons le tour des principaux sites de vulgarisation médicale, ainsi que des blogs de naturopathie. Nous avons exclu les sites Doctissimo et AuFéminin qui ne semblent pas crédibles.

L'avis de l'ANSES relatif aux risques liés à la consommation de la levure de riz rouge a été publié en 2014. Depuis, le message de la nutrivigilance est assez bien passé dans les différents médias, même s'il n'a pas forcément été pris en compte en totalité par certaines personnes. En effet, beaucoup d'articles de vulgarisation de santé alarment les patients vis-à-vis de la LRR, même s'ils ne sont pas complets et certains minimisent même les effets indésirables par rapport à ceux des statines.

Les naturopathes paraissent, de plus en plus, les spécialistes de la santé au naturel et donc de la phytothérapie, de l'aromathérapie et de la gemmothérapie, aux yeux de public. Ils exercent le plus souvent en cabinet, où ils reçoivent des patients. Leur formation est faite par des organismes privés et souvent à distance, et n'est pas reconnue par l'Etat. Malgré cela, les naturopathes peuvent « prescrire » aux patients des compléments alimentaires.

Tableau 9 : évaluation de l'exhaustivité des précautions d'emplois, des contre-indications ainsi que des potentiels effets indésirables de différents sites de vulgarisation de santé les plus connus à l'exception des sites marchands.

	Santé magazine	Passeport santé	Santé sur le net	Mon herboristerie	Pourquoi Docteur	Psychomédia	naturopathie-du-bien-etre	hervesire-dey.com
Femme enceinte/allaitante	X	X	X	X		X	x	x
Antécédents sous statines		X			X		x	
Association avec statines	X	X		X		X		x
Douleurs musculaires	X	X	X	X				
Troubles hépatiques	X	X	X		X	X	x	X
Troubles rénaux	X	X	X	X		X	x	x
Interactions médicamenteuses		X	X	X				
Provenance du complément	X	X	X	X				
Pamplemousse	X	X	X					
Surveillance biologique			X					
Avis professionnel de santé			X	X			x	x

Nous pouvons constater que la plupart des sites de vulgarisations de santé les plus connus et les blogs de naturopathie mentionnent des précautions d'emplois et des effets indésirables, mais ils ne sont pas exhaustifs.

- **Trois sites sur huit** mentionnent le risque **d'interactions médicamenteuses** ainsi que l'interaction avec le pamplemousse. Ce manque d'information aurait pu provoquer le cas de

rhabdomyolyse rapporté dans la littérature, d'une personne sous ciclosporine, un inhibiteur puissant du CYP3A4, ayant consommé un complément alimentaire à base de LRR.

- **Un site sur huit** préconise un **suivi biologique**, ce qui aurait pu être à l'origine des cas rapportés au service de nutrivigilance d'augmentation des CPK ou des transaminases.
- **Trois sites sur huit** précisent qu'il n'est pas recommandé de se traiter par LRR lorsqu'on a déjà des **antécédents d'effets indésirables sous statines**. Ce manque d'information aurait pu conduire à la déclaration de la moitié des cas de nutrivigilance correspondants à des cas de myopathies ou de myalgies rapportées chez des patients ayant déjà eu ces problèmes sous statines.
- **Un site sur deux** incite à demander **l'avis d'un professionnel** de santé compétent.

Nous allons maintenant évaluer les sites les mieux référencés lors d'une recherche Google sur la LRR. Cette évaluation se base sur les mêmes critères que l'étude menée par QueChoisir sur les sites de vulgarisation de santé et sur les données récoltées lors de notre étude présentée par le tableau 9.

Tableau 10 : évaluation selon le label HONCode.

Notes arrondies sur 20	Note présentation-ergonomie	Note indépendance-publicité	Informations sur la LRR (tableau 9)	Note globale selon le label HONCode
Passeport santé	17	13	16	15
Santé magazine	13	0	12	8
Santé sur le net	16	16	16	16
Mon herboristerie	10	0	12	7
Pourquoi Docteur	10	0	3	4
Psychomédia	6	6	7	6
naturopathie-du-bien-etre	10	10	9	9
hervesiredey.com	10	10	9	9

Comme la montrée l'étude réalisée par QueChoisir, présentée dans la partie « Influence des médias », la transparence et l'indépendance de ces sites de vulgarisation de santé sont assez disparates. Trois quarts des sites les mieux référencés par Google et présentant la LRR ont une note inférieure à dix sur

vingt. Des informations complètes, ainsi qu'une indépendance vis-à-vis des industries et une absence de publicité leur font défaut. Le patient, voulant s'informer, est confronté à une publicité parfois cachée et un manque d'informations au détriment de sa santé.

Sur Instagram, lors d'une recherche sur la LRR, nous avons trouvé plusieurs posts publicitaires. L'atelier d'Hippocrate a posté une photo faisant la promotion de la LRR de chez Nat&Form. Dans la description, seuls le mode de production et le mécanisme d'action sont présentés. Le laboratoire Activa a posté une photo de son complément alimentaire à base de LRR dont la description ne mentionne que l'allégation de santé.

- **De la part des sites vendant des compléments alimentaires à base de levure de riz rouge**

Poursuivons maintenant avec les sites marchands ou les sites de grandes marques de phytothérapie en France. Lors d'une recherche sur internet, l'achat de compléments alimentaires à base de LRR peut se faire directement sur le site d'un fabricant de phytothérapie ou via un site référençant différentes marques.

Tableau 11 : évaluation de l'exhaustivité des précautions d'emplois, des contre-indications ainsi que des potentiels effets indésirables de différents sites marchands.

	Diet-natura	Santé Discount	Nature & Découverte	123 gélules	Phytolise	Floressance	Santé Verte	Arkopharma	Juvamine
Femme enceinte /allaitante	X	X		X	X		X	X	X
Antécédents sous statines	X				X		X	X	X
Association avec statines	X	X			X		X	X	X
Douleurs musculaires					X		X	X	
Troubles hépatiques					X		X	X	
Troubles rénaux					X		X	X	X
Interactions médicamenteuses				X					
Provenance du complément							X	X	
Pamplemousse					X		X	X	
Surveillance biologique									
Avis professionnel de santé	X				X		X	X	X

Avec cette étude, nous pouvons constater plusieurs choses :

- Santé Verte ainsi qu'Arkopharma sont deux laboratoires de phytothérapie très présents dans les officines françaises et ayant donc une validation pharmaceutique. Dans cette étude, nous pouvons voir la différence d'exhaustivité des informations essentielles à la bonne utilisation du complément entre les sites non reconnus au niveau pharmaceutique et les deux laboratoires cités précédemment. Les sites de vente de compléments alimentaires en ligne ne précisent que très peu de précautions d'emplois, d'interactions ou de populations à risques, voire aucunes.

- La levure de riz rouge, dans certains pays, est considérée comme un médicament et non comme un complément alimentaire, mais sur certains sites marchands ces compléments alimentaires font l'objet de promotions. Les personnes sont poussées à consommer sans avoir aucune information ni précaution d'emploi.

1.4.2. Fausses informations

« La LRR a moins d'effets indésirables que les statines et est une bonne alternative en cas d'intolérance »

Dans le rapport rédigé par l'ANSES, il est précisé qu'il est déconseillé de consommer de la LRR lorsqu'on a des antécédents d'effets indésirables sous statine. En effet, plusieurs cas de myopathie ont été rapportés, dans la littérature, de personnes ayant des antécédents de myalgies sous statines. La LRR contenant la monacoline K, ou Lovastatine, a le même mécanisme d'action que les statines, donc par conséquent les mêmes effets indésirables. Le fait de conseiller des compléments alimentaires à base de LRR chez des patients dits « intolérants aux statines » est infondé pour le moment et expose à un risque en l'absence de contrôle de la composition de ces compléments alimentaires (Site internet n°43).

- Le blog NutriLifeShop dans son article « Questions/réponses sur la levure de riz rouge » publie : « Dénuée de conservateurs, de stabilisants, d'épaississants et d'autres additifs obligatoirement présents dans les médicaments conventionnels, la levure de riz rouge est une alternative naturelle aux statines de synthèse. Elle s'adresse surtout aux personnes qui ne peuvent plus utiliser ce genre de médicaments à cause de douleurs musculaires, de fatigue permanente, d'essoufflements, de diarrhées et de perte de la libido. » (Site internet n°29).
- Aussi, le blog Comment Soigner a publié dans son article « Comment réduire votre cholestérol naturellement » : « En d'autres termes, l'extrait de levure de riz rouge peut être aussi

efficace pour réduire le LDL que les médicaments, mais sans les effets secondaires potentiels négatifs. » Le tout, en citant plusieurs fois la plateforme d'articles scientifiques PubMed sans jamais mettre ses références (Site internet n°7).

- La chaîne Youtube « Le bonheur et la santé Nadège Billery » » a posté une vidéo « Comment faire baisser son taux de cholestérol naturellement ? » précisant que la LRR avait beaucoup moins d'effets secondaires que les statines, et qu'il s'agit d'une alternative naturelle à celles-ci, permettant de réduire sa consommation d'hypocholestérolémiants. Elle sous-entend donc qu'il est possible de prendre de la LRR avec un traitement hypocholestérolémiant, ce qui est bien sûr contre-indiqué. Cela exposerait le consommateur à une majoration des effets indésirables. Dans la description de sa vidéo, elle joint le lien commercial du fabricant avec qui elle est en partenariat (Site internet n°5).

- Sur une autre chaîne Youtube de santé naturelle, un droguiste de Haute-Garonne a été interviewé dans une vidéo intitulée « Le cholestérol, pourquoi il faut le soigner ». Ce droguiste conseillait la LRR qu'il jugeait sans effets indésirables (Site internet n°9).

- Lors d'une recherche sur Facebook sur la LRR, nous pouvons trouver des articles sur les dangers de la LRR mais également des pages de santé au naturel faisant la promotion de celle-ci. Nous pouvons citer les pages Naturel bien-être et beauté et Passion santé par exemple. En général, ces pages nous renvoient vers un site marchand.

  Lors de cette recherche, nous avons également trouvé une page intitulée « NON aux statines OUI à la levure de riz rouge ». Cette page est tenue par le « laboratoire » naturoscience. Un article sur la LRR indique qu'un laboratoire américain, après une étude clinique, affirme que la LRR est aussi efficace que les statines mais sans les effets indésirables associés. IL précise également que les statines induisent beaucoup d'effets indésirables pouvant aller jusqu'à la mort et que la lovastatine est dangereuse. La fin de l'article nous vend le complément à base de LRR de ce pseudo laboratoire qui serait une escroquerie d'après arnaques-infos.org (Site internet n°2).

« La prise de coenzyme Q10 permet d'éviter les effets indésirables et de les soigner »

Toujours dans le rapport publié par l'ANSES, il est noté que la prise de statines peut provoquer une diminution des taux de coenzyme Q10, dont certaines publications émettent l'hypothèse d'un lien avec les douleurs musculaires liées aux statines. Mais d'autres études présentent que le vieillissement induit une plus forte diminution de coenzyme Q10 que la prise de statine. Par conséquent, l'absence

de données fiables chez l'homme ne permet de dire que la prise de coenzyme Q10 avec la LRR permet de réduire ou de prévenir ses effets indésirables (Site internet n°43).

- Sur le blog Santé Naturelle, l'article « Comment et pourquoi choisir de consommer de la levure de riz rouge » précise : « Il est alors conseillé de compléter la prise de levure rouge de riz par 25 à 100 mg de coenzyme Q10 non oxydé (ubiquinol), selon les cas, afin de faire rentrer les choses dans l'ordre » (Site internet n°34).
- Lors d'une recherche Facebook sur la levure de riz rouge, nous découvrons la page du Dr. Livingood. Dans une vidéo, ainsi que dans un article, ce dernier indique que les statines donnent beaucoup d'effets indésirables contrairement à la LRR. Il conseille également de prendre du coenzyme Q10 pour limiter les effets indésirables, coenzyme Q10 que nous pouvons acheter en bas de la page (Site internet n°26).

Après avoir fait une revue des informations trouvées sur internet, nous pouvons constater que les personnes voulant s'informer sur la LRR ou souhaitant savoir comment faire diminuer naturellement leur taux de cholestérol, sont confrontées au manque d'informations exhaustives et aux fausses informations. Les fausses informations, en général, allant toujours dans le même sens : la LRR n'a pas d'effets indésirables et est donc préférable aux statines.

La majorité des pages exposant la LRR existent seulement dans un but mercantile au détriment de la santé des consommateurs. Dans les parties précédentes, nous avons pu constater le nombre d'effets indésirables dus à la consommation de LRR ainsi que sa toxicologie complexe. Nous avons également constaté que la composition des différents compléments présents sur le marché différait et pouvait contenir des traces d'un contaminant toxique, issu du procédé de fabrication, la citrinine.

Selon toutes ces informations, la LRR ne devrait pas être considérée comme un complément alimentaire mais plutôt comme un médicament, comme aux Etats-Unis ou en Suisse. Il ne devrait pas être délivré sans l'avis et le conseil d'un pharmacien.

2. Algues brunes

2.1. Généralités

2.1.1. Généralités sur les algues

Les algues représentent un ensemble polyphylétique d'organismes autotrophes extrêmement variés à la fois sur le plan morphologique, reproducteur ou métabolique, des plus simples, unicellulaires (constituant par exemple le phytoplancton), aux plus complexes (certaines algues vertes proches de nos plantes actuelles).

Les algues vivent en milieu aquatique ou humide, seules ou en colonies, libres ou fixées sur un support. Leur taille peut aller du micromètre à plusieurs dizaines de mètres en fonction des espèces. Toutes les algues possèdent de la **chlorophylle** et donc ont le processus de **photosynthèse** pour vivre, cependant, elles ne sont plus considérées comme des végétaux (Leclerc & Floc'h, 2019). Elles s'alimentent directement à partir de leur surface cellulaire en prélevant les éléments nutritifs de leur milieu. Certaines algues les plus évoluées possèdent un système conducteur ou un tissu spécialisé rappelant les tissus des végétaux supérieurs (Cabioc'h *et al*., 2006). Elles ont donc la particularité de pouvoir concentrer les métaux lourds, les minéraux et les oligoéléments présents dans l'eau notamment l'iode. En fonction de l'espèce, du cycle de développement, du lieu et des conditions de culture, la capacité à concentrer l'iode est plus ou moins importante (Site internet n°45).

Propagation et modes de reproductions

- La **multiplication végétative** : une partie du thalle se détache et se fixe pour redonner un nouvel individu
- La **reproduction sexuée** : elle fait intervenir des **gamètes** qui fusionnent pour donner un œuf appelé également zygote.
- La **reproduction asexuée** : elle fait intervenir des **spores**, qui eux ne fusionnent pas mais qui donnent directement naissance à un autre individu.

Les spores et les gamètes sont issues de la transformation intégrale de cellules fertiles (**sporocystes** ou **gamétocystes)**. La reproduction des algues se fait selon des cycles biologiques plus ou moins complexes selon les espèces.

Le cycle biologique fondamental correspondant à l'alternance de gamétocytes et de sporocystes, soit isomorphes (donnant des individus identiques) soit hétéromorphes (donnant des individus différents) (Cabioc'h *et al*., 2006).

Classification

Anciennement, les algues étaient définies comme des végétaux photosynthétiques. Leur appareil végétatif, relativement simple, est appelé thalle. Les algues étaient regroupées au sein des Thallophytes, avec les champignons, ayant également un appareil végétatif peu différencié mais ne faisant pas de photosynthèse (De Revier, 2002; Cabioc'h *et al*., 2006).

Les algues sont actuellement réparties en plusieurs ensembles

- Tout d'abord **la lignée verte** (celle-ci comprend des algues mais aussi nos plantes actuelles).
    - les algues rouges (Rhodobiontes ou Rhodophyceae)
    - les chlorobiontes
        - algues vertes (2 lignées)
            - chlorophytes (la plupart des algues vertes de nos côtes)
            - streptophytes (dont les Charophyceae, ancêtres de nos plantes vertes actuelles)
        - Embryophytes (plantes terrestres)
- Egalement **la lignée brune (assez éloignée de la lignée verte).** Plusieurs branches, depuis les algues unicellulaires, jusqu'au grands spécimens marins.
- D'autres groupes d'algues, pour la plupart unicellulaires, sont réparties dans la classification (Diatomées par exemple).

L'algothérapie, utilise les macroalgues, algues pluricellulaires, qui se développent de manière sédentaire, à la différence des microalgues. Elles peuvent former des colonies au niveau des rivages. En fonction de leur pigmentation, les macroalgues sont divisées en trois groupes : les algues vertes, les plus proches de la surface, les algues brunes se trouvant à une profondeur intermédiaire et les algues rouges pouvant aller jusqu'à deux cents mètres de profondeur (ANSES, 2018).

Les algues vertes

Les algues vertes, ou Chlorophyceae, peuvent être des algues d'eau douce ou marines. Certaines espèces peuvent être retrouvées dans les deux milieux. Les algues vertes sont caractérisées par des caractères fondamentaux liés à la structure des plastes et par leurs pigments : les **chlorophylles a et b**, le **carotène** et les **xanthophylles** (Leclerc & Floc'h, 2019).

Les algues brunes

Les algues brunes ou Phaeophyceae représentent un groupe d'algues pluricellulaires et macroscopiques. Il est composé d'algues aux organisations très différentes les unes des autres, allant de formes simples filamenteuses à des formes plus complexes, pourvues de systèmes conducteurs comparables à ceux des végétaux supérieurs. Elles sont caractérisées par des caractères fondamentaux liés à la structure des plastes et par leurs pigments : les **chlorophylles a et c** masquées par l'abondance des **carotènes** et des **xanthophylles** (Leclerc & Floc'h, 2019).

Les algues rouges

Les algues rouges ou Rhodophyceae regroupent des formes très diverses, comprenant des unicellulaires et une majorité de pluricellulaires, allant de simples filaments microscopiques à des lames épaisses mesurant de un à trois mètres de long. Elles sont caractérisées par des caractères fondamentaux liés à la structure des plastes et par leurs pigments : la **chlorophylle a**, masquée par l'abondance de **phycoérythrines** et **phycocyanines**. Leur couleur est variable même au sein d'une même espèce, en fonction de l'intensité de l'éclairement (Cabioc'h *et al.*, 2006).

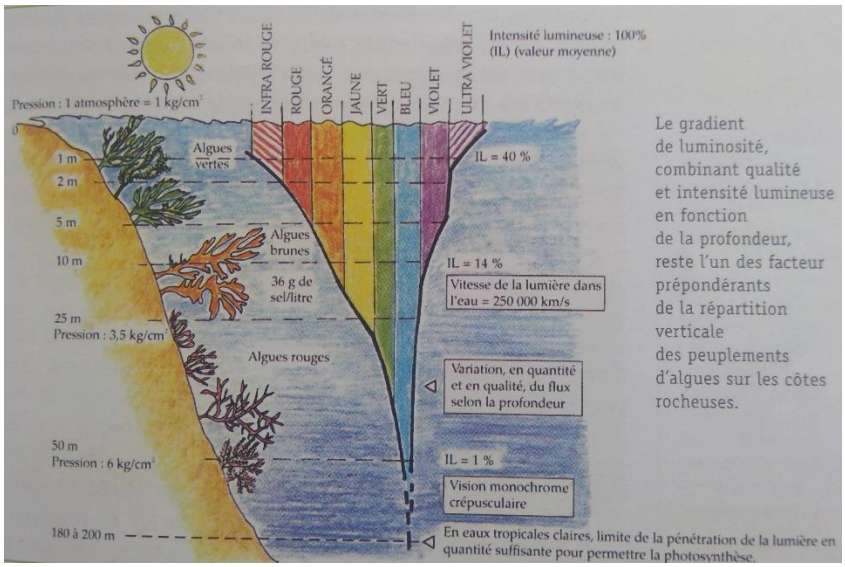


Figure 22 : zonation verticale des algues marines en fonction du gradient de luminosité

(Leclerc & Floc'h, 2019).

Tableau 12 : liste des macroalgues susceptibles d'être consommées en France (Site internet n°45).

Nom scientifique	Nom commun	Type d'algues	Teneur en iode* (µg/g)				Statut**
			min	max	moy	n[7]	
Macroalgues							
Alaria esculenta (L.) Grev.	Wakamé atlantique	brune	99	1110	346	15	Algue alimentaire Arrêté « plantes »
Ascophyllum nodosum (L.) Le Jolis	Ascophyllum noueux	brune	148	1770	682	43	Algue alimentaire Arrêté « plantes »
Chondrus crispus Stackhouse	Mousse d'Irlande, piocha, lichen	rouge	193	550	346	5	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Corallina officinalis L.	-	rouge	-	-	-	-	Belfrit Art-15
Enteromorpha spp.	Aonori	verte	27	251	94	7	Algue alimentaire
Fucus serratus L.	Fucus, varech denté	brune	212	884	400	46	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Fucus vesiculosus L.	Fucus, varech vésiculeux	brune					Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Gelidium corneum (Hudson) J.V.Lamouroux	Agar-agar	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
G. amansii J.V.Lamouroux	-	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
G. sesquipedale (Clemente) Thuret	-	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Gracilaria gracilis (Stackhouse) Steentoft, L.M. Irvine & Farnham	Ogonori	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Gracilaria verrucosa (Hudson) Papenfuss	Gracilaire, ogo, ogonori	rouge	227	7770	4943	13	Algue alimentaire
Himanthalia elongata (L.) S.F.Gray	Haricot, Spaghetti de mer	brune	74	248	144	8	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Hizikia fusiformis (Harvey) Okamura	-	brune	-	-	-	-	Belfrit
Laminaria digitata (L.) J.V. Lamouroux	Laminaire	brune	1891	10415	4855	42	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Laminaria hyperborea (Gunnerus) Foslie	-	brune	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Laminaria palmata Bory	-	brune	-	-	-	-	Belfrit Art-15
Macrocystis pyrifera (L.) C.Agardh	Kelp	brune	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Mastocarpus stellatus (Stackh.) Guiry	Steack de mer	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Padina pavonica (L.) Thivy	-	brune	-	-	-	-	Algue alimentaire
Palmaria palmata (L.) F.Weber & D.Mohr	Dulse	rouge	67	1119	325	17	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Phymatolithon calcareum (Pallas) W.H.Adey & D.L.McKibbin ex Woelkering & L.M.Irvine Syn.[8] *Lithothamnium calcareum*	-	rouge	-	-	-	-	Arrêté «plantes», Belfrit et Art-15 Algue alimenraire
Porphyra dioica J.Brodie & L.M.Irvine	Nori	rouge	5	215	51	18	Algue alimentaire
Porphyra laciniata (Lightfoot) C.Agardh	Nori	rouge					Algue alimentaire
Porphyra leucosticta Thuret	Nori	rouge					Algue alimentaire
Porphyra purpurea (Roth) C.Agardh	Nori	rouge					Algue alimentaire
Poryphora tenera (Kjellman) N.Kikuchi, M.Miyata, M.S.Hwang & H.G.Choi	Nori	rouge					Algue alimentaire
Poryphora umbilicalis Kützing	Nori	rouge					Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Poryphora yezoensis (Ueda) M.S.Hwang & H.G.Choi	Nori	rouge	-	-	-	-	Algue alimentaire
Pyropia tenera (Kjellman) N.Kikuchi, M.Miyata, M.S.Hwang & H.G.Choi	Nori	rouge	-	-	-	-	Belfrit Art-15
Saccharina latissima (L.) C.E.Lane, C.Mayes, Druehl & G.W.Saunders Syn. *Laminaria saccharina*	Laminaire sucrée, baudrier de Neptune, kombu royal	brune	36	6396	3407	37	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Saccharina japonica (Areschoug) C.E.Lane, C.Mayes, Druehl & G.W.Saunders Syn. *Laminaria japonica*	Kombu	brune	1828	3140	2359	6	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Sargassum fusiforme (Harvey) Setchell	Hizijii	brune	-	-	-	-	Arrêté «plantes»
Ulva lactuca L.	Laitue de mer, ulve	verte	70	267	92	34	Algue alimentaire Arrêté «plantes»
Undaria pinnatifida (Harvey) Suringar	Wakamé, fougère de mer	brune	20	1437	191	23	Algue alimentaire Arrêté «plantes»

Les algues brunes les plus fréquemment retrouvées dans les compléments alimentaires amincissants sont le fucus (*Fucus vesiculosus* L.), l'ascophyllum (*Ascophyllum nodosum* L.) et le wakamé, deux espèces distinctes étant rassemblées sous ce nom commun (*Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar et *Alaria esculenta* L.).

2.1.2. Ascophyllum

L'ascophyllum, ou *Ascophyllum nodosum* L., est une algue brune faisant partie de la famille des Fucaceae. On trouve cette algue le long des côtes de l'Atlantique nord en colonies denses. Elle peut mesurer jusqu'à 1,50 mètre de longueur, en forme de « **corde de nœuds** », en lien avec un thalle en lanières et renflements, appelés **aérocystes**, placés à intervalles réguliers, remplis d'air et servant de petits flotteurs. De couleur vert-olivâtre à brun-jaunâtre à l'état frais, son thalle prend une couleur brun-noirâtre à l'état sec, en raison de l'oxydation des pigments (Martre, 2011).

Figure 21 : ascophyllum (Site internet n°14).

2.1.3. Wakamé

Le wakamé est une algue brune dont la dénomination regroupe plusieurs espèces comme *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar et *Alaria esculenta* L.. Elle fait partie de la famille des Alariaceae, et est originaire d'Asie, surtout des côtes japonaises, coréennes et chinoises. Elle a été introduite en Europe dans les années 80, avec un développement de style invasif. En France, elle est surtout cultivée en Bretagne. Le wakamé est utilisé dans la cuisine asiatique, dans des soupes ou des salades, et rentre dans la composition de nombreux compléments alimentaires à visée amincissante (Site internet n°19).

Figure 22 : wakamé (Site internet n°16).

Son thalle comprend de trois parties identifiables : les frondes, le stipe et les crampons. Elle possède des **frondes foliacées** fines et lobées avec une nervure bien visible. Elle est translucide et de couleur brun-jaunâtre. Elle peut mesurer jusqu'à trois mètres de longueur (Site internet n°16).

2.1.4. Fucus

Le fucus ou *Fucus vesiculosus L.*, de la famille des Fucaceae, aussi appelé Varech, est une algue poussant dans la Manche et dans la Mer du Nord. Elle peut mesurer jusqu'à un mètre de long. Elle pousse sur les rochers en se fixant par des petits crampons.

Figure 23 : *Fucus vesiculosus* L. (Site internet n°15).

Elle possède un stipe court qui se divise presque à la base en **frondes planes**. Ces rameaux sont linéaires et dichotomes avec une marge ondulée et des **vésicules aérifères** sphériques. Elle peut être de couleur brun-olive, jaune foncé ou brun-noirâtre. Son thalle est utilisé dans différents domaines comme la cosmétique, la phytothérapie ou dans l'alimentation (Site internet n°15).

2.2. Pharmacologie des algues brunes

2.2.1. Composition

Les algues sont composées

- d'eau,
- de polysaccharides,
- de minéraux,
- d'oligoéléments,
- de protéines,
- et de vitamines .

Les **polysaccharides** présents dans les algues brunes sont les **alginates** et les **fucanes**, sous forme de fibres entremêlées non digestibles. Ils permettent à l'algue de maintenir une **hydratation suffisante**, même hors de l'eau, afin de la protéger lors des marées. Les alginates, ou acides alginiques, sont des copolymères linéaires composés d'acide α-L-guluronique et d'acide β-D-mannuronique. Ils peuvent être présents sous forme de sels de sodium, de magnésium ou de calcium. Les alginates forment, en

présence d'eau, une **solution colloïdale** visqueuse ou gel (Leclerc & Floc'h, 2019). C'est grâce aux alginates qui les composent, que les algues brunes sont utilisées dans les compléments alimentaires « coupe-faim » pour leurs vertus **épaississantes** (Martre, 2011).

Les **fucanes** sont des polysaccharides sulfatés, formés par l'enchaînement d'unités 1-2 ou 1-3 L-fucose sulfatées. Ceux-ci ont beaucoup été étudiés pour leurs **propriétés anticoagulantes** et **antithrombotiques** (Nardella, 1995).

Les algues sont très riches en minéraux et oligoéléments, elles **captent** et **concentrent** ceux présents dans l'eau qui les entoure. C'est pour cela que certaines algues sont 60 000 fois plus concentrées en iode que l'eau de mer (Leclerc & Floc'h, 2019). Une limite supérieure de sécurité pour l'iode a été fixée à 600 µg/jour chez l'adulte par l'EFSA. Cette limite supérieure de sécurité est la dose maximale d'iode qui ne devrait pas conduire à l'apparition d'effets indésirables lorsqu'elle est consommée de manière chronique (Site internet n°48).

Tableau 13 : limites supérieures de sécurité d'apport total en iode en µg/jour (Site internet n°45).

Population	***LSS pour l'iode***
Adulte (homme, femme, femme enceinte, femme allaitante)	600 µg/jour
Enfant	500 µg/jour (15-17 ans) 450 µg/jour (11-14 ans) 300 µg/jour (7-10 ans) 250 µg/jour (4-6 ans) 200 µg/jour (1-3 ans)

La **dose maximale d'iode** dans un complément alimentaire a été fixée à **150 µg/jour** par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication de compléments alimentaires (Site internet n°45).

La loi a également fixé des teneurs maximales de certains contaminants des algues comme les éléments traces métalliques (cadmium, arsenic, mercure, plomb et étain), les résidus de produits phytosanitaires, les toxines marines et les toxines de cyanobactéries (Site internet n°44).

Tableau 14 : critères microbiologiques pour les algues séchées (Site internet n°45).

Germes recherchés	***Teneurs maximales (unité / g)***
Germes aérobies mésophiles	< 100 000 / g
Coliformes fécaux	< 10 / g
Anaérobies sulfitoréducteurs	< 100 / g
Staphylococcus aureus	< 100 / g
Clostridium perfringens	< 1 / g
Salmonella	Absence dans 25 g de produit sec

Tableau 15 : teneurs maximales en éléments traces métalliques et en iode dans les produits secs (algues légumes ou condiments) (Site internet n°45).

Eléments	*Teneurs maximales (mg/kg)*
Arsenic minéral	3
Cadmium	0,5
Mercure	0,1
Plomb	5
Etain	5
Iode	2000

La différence de composition entre les algues utilisées comme denrée alimentaire et celle utilisées dans les compléments alimentaires est la teneur maximale en cadmium. Elle a été fixée à 3 mg/kg dans les compléments alimentaires composés exclusivement ou principalement d'algues marines séchées ou de produits issus d'algues marines d'après le règlement (CE) n°629/2008 (Site internet n°45).

2.2.2. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

En algothérapie, les algues brunes sont surtout utilisées pour leurs propriétés amincissantes. Celles-ci sont plus ou moins riches en **phlorotanins**, des polyphénols formés par polymérisation de motifs phloroglucinols présents chez les algues brunes. Ces composés ont des activités **antioxydantes**, anti-inflammatoires et **inhibitrices enzymatique**, notamment de la **lipase pancréatique** (Singh & Sidana, 2013). L'inhibition de la lipase pancréatique diminue donc l'assimilation des lipides par l'organisme et donc limite le stockage des graisses. De manière générale, les algues brunes ont une **action lipolytique** dite « brûle-graisse » grâce à leur teneur importante en **iode,** qui stimule la production **d'hormones thyroïdiennes**, induisant une **accélération** du **métabolisme** par augmentation de la **thermogenèse**. Grâce aux **mucilages** d'alginates et de fucanes non digestibles, les algues brunes ont des propriétés **satiétogènes** dites « coupe-faim ». Les mucilages s'hydratent dans l'estomac et gonflent, induisant une sensation de satiété (Martre, 2011).

2.2.3. Interactions

À cause de leur forte teneur en iode, les algues interagissent avec les médicaments pris dans le cadre d'une **pathologie thyroïdienne**, **l'amiodarone** et les **produits de contraste iodés**, causant des dysthyroïdies. Un fort apport en iode peut influencer le type d'effets indésirables thyroïdiens faisant suite à la prise d'amiodarone et **perturber la cinétique du lithium**, médicament à marge thérapeutique étroite. Une interaction avec les médicaments entraînant une insuffisance rénale fonctionnelle, comme les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, a aussi été décrite dans la monographie du fucus. Les algues brunes interagissent également

avec les **hypoglycémiants** et les **anticoagulants** puisqu'elles possèdent des propriétés similaires (Site internet n°45).

Les **fucanes**, présents chez les algues brunes, ont une **structure** moléculaire **similaire** à celle de **l'héparine**. Son effet **antithrombotique** a été démontré *in vitro* et *in vivo* grâce à un modèle de thrombose de l'artère carotide de souris, induite par le chlorure ferrique. Cette étude a également montré que les fucanes ont une activité antithrombotique plus importante que l'héparine et qu'ils inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires et la prolifération de cellules vasculaires (Kwak *et al.,* 2010).

De plus, par leur composition en alginate, ces algues peuvent modifier l'absorption du fer et de certains minéraux (Martre, 2011).

2.2.4. Toxicologie

Toxicité thyroïdienne

Les cas d'intoxication aiguë à l'iode sont exceptionnels. Les doses pouvant être létales pour l'homme sont de 2 à 3 g, même si des cas d'intoxication après l'ingestion de 10 à 15 g d'iode n'ont pas conduit au décès. Sur le long terme, des doses de 10 mg d'iode peuvent induire une toxicité chronique. (Site internet n°48)

En effet, la thyroïde peut s'adapter à des variations d'apport en iode importante grâce à **l'effet Wolff-Chaikoff**. Il correspond à la saturation de la captation d'iode par la thyroïde inhibant la synthèse d'hormones thyroïdiennes. Cet effet permet de maintenir un fonctionnement thyroïdien normal pendant 24 heures. Si cet excès d'apport se prolonge, une thyroxicose va se manifester par une **hyperthyroïdie** accompagnée de diarrhées, de céphalées, de dermites pouvant aller jusqu'au dysfonctionnement cardiaque, surtout après un certain âge (Leung & Braverman, 2012).

Chez certaines personnes présentant des antécédents de troubles thyroïdiens ou une pathologie thyroïdienne sous-jacente asymptomatique, l'effet de Wolff-Chaikoff peut perdurer, induisant une **hypothyroïdie transitoire ou permanente**.

Une étude américaine, menée chez 36 personnes euthyroïdiennes, à qui il avait été administré des gélules de *Fucus vesiculosus* L. à faible dose ou à dose élevée pendant quatre semaines, a montré une augmentation de la TSH sérique par rapport aux valeurs initiales dans les deux groupes (de 1,5 à 2,1 mUI/L pour le groupe à faible dose et de 1,8 à 2,5 mUI/L pour le groupe à dose élevée) (Leung & Braverman, 2012).

Aussi, une exposition chronique à l'iode, au-dessus des normes en alimentation, peut induire une perturbation du fonctionnement de la thyroïde, pouvant s'exprimer par un goitre, une dysthyroïdie, ainsi

que par l'émergence de pathologies thyroïdiennes auto-immunes. En effet, on peut observer cette relation grâce à la **thyroïdite d'Hashimoto**, une thyroïdite chronique **auto-immune** à anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline. La thyroperoxydase est une enzyme catalysant la première réaction de synthèse des hormones thyroïdiennes. La thyroglobuline est un précurseur des hormones thyroïdiennes. Leur atteinte par des anticorps aboutit, à terme, à une **hypothyroïdie**. La population japonaise est la plus touchée à cause son alimentation riche en poisson cru et en algues. Des cas d'hypothyroïdies auto-immunes d'Hashimoto ont été résolues en diminuant les apports en iode (Site internet n°45).

Reprotoxicité

Une étude a été menée chez des rats femelles séparées en trois groupes : un témoin, un recevant une dose de 0,7 mg/100 g de poids corporel d'iodure de potassium (100 fois supérieure aux recommandations), et un recevant une dose de 3,5 mg/100 g de poids corporel d'iodure de potassium (500 fois supérieure aux recommandations), pendant 60 jours. Chez les rats femelles recevant des doses 100 fois supérieures aux recommandations, il a été constaté l'apparition d'une **accumulation** importante **d'iode** dans l'ovaire ainsi qu'un état **hypoestrogénique**, associé à une diminution de l'activité des enzymes stéroïdogènes ovariennes et du taux d'estradiol sérique. Cet excès d'iode n'a pas modifié la physiologie de la thyroïde. Chez les rats femelles recevant des doses 500 fois supérieures aux recommandations, l'excès d'iode a développé une **hyperthyroïdie**, conduisant à un état **hyperestrogénique**. L'activité des enzymes stéroïdogènes ainsi que les taux sériques d'estradiol étaient élevés.

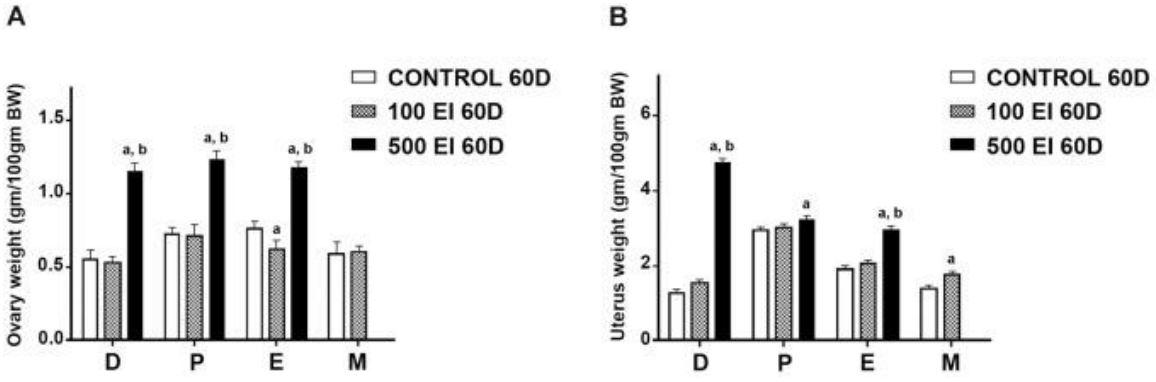


Figure 24 : effet de l'excès d'iode à deux doses différentes (une dose de 0,7 mg KI/100 g de poids corporel et une dose de 3,5 mg KI/100 g de poids corporel) sur le poids de l'ovaire et de l'utérus de rates adultes (Mahapatra & Chandra, 2017).

L'indice de fécondité était nul dans les deux groupes d'animaux expérimentaux traités au doses 100 fois et 500 fois supérieurs aux recommandations. Cette étude a donc montré qu'une exposition prolongée excessive à l'iode exerce un mode d'action biphasique, en fonction de la dose administrée, sur

la physiologie de la reproduction féminine. Les deux doses utilisées dans cette étude ont eu une incidence égale sur la fertilité (Mahapatra & Chandra, 2017).

2.2.5. Effets indésirables

- **Les effets indésirables non thyroïdiens**

L'excès d'iode, par consommation d'algues, peut conduire à une hyperthyroïdie induite avec des conséquences cliniques graves, appelées thyrotoxicose. La thyrotoxicose peut aggraver une maladie cardiaque préexistante et peut également entraîner une **fibrillation auriculaire**, une **insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'angine de poitrine, une thromboembolie** et, rarement, la mort. Par conséquent, la consommation de compléments alimentaires à base d'algues, doit être très prudente chez les patients présentant des troubles cardiaques (Dunn *et al*., 1998).

Aussi, des cas **d'insuffisance rénale aiguë** ont été déclarés chez des patients exposés à des quantités d'iode. L'insuffisance rénale aigüe est due à une nécrose tubulaire aigüe. Cet effet indésirable peut survenir chez des patients aillant déjà un début d'insuffisance rénale chronique ou non (Béji *et al*., 2006).

Concernant les réactions d'hypersensibilité, l'allergie n'existe pas en tant que tel, du fait que l'atome d'iode ne peut être allergisant à cause de sa taille et de sa fonction biologique chez l'homme. Les allergies dues à la consommation d'algues sont dues à la phycocyanine, un pigment présent chez une cyanobactérie, la spiruline (Dewachter & Mouton-Faivre, 2015).

- **Les effets indésirables thyroïdiens**

Toujours par sa teneur élevée en iode, l'algue brune peut induire des hyperthyroïdies dites de Jod-Basedow mais également des hypothyroïdies induites par des mécanismes de rétrocontrôles appelés effet de Wolff-Chaikoff ou par la thyroïdite d'Hashimoto (Martre, 2011).

Ces effets indésirables ont été traités dans la partie toxicologie.

2.2.6. Populations à risques

Les compléments alimentaires à base d'algues brunes ne doivent pas être utilisés chez le **femme enceinte ou allaitante**. En effet, des cas **d'hypothyroïdies congénitales** ont été déclarés en Asie, à la suite de grandes consommations d'algues, afin d'augmenter la production lactée. Pour une consommation d'iode de 1200 à 4000 µg/j, des concentrations d'iode de 900 à 2200 µg/L ont été retrouvées dans le lait maternel. Chez la femme enceinte, des cas d'hypothyroïdies congénitales et maternelles ont été décrites au Japon.

Du fait de leur concentration en iode, ces compléments alimentaires sont contre-indiqués chez les personnes présentant des **troubles thyroïdiens, des troubles cardiaques et des troubles rénaux**.

Malheureusement, dans la liste de l'arrêté « plantes », aucune recommandation ou restriction n'a été indiqué pour les algues brunes ou les algues en général. Seulement une restriction d'usage a été précisé pour deux espèces de fucus, *Fucus serratus* L. et *Fucus vesiculosus* L., dans la liste du projet Belfrit. Il s'agit de la restriction : « Déconseillé chez les **personnes sous anticoagulant** » du fait de leur activité antiagrégante plaquettaire (Site internet n°45).

2.2.7. Produits disponibles sur le marché

Tableau 16 : produits disponibles sur le marché contenant des algues brunes.

	Algue présente seule	Dans une composition
Ascophyllum	ArkoPharma	Anaca 3+ perte de poids ®, Minceur tout en un® de chez Oenobiol
Wakamé	Diet Natura	Boost Minceur® de chez Oenobiol, Xtraslim 700 Brûleur de Graisse® de chez Forté Pharma
Fucus	Arkopharma, SuperDiet, Diet Natura et Nat&Form, vrac pour faire des infusions sur internet ou chez l'herboriste	Modérateur d'appétit® de chez Oenobiol

Dans le complément alimentaire Ultra Slim Burner® du laboratoire EaFit, il est noté la présence d'algues brunes dans la composition sans préciser l'espèce.

Il est vrai que dans les compositions de ces différents compléments alimentaires, l'espèce utilisée n'est pas clairement identifiée. Le nom latin, l'origine, le lieu de production ou la teneur en iode ne sont jamais précisés. En se basant sur les teneurs maximales en iode d'une espèce, dans certains cas, avec la posologie indiquée par le laboratoire, la dose maximale journalière d'iode serait dépassée (Site internet n°45).

2.3. Avis de l'ANSES relatif aux risques d'excès d'apport d'iode liés à la consommation d'algues dans les denrées alimentaires

Entre 2009 et 2015, l'ANSES a reçu **31 déclarations** d'effets indésirables liés à la prise de compléments alimentaires contenant, entre autres, des macro-algues marines. Sur ces 31 déclarations, 12 étaient suffisamment documentées pour faire une analyse d'imputabilité. Les effets indésirables rapportés touchaient surtout le foie, avec des cas **d'hépatite**, et les reins, avec des cas **d'insuffisance rénale aiguë**. Seulement un cas de troubles thyroïdiens avec une **hypothyroïdie congénitale** a été déclaré en France.

En Australie, plusieurs cas de **troubles thyroïdiens** ont été déclarés, suite à la consommation d'une boisson contenant du Kombu (*Laminaria japonica* L.), une macro-algue présentant de grandes concentrations d'iode. Suite à cela, le produit a été retiré du marché dans plusieurs pays.

De même en Croatie, où **44 cas de dysfonctionnement thyroïdiens** ont été signalés à la suite de consommation de Kombu (Site internet n°45).

2.4. La place des compléments alimentaires à base d'algues brunes dans les médias

Afin d'évaluer la place des compléments alimentaires à base d'algues brunes dans les médias, nous allons aborder différents compléments alimentaires comme **Anaca3 perte de poids®** et **Ultra Slim Burner®** de chez EaFit. Pour cela, nous allons effectuer une revue des articles et vidéos présentant ces produits sur Internet et notamment sur les réseaux sociaux, comme Instagram, Youtube et Facebook. Nous pourrons donc faire le lien entre ces déclarations d'effets indésirables et les informations véhiculées par différents médias.

2.4.1. Anaca 3

Anaca3 perte de poids® est un complément alimentaire contenant : de l'ascophyllum (*Ascophyllum nodosum* L.) ; de l'artichaut (*Cynara scolymus* L.) ; du caroube (*Ceratonia siliqua* L.) ; du cola (*Cola* sp.) ; du guarana (*Paullinia cupana* L.) ; du curcuma (*Curcuma longa* L.) ; de la chicorée (*Cichorium intybus* L.) ; et du thé vert (*Camellia sinensis* L.).

Anaca3 est très présent dans les médias. Nous pouvons le voir dans différentes publicités passant à la télévision, à la radio, dans les magazines ou sur les réseaux sociaux. En effet il fait l'objet d'une campagne publicitaire très conséquente. Mais nous allons surtout nous focaliser sur les publicités, avis ou commentaires véhiculés par internet et les réseaux sociaux.

- Sur Instagram

Sur les réseaux sociaux, Anaca 3 est très présent sur Instagram. En effet, la société Nutravalia, possédant Anaca3, offre la possibilité à différents influenceurs ou stars de la téléréalité de tester leurs produits. Le laboratoire contacte directement l'influenceur pour lui proposer de tester gratuitement le produit et de faire part de son avis sur sa page. Il lui propose également un partenariat, par lequel l'influenceur est rémunéré après chaque post, vidéo ou article faisant la promotion du produit. Sur les publications postées par ces influenceurs, les mérites du produit sont vantés, en précisant que le produit est naturel mais sans préciser les modalités d'utilisation, les contre-indications ou les populations à risque. En effet, le laboratoire envoie à ses égéries un poste type appelé « éléments de langage » avec certaines informations sur le produit, que l'influenceur n'est pas tenu de mettre (Site internet n°28).

Dans ces posts, il est également précisé que ce complément alimentaire peut être acheté sur le site d'Anaca3 ou en pharmacie. A chaque post est associé un code promotionnel afin de bénéficier d'une remise sur le prix, uniquement valable sur la page commerciale d'Anaca3. L'ampleur de ce système publicitaire est bien visible lorsqu'on réalise une simple recherche avec le #anaca3 sur Instagram, on comptabilise 5 528 posts. Il se voit aussi par rapport au chiffre d'affaires qui passe de 2,9 millions d'euros en 2015 à 14,5 millions d'euros l'année suivante, selon le registre du commerce (Site internet n°28).

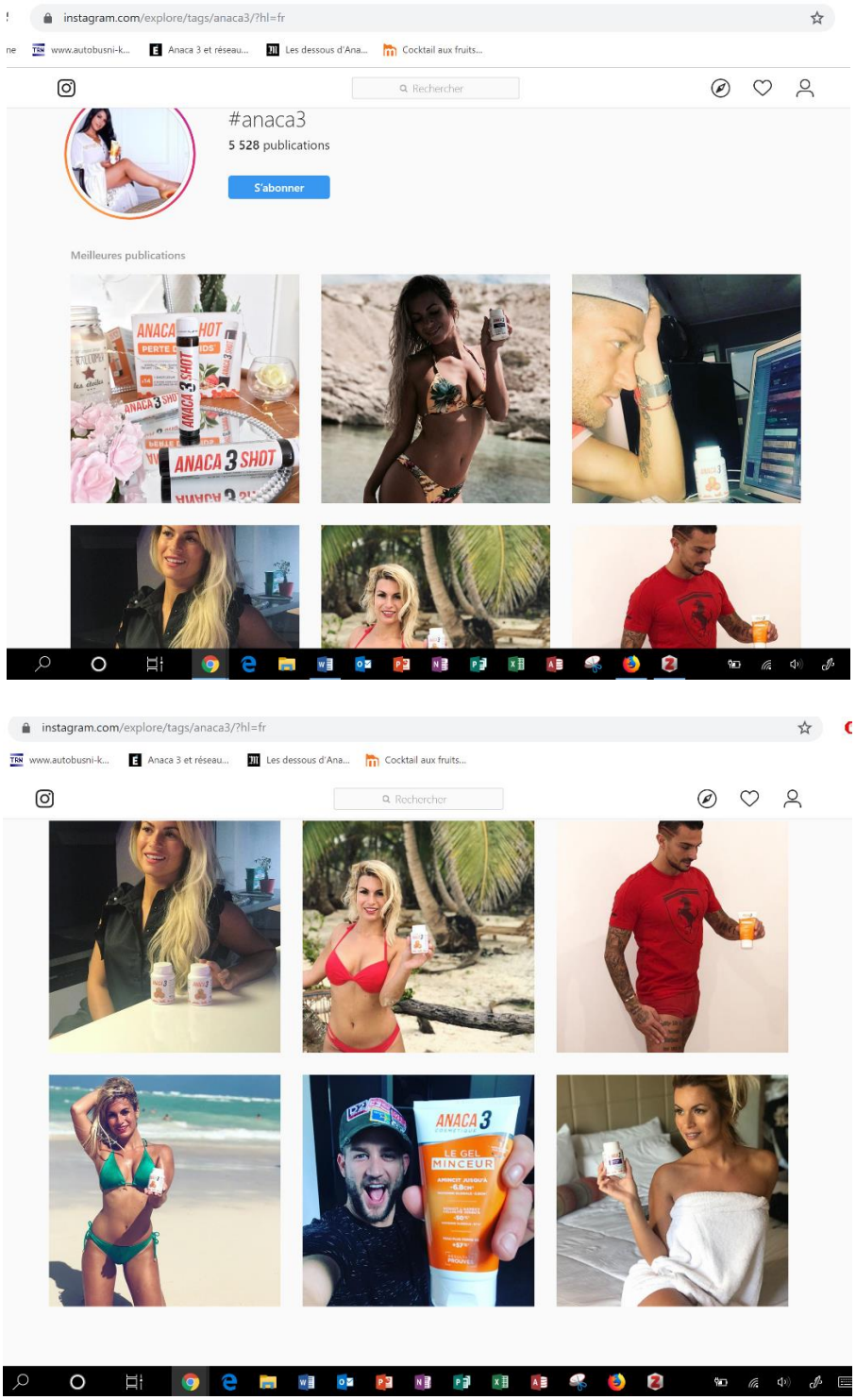


Figure 25 : recherche sur Instagram avec le #anaca3 (Site internet n°22).

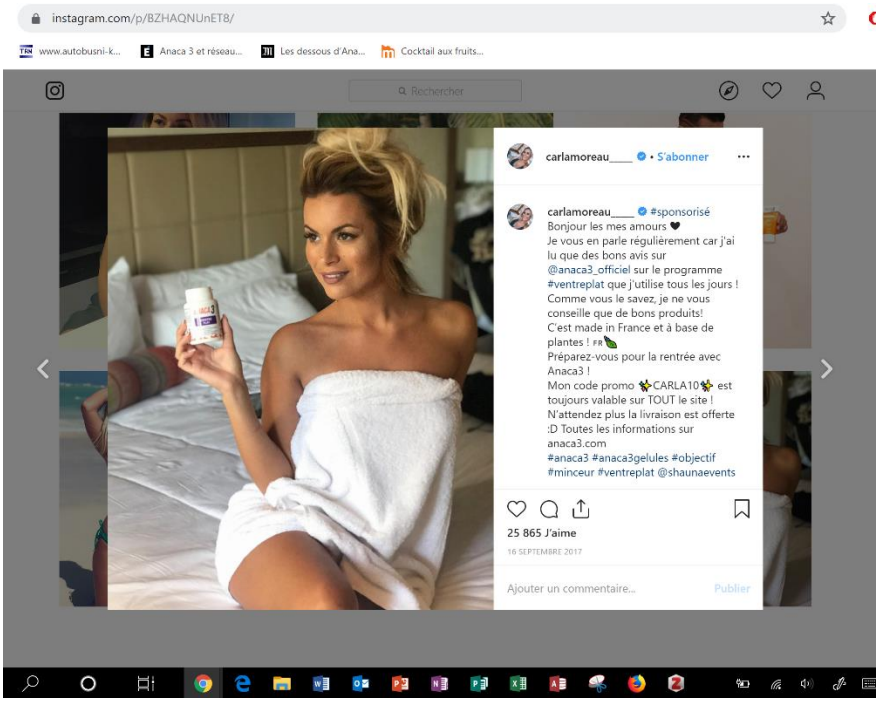


Figure 26 : post Instagram sur Anaca 3®(Site internet n°22).

- Youtube

La publicité, faite pour Anaca3 par les influenceurs, est aussi très présente sur Youtube. En effet, beaucoup de jeunes femmes tiennent un vlog beauté (blog vidéo) où elles testent différents produits. La technique d'approche et de partenariat est la même qu'avec les influenceurs d'Instagram. Elles reçoivent gratuitement un produit Anaca3 et doivent faire part de leur expérience dans leur vlog. Après visionnage d'une dizaine de ces vlogs, dont la majorité est sponsorisée, différents messages erronés sont ressortis :

- Il s'agit d'un produit composé de plantes, naturel, sans dangers pour la santé ;
- Comme ce ne sont que des plantes, tout le monde peut en prendre, il ne faut pas hésiter. Une jeune blogueuse parle de l'histoire d'une de ses amis ayant fait une cure Anaca3 alors qu'elle était âgée de 15 ans ;
- Ce complément alimentaire réduit efficacement l'excès pondéral sans pratiquer d'efforts physiques ni d'adaptation alimentaire ;
- On peut prendre ce complément le soir (Anaca3 Perte de poids® contient du guarana et du thé vert) ;
- Le produit est fabriqué en France donc il n'y a aucun danger.

Dans la description de la vidéo, nous pouvons retrouver le lien du site marchand d'Anaca3, accompagné de codes promotionnels, comme sur Instagram. Ces codes promotionnels sont également mentionnés dans chaque vidéo.

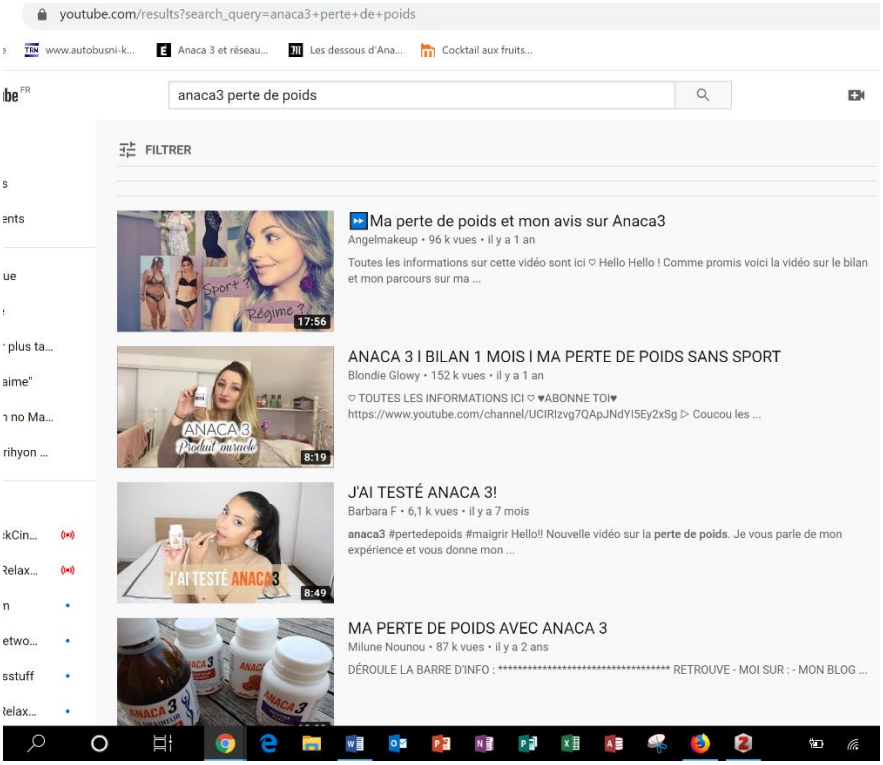


Figure 27 : recherche sur Youtube de vidéos concernant Anaca3 (Site internet n°37).

- Le site marchand

Une fois sur ce site, il suffit de cliquer sur le bouton « commander » et d'indiquer ses informations personnelles pour effectuer l'achat. Les modalités de prises, la composition précise ainsi que les contre-indications sont mentionnées tout en bas de la page sans forcément alerter le patient à se demander si ce traitement est compatible ou non avec son état de santé. Les contre-indications précisées sur le site sont :

- le produit ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes ;

- le produit ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents ;

- le produit ne doit pas être utilisé chez les personnes sous anticoagulants

- et le produit ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant des troubles thyroïdiens.

Les autres contre-indications de type interactions médicamenteuses comme celle avec l'amiodarone

ou le lithium ne sont pas mentionnées, ainsi que les précautions d'emploi chez les personnes présentant une ou plusieurs pathologies en cours.

- Problèmes

Cette machine publicitaire sur les réseaux sociaux a posé certains problèmes. En effet, une des influenceuses, suivie par 2 millions de personnes sur Instagram, choisie par la marque pour faire la publicité d'Anaca 3 perte de poids®, a publié un post d'elle enceinte. Elle vantait les mérites du produit en se servant de son ventre de femme enceinte comme panneau publicitaire. L'article n'est pas adapté même si l'éditrice du post a mentionné à la fin : « Je ne prends pas les compléments alimentaires actuellement, car je suis enceinte. Par contre, beaucoup de mes amis en sont ravis. ». Ce post a été supprimé après avoir fait scandale (Site internet n°28).

Ce post aurait pu conduire au cas d'hypothyroïdie congénitale déclaré à la nutrivigilance, car les articles ou post publiés sur Instagram sont lus rapidement et surtout, le message est le plus souvent véhiculé par la photo.

En octobre 2018, une blogueuse beauté, suivie par 53 000 personnes sur Instagram, a reçu la visite d'un huissier, envoyé par la société Nutravalia, la mettant en demeure de supprimer l'article « Anaca3 : ce qu'on ne vous dit pas ! Avis & test » publié sur son blog, sous peine d'être convoquée au tribunal. Dans son article, la blogueuse critiquait la démarche publicitaire d'Anaca3 utilisant des stars de la téléréalité et des influenceurs. Le manque d'informations fournis par ces ambassadeurs au sujet des risques à utiliser ce produit, étaient aussi montré du doigt dans cet article. L'article faisait également mention d'un abonnement, souscrit lors de l'achat d'un complément sur le site d'Anaca3, non consenti par l'acheteur (Site internet n°6). Pour cela, la société Nutravalia a reproché à la blogueuse des « propos diffamatoires et injurieux » (Site internet n°28). Nous avons essayé de contacter la blogueuse pour avoir plus d'informations concernant les démarches du laboratoire, sans succès.

Après cette étude de l'impact d'Anaca3 dans les médias, nous pouvons constater que la machine médiatique et publicitaire d'Anaca3 peut être dangereuse pour la santé des consommateurs. Aucune information concernant les contre-indications et les populations à risque n'est mentionnée. Le seul but est de vendre le plus de compléments possibles, en influençant même les plus jeunes, très sensibles au discours des influenceurs. Au vu de sa composition, une démarche publicitaire de la sorte ne devrait pas avoir le droit d'être pratiquée.

2.4.2. EaFit

Contrairement à Anaca3, le laboratoire EaFit est très peu présent sur les réseaux sociaux. Son complément Ultra Slim Burner est composé d'extraits d'algue brune, de raisin, d'extrait de thé vert, d'extrait de guarana, d'extrait de piloselle, de caféine, de vitamine B6 (chlorydrate de pyridoxine), et de chlorure de chrome. La composition mentionnée ci-dessus est telle qu'elle est précisée sur le flacon. L'espèce d'algue brune n'est jamais indiquée, comme pour les autres extraits utilisés.

Sur le site marchand du fabricant EaFit, les seules précautions d'emploi sont que le produit ne doit pas utilisés par les enfants, les adolescents, les femmes enceintes ou allaitantes.

Lors d'une formation faite, dans le cadre professionnel, afin de connaître le produit, le représentant n'a pas non plus mentionné de précautions d'emploi ni de contre-indications. Même après plusieurs questions concernant sa composition et son mécanisme d'action, le représentant maintien l'absence de contre-indications et de précautions d'emplois autres que celle précisées par le fabricant.

Même auprès des représentants, sensés apporter des informations aux professionnels de santé concernant leurs produits, les informations sont manquantes et inexactes. Le conseil de produits de phytothérapie doit donc venir seulement des connaissances du pharmacien, au vu de la composition de ceux-ci. Le but des représentants lors de ces « formations » est seulement de donner des arguments pour pouvoir vendre leurs produits au détriment du patient.

Finalement, très peu de déclarations de nutrivigilance sur ces compléments alimentaires à base d'algue brune concernaient des troubles thyroïdiens. En France en 2012, 2,9 millions de personnes étaient traités pour une hypothyroïdie et la prévalence était de 4,10%. 10 à 20% des femmes et 3 à 5% des hommes en France ont une thyroïdite auto-immune asymptomatique et plus de 50% de la population adulte ont des nodules thyroïdiens asymptomatiques (Site internet n°46). Aussi, le traitement par hormones thyroïdiennes est un traitement dont la dose est très précise et qui doit être adaptée au patient. La thyroïde peut se déséquilibrer avec le temps ou à cause de différents facteurs. On peut donc supposer que les compléments alimentaires sont rarement mis en cause dans les cas de troubles thyroïdiens même s'ils peuvent être impliqués.

La prise inadaptée de compléments alimentaires à base d'algue brune peut être dangereuse, notamment chez les patients ayant une pathologie thyroïdienne asymptomatique. La publicité à outrance ainsi que les arguments de ventes apportés par les fabricants sont néfastes pour les consommateurs. La vente, la publicité ainsi que la délivrance devraient être réglementés afin de protéger le consommateur.

3. Discussion

Avec l'exemple de ces deux types de compléments alimentaires, nous avons pu montrer la dangerosité des messages véhiculés par les médias, pouvant conduire à des effets indésirables. Mais le problème se situe à plusieurs niveaux. Les médias peuvent véhiculer un mauvais message ou ne pas transmettre des informations cruciales. En effet, les personnes transmettant ces messages ne sont pas des spécialistes, dans la majorité des cas, et leurs connaissances se basent souvent sur des rumeurs publiques.

3.1. Différents problèmes

3.1.1. Au niveau des médias

À notre époque, nous avons pu remarquer l'engouement des patients vis-à-vis des médecines complémentaires, dont la phytothérapie, l'algothérapie et l'aromathérapie. Les patients cherchent à se soigner de plus en plus grâce à des produits naturels, en lien avec une méfiance vis-à-vis de la médecine moderne et un besoin général de vivre plus simplement et plus sainement.

Une étude réalisée en 2015, auprès de 1081 patients ayant un cancer diagnostiqué et consommant des compléments alimentaires, a montré que 35% d'entre eux n'en avaient pas informé leur médecin et que 44 de ces patients prenaient des produits contre-indiqués avec leur pathologie ou traitement (60 millions de consommateurs, 2019). Beaucoup de médias alimentent cette tendance : il existe beaucoup de blogs, de forums et de magasines sur le sujet ainsi que plusieurs nouveaux fabricants de compléments alimentaires sur le marché.

Le problème, que nous avons constaté à travers à cette thèse, est que ces différents médias parlent des compléments alimentaires comme quelque chose de naturel, donc d'inoffensif en les comparant souvent aux traitements médicamenteux existants. Par conséquent, les contre-indications et les effets indésirables associés sont ignorés, et la nécessité de demander conseil à un professionnel de santé dans le cadre d'une pathologie n'est pas évidente. Le complément alimentaire est souvent banalisé par les médias et peut en devenir dangereux chez certaines populations à risque ou ayant des antécédents médicaux.

L'influence des médias sur le comportement des patients est donc mis en évidence. Le seul moyen de rattraper une mauvaise information sur un complément alimentaire serait de faire partie de cette chaîne d'informations, en délivrant le complément alimentaire, donc en interdisant la vente libre de certains compléments alimentaires, potentiellement dangereux, sans avis médical.

3.1.2. Au niveau des fabricants de compléments alimentaires

Les fabricants de compléments alimentaires ont aussi une part de responsabilité. Ils ont bien intégré la tendance actuelle, et beaucoup de sociétés de compléments alimentaires voient le jour. Mais, dans certains cas, les laboratoires auraient dû prendre plus de précautions pour informer le patient en totalité sur le complément alimentaire. Comme nous l'avons vu dans la partie sur les algues brunes, le laboratoire distributeur d'Anaca3 se sert de personnes connues pour leur physique et très influents sur les réseaux sociaux pour faire la promotion de leurs compléments alimentaires minceur, sans donner d'informations quant aux contre-indications ou populations à risque. Leur machine publicitaire est dangereuse pour les consommateurs

Prenons maintenant l'exemple des compléments alimentaires visant à favoriser l'endormissement. Beaucoup de ces compléments alimentaires sont composés d'une hormone, la mélatonine, induisant l'endormissement et produite physiologiquement par la glande pinéale. Sur l'emballage de certains de ces compléments, la mention « sans dépendance » est apposée. Mais si la mélatonine est prise en continu, la production physiologique de mélatonine diminue et il devient donc un peu plus difficile d'arrêter le traitement d'un coup. Cette mention porte donc à confusion, surtout qu'elle fait référence aux traitements par hypnotiques contre l'insomnie dont beaucoup de patients sont dépendants aujourd'hui.

3.1.3. Au niveau de la législation

- **Concernant les compléments alimentaires disponibles sur le marché**

La législation des compléments alimentaires reste finalement assez floue. L'académie française de pharmacie et l'académie française de médecine dénoncent une réglementation trop laxiste et source de confusions. La loi indique que l'industriel est responsable de la conformité du compléments alimentaires à tous les niveaux, de l'étiquetage à la composition. Il doit fournir les preuves scientifiques de l'efficacité du produit et de son innocuité seulement s'il les a en sa possession ou si elles existent... Pour certaines plantes de la pharmacopée européenne, le recul concernant l'utilisation ainsi que les données scientifiques ne sont pas suffisants.

La levure de riz rouge

Nous avons vu, dans la partie sur la levure de riz rouge, qu'il n'y avait pas de méthode standardisée de production de celle-ci, ce qui provoquait une différence de composition en fonction des différents complément alimentaires. Il en va de même pour les méthodes de dosages des différents composés

de la LRR et surtout des impuretés comme la citrinine. Donc la loi ne garantirait pas à 100% le commerce de compléments alimentaires à base de LRR avec une composition fiable et sans dangers.

De plus, le principe actif principal de la LRR, la monacoline K, est un équivalent strict à la lovastatine, un membre de la famille des « statines ». Les statines sont prescrites uniquement par un médecin et ne peuvent être délivrée que par un pharmacien. Le fait d'autoriser la vente de ces compléments alimentaires en parapharmacie, sur internet ou dans des magasins bio est incohérent. Surtout que la LRR a été interdite dans les compléments alimentaires en Suisse et aux Etats-Unis à cause de sa réglementation floue.

Garcinia cambogia, Hoodia gordonii* et le fruit vert de *Citrus aurantium L. ssp aurantium

Autre point, l'AFSSAPS, en 2012, a interdit l'utilisation de *Garcinia cambogia,* de *Hoodia gordonii* et du fruit vert de *Citrus aurantium* L*. ssp aurantium (Citrus aurantium* L*. ssp amara)* dans les préparations magistrales ainsi que la délivrance de la plante *Garcinia cambogia* et du fruit vert de *Citrus aurantium* L. *ssp aurantium (Citrus aurantium* L*. ssp amara)*. Celle-ci considère, au vu de la composition de *Citrus aurantium L. ssp amara* en p-synéphrine, un agoniste α-adrénergique sympathique ayant des effets cardio-vasculaires, et des effets hypoglycémiants et hypolypémiants de *Garcinia cambogia* et de *Hoodia gordonii*, que ces plantes répondent à la définition du médicament selon l'article L. 5111-1 du code de la santé publique (Site internet n°1). Mais malgré cela, on trouve encore sur le marché des compléments alimentaires à base du fruit de *Garcinia cambogia* se vantant d'être riche en acide hydroxycitrique (HCA), le principe actif conférant à la plante ses propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiantes.

De plus, aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada, *Garcinia cambogia* et de *Hoodia gordonii* (plantes entières) ont été interdites, après la survenue d'atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques, parfois graves, à la suite de la consommation de ces deux plantes (Site internet n°1). Il est donc aberrant de ne pas interdire l'utilisation du fruit de *Garcinia cambogia* dans les compléments alimentaires, sachant que la plante l'est, la composition qualitative étant la même avec les mêmes propriétés et effets indésirables.

Le millepertuis

Au vu de ces éléments, il devient évident que certains compléments alimentaires n'ont rien à faire en vente libre en magasins bio, sur internet ou en parapharmacie. En plus des compléments alimentaires à visée amincissante cités précédemment, le cas le plus flagrant reste le millepertuis. En effet, nous pouvons trouver en vente libre, sans le conseil d'un professionnel de santé, un complément alimentaire ayant comme mécanisme d'inhiber la recapture de la sérotonine. Ce mécanisme est le même que

les anti-dépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui eux, sont uniquement prescrits par un médecin et délivrés par un pharmacien. De plus, le millepertuis est un inducteur du CYP 3A4 augmentant le métabolisme de nombreux médicaments, comme certains anticonvulsivants, certains immunosuppresseurs, l'antivitamine K, la digoxine et même les contraceptifs oraux. Il interagit également avec tous les médicaments augmentant le taux de sérotonine, comme les antidépresseurs, en exposant à un risque de syndrome sérotoninergique. Donc le millepertuis répond plutôt à la définition du médicament plutôt qu'à celle du complément alimentaire tout comme la levure de riz rouge et n'a pas sa place dans les compléments alimentaires.

- **Concernant l'étiquetage**

Les règles d'étiquetage ne sont pas assez exigeantes. La loi n'oblige pas à préciser dans sa composition le nom latin de l'espèce, qui permet d'avoir une identification exacte de la plante ou partie de plante utilisée dans le complément alimentaire. Par exemple, dans le complément alimentaire Ultra Slim Burner® du laboratoire EaFit, la description de sa composition mentionne seulement « algues brunes », alors qu'en fonction de l'espèce utilisée la concentration en iode diffère. L'origine de la production aussi devrait être précisée pour ces mêmes raisons.

3.2. Solutions potentielles

Afin d'assurer une sécurité d'utilisation des compléments alimentaires, il serait nécessaire de revoir la liste des plantes et champignons pouvant être utilisées dans ceux-ci. Certains de ces compléments répondent plutôt à la définition du médicament et n'ont donc rien à faire en vente libre. Par conséquent, certaines plantes, algues ou champignons, présents dans les compléments alimentaires, après expertise, devraient retourner sous le monopole pharmaceutique afin d'assurer une utilisation conforme et raisonnée.

Afin de justifier de ce monopole, il semble nécessaire d'approfondir les connaissances du pharmacien en phytothérapie, en algothérapie ainsi qu'en aromathérapie. Il est le seul professionnel de santé capable de conseiller et d'évaluer le risque pour le patient au vu de ses traitements et de ses pathologies en cours par rapport à la prise d'un traitement de phytothérapie ou d'algothérapie. La pharmacie d'officine est le premier point de vente de compléments alimentaires.

Il paraît également nécessaire de revoir la législation des compléments alimentaires, qui n'est pas assez encadrante sur les compositions et pas assez stricte concernant les preuves scientifiques, ou du moins d'innocuité, chez la personne en bonne santé ou non. Le nom latin de l'espèce utilisée devrait être obligatoirement précisé. La publicité devrait être encadrée ainsi que les outils utilisés pour celle-

ci. Il devrait être interdit à des personnes influentes d'utiliser leur notoriété pour vendre des compléments alimentaires.

3.3. Limites

Finalement, cette thèse ne soulève qu'une petite partie du problème. Le lien présenté entre les médias et les risques liés à la consommation d'un complément alimentaire dépend seulement des déclarations d'effets indésirables retransmises au service de nutrivigilance de l'ANSES et ayant fait l'objet d'un avis publié sur leur site. En effet, le service de nutrivigilance ne nous a jamais répondu afin de nous donner plus d'informations. Potentiellement, beaucoup de manifestations d'effets indésirables ne font pas l'objet d'une déclaration pour plusieurs raisons :

- Premièrement, car il n'est pas forcément évident de faire le lien entre la prise d'un complément alimentaire et différents symptômes. Il existe très peu d'études sur les compléments alimentaires et ceux-ci sont assez méconnus des professionnels de santé. Aussi, à cause de la banalisation des compléments alimentaires, le patient ne précise pas forcément sa consommation.
- Deuxièmement, le service de nutrivigilance n'est pas forcément connu de tous les professionnels de santé ainsi que la nécessité de déclarer les effets indésirables liés à la prise de compléments alimentaires.
- Et troisièmement, l'ANSES, ne recevant pas assez de déclarations, n'a pas assez d'informations pour pouvoir alerter sur les risques liés à la consommation d'un complément alimentaire.

Conclusion

Les compléments alimentaires sont de plus en plus présents sur les rayons des officines comme des GMS, ainsi que sur internet. En effet, la consommation de ces produits est en constante augmentation, la population se tournant de plus en plus vers les produits naturels dans beaucoup de domaines.

Grâce à cette thèse, nous avons pu constater la place des compléments alimentaires à visée amincissante dans les médias. Nous avons pu faire le lien entre les informations trouvées dans les médias et la mauvaise utilisation des compléments, par le biais des avis publiés par le service de nutrivigilance de l'ANSES. La communication, faite autour de ces produits, est réalisée uniquement dans un but mercantile, sans prendre en compte les risques liés à leur utilisation. Avec ces constatations, nous avons pu mettre en avant le fait que certains compléments alimentaires n'ont pas leur place en vente libre sans le conseil d'un professionnel de santé. En effet, la délivrance de ces compléments alimentaires doit être accompagnée d'un questionnement sur l'état de santé du patient et de conseils sur la prise du produit. Pour anticiper les risques liés à la consommation de compléments alimentaires, lors de la délivrance de certains traitements médicamenteux, le pharmacien devrait préciser les compléments contre-indiqués et sensibiliser le patient vis-à-vis des risques à l'utilisation de compléments alimentaires dans le cadre de sa pathologie.

Ces constatations mettent en avant des problèmes au niveau de la législation des compléments alimentaires, pas assez rigoureuse et protectrice vis-à-vis de la santé de la population.

Donc pour conclure, afin d'assurer une consommation de compléments alimentaires plus sûre, certaines choses doivent être revues. La législation doit être plus claire afin d'éliminer toutes ambiguïtés, certains compléments alimentaires doivent être retirés de la vente libre et leur publicité doit être contrôlée. La formation du pharmacien vis-à-vis des compléments alimentaires doit être également approfondie afin de dispenser correctement les traitements de phytothérapie ou d'algothérapie. La phytothérapie, l'algothérapie et l'aromathérapie sont de plus en plus des disciplines fondamentales de notre activité officinale, ce qui justifie une formation plus approfondie de celles-ci.

Annexes

Annexe 1 : fiche produit d'Arterin ® (Site internet n°30).

OMEGA PHARMA

AU SERVICE DE LA SANTE ET DU BIEN-ETRE

ARTERIN® FORT **AIDE AU CONTRÔLE DU CHOLESTÉROL***

10 mg de Monacoline K
= La dose efficace par jour en 1 seul comprimé
= Le dosage recommandé par l'EFSA[1]

Indispensable à la vie, le cholestérol est le constituant principal de toutes les parois cellulaires. Il ne faut pas confondre le « bon cholestérol » (HDL cholestérol) et le « mauvais cholestérol » (LDL cholestérol). Pour aider à contrôler le cholestérol, il existe des solutions naturelles comme les compléments alimentaires, en addition à une alimentation équilibrée et une activité physique régulière.

ARTERIN ® FORT est destiné aux personnes qui veulent contrôler efficacement leur taux de cholestérol* grâce à un actif d'origine naturelle bien toléré.

ARTERIN ® FORT contient de la Monacoline K, composant actif de la levure rouge de riz, issue de la culture d'un champignon microscopique, le Monascus purpureus, sur le riz.

La Monacoline K de la levure rouge de riz contenue dans ARTERIN ® FORT contribue au maintien d'une cholestérolémie normale*.

L'efficacité de la levure rouge de riz est validée par l'EFSA (European Food Safety Authority)[1]

La qualité unique d'ARTERIN ® FORT est garantie par une dose efficace et contrôlée en Monacoline K et par une recherche sur l'absence de citrinine, d'aflatoxines et de métaux lourds.

Conseils d'utilisation :

- 1 comprimé par jour, à avaler pendant le repas, de préférence le soir.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Réservé à l'adulte de plus de 15 ans.

Existe aussi dans la gamme :
ARTERIN ® FORT PLUS est destiné aux personnes qui veulent contrôler efficacement leur taux de

cholestérol* grâce à un actif d'origine naturelle bien toléré tout en apportant de la coenzyme Q10.

Précautions d'emploi :

Compléments alimentaires. À consommer dans le cadre d'un mode de vie sain et ne substituent pas à une alimentation équilibrée et variée. Respecter la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Réservés à l'adulte. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes ou allaitantes ou en cas de prise de médicaments hypolipémiants. Déconseillés aux personnes atteintes d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie non traitée, de pathologies musculaires ou souffrant d'atteinte hépatique évolutive. L'avis du médecin traitant est indispensable pour les personnes de plus de 70 ans ou les personnes ayant ressenti des douleurs musculaires suite à la prise de médicaments. Déconseillés en cas de consommation concomitante de pamplemousse (jus ou fruit). Pour tout renseignement, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. À conserver dans un endroit sec et frais.

** L'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 10 mg de Monacoline K provenant de préparations de levure rouge de riz fermentée.*
[1] EFSA Journal 2011 ; 9 (7) : 2304

Annexe 2 : fiche produit du Limicol® (site internet n°40).

LABORATOIRE LESCUYER
La micronutrition source de santé

Accueil / Nos Compléments Alimentaires / Limicol

Une synergie d'actifs unique, originale, brevetée à l'efficacité scientifiquement démontrée
LIMICOL permet de réduire le cholestérol dès le 1er mois : -21,4% de LDL-cholestérol[1]
Titrage précis de chaque ingrédient et dosage adapté aux besoins physiologiques
Excellente tolérance observée au cours de 3 études cliniques

LIMICOL

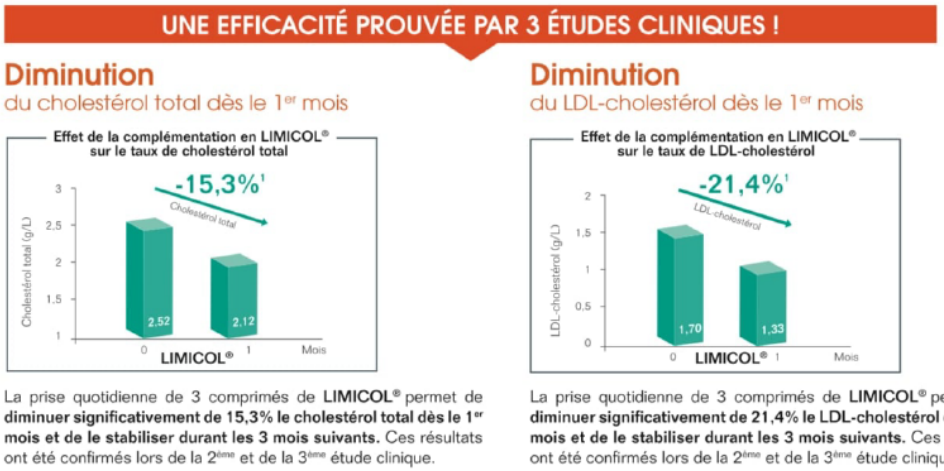
Aide à diminuer naturellement le cholestérol

ÉTUDE SCIENTIFIQUE

L'efficacité de notre complément alimentaire LIMICOL a été démontrée par 3 études cliniques de haute méthodologie.

L'efficacité de LIMICOL a été mesurée sur la diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol chez des volontaires présentant un excès de cholestérol modéré et ne suivant pas de traitement hypolipémiant (traitement médicamenteux consistant à normaliser les taux de lipides sanguins).

Des résultats qui prouvent l'efficacité de la complémentation en LIMICOL



La prise quotidienne de 3 comprimés de **LIMICOL®** permet de **diminuer significativement de 15,3% le cholestérol total dès le 1er mois et de le stabiliser durant les 3 mois suivants.** Ces résultats ont été confirmés lors de la 2ème et de la 3ème étude clinique.

La prise quotidienne de 3 comprimés de **LIMICOL®** permet de **diminuer significativement de 21,4% le LDL-cholestérol dès le 1er mois et de le stabiliser durant les 3 mois suivants.** Ces résultats ont été confirmés lors de la 2ème et de la 3ème étude clinique.

Diminution du LDL-cholestérol dès le premier mois

Lors de la première étude, la prise quotidienne de 3 comprimés de LIMICOL a permis de **diminuer significativement en moyenne de 21,4% le LDL-cholestérol dès le premier mois** et de le stabiliser durant les 3 mois suivants (-19,7% le quatrième mois de complémentation).

Aucune diminution significative n'a été observée dans le groupe placebo. Ces résultats ont été confirmés lors de la deuxième et de la troisième étude (**-19,8% et -20,4% de LDL-cholestérol respectivement**).

Résultats moyens obtenus après 1 mois de complémentation pour le groupe Limicol (3cp /j).
Etude clinique n°1 réalisée sur 39 sujets complémentés avec Limicol ou un placebo pendant 4 mois.

Diminution du cholestérol total dès le premier mois

Lors de la première étude, la prise quotidienne de 3 comprimés de LIMICOL a permis de **diminuer significativement en moyenne de 15,3%** le cholestérol total dès le premier mois et de le stabiliser durant les 3 mois suivants.

Aucune diminution significative n'a été observée dans le groupe placebo. Ces **résultats ont été confirmés** lors de la deuxième et de la troisième étude (**-13,0%** et **-12,0%** de cholestérol total respectivement).

Résultats moyens obtenus après 1 mois de complémentation pour le groupe Limicol (3cp/j).
Etude clinique n°1 réalisée sur 39 sujets complémentés avec Limicol ou un placebo pendant 4 mois.

Aucune gêne observée

Au cours des études, aucun des volontaires n'a fait l'objet d'évènement indésirable modéré ou grave contribuant à prouver ainsi l'excellente tolérance de LIMICOL.

Notre Méthodologie :

Etudes monocentriques[1], contrôlées[2], randomisées[3], en double aveugle[4], en bras parallèles[5] contre placebo, conduites chez 184 sujets de sexe masculin ou féminin, âgés de 18 à 65 ans et présentant un excès de cholestérol modéré non traité.

Lors de chaque étude, les volontaires ont été complémentés avec LIMICOL ou avec un placebo :

- **Etudes n°1 (2008 - 39 sujets[6]) et n°2 (2010 - 100 sujets[7])** : prise de 3 comprimés par jour de LIMICOL ou placebo pendant 16 semaines.
- **Etude n°3 (2011 - 45 sujets[8])** : prise de 3 ou 6 comprimés par jour de LIMICOL ou placebo pendant 4 semaines.

Le taux de cholestérol de chaque volontaire a été contrôlé par prélèvement sanguin. Leur profil nutritionnel a été mesuré au début et à la fin de chaque étude.

[1]Etude réalisée dans un seul centre.
[2]Le groupe recevant le traitement est comparé à un groupe contrôle (témoin) ou de référence.
[3]Les sujets sont répartis au hasard dans chaque groupe par tirage au sort.
[4]Le sujet et l'investigateur ne sont pas informés du traitement reçu par le sujet.
[5]Comparaison prospective entre deux groupes répartis au hasard, l'un recevant le traitement à étudier, l'autre un placebo ou un traitement de référence.
[6]CPP / AFSSAPS (2008-A01169-46) / ClinicalTrials.gov (NCT01354327)
[7]CPP / AFSSAPS (2010-A00214-35) / ClinicalTrials.gov (NCT01139398)
[8]CPP / AFSSAPS (2011-A00145-36) / ClinicalTrials.gov (NCT01354340)

Bibliographie

Adary A., Mas C., Westphalen M.H. *Communicator : toute la communication à l'ère digitale !* Malakoff, Editions Dunod, 2018.

Barbosa R.N., Leong S.L., Vinnere-Pettersson O., Chen A.J., Souza-Motta C.M., Frisvad J.C., et al. (2017). Phylogenetic analysis of Monascus and new species from honey, pollen and nests of stingless bees. *Studies in Mycology*, 86, 29-51.

Béji S., Kaaroud H., Ben Moussa F., Abderrahim E., Zghidi S., Ben Hamida F., et al. (2006). Insuffisance rénale aiguë secondaire à la povidone iodée. *La Presse Médicale*, 35(1), 61-63.

Bureau L. (2016). Plantes, compléments alimentaires et nutraceutique, une réglementation complexe. *Actualités pharmaceutiques*,55, 34-38.

Cabioc'h J., Floc'h J.Y., Le Toquin A., Boudouresque C.F., Meinesz A., Verlaque M. *Guide des algues des mers d'Europe*. Delachaux et Niestlé (Les guides du naturaliste), 2006.

Chan W.H., Shiao N.H. (2007). Effect of citrinin on mouse embryonic development *in vitro* and *in vivo*. *Reproductive Toxicology*, 24(1), 120-125.

Chang C.H., Yu F.Y., Wu T.S., Wang L.T., Liu B.H. (2011). Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells. *Toxicological Sciences*, 119(1), 84-92.

Chen C.H., Uang Y.S., Wang S.T., Yang J.C., Lin C.J. (2012). Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evidence-Based Complementary Alternative Medecine : eCAM*, 2012 (2), 1-10.

Chen C.H., Yang J.C., Uang Y.S., Lin C.J. (2013). Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *International Journal of Pharmaceutics*, 444(1-2), 18-24.

De Reviers B. *Biologie et phylogénie des algues*. Vol.1 Belin, 2002.

Dewachter P., Mouton-Faivre C. (2015). Allergie aux médicaments et aliments iodés : la séquence allergénique n'est pas l'iode. *La Presse Médicale*, 44(11), 1136-1145.

Dunn J., Semigran M., Delange F. (1998). The Prevention and Management of Iodine-Induced Hyperthyroidism and its Cardiac Features. *Thyroid*, 8(1), 101-106.

Geneslay A. Intérêt des compléments alimentaires à base de plantes dans les régimes amaigrissants. Th D Pharm, Angers, 2012.

Girard A.C. Thérapies à partir du tissu adipeux : de la chirurgie esthétique et reconstructrice à la thérapie cellulaire. Application à la régénération des tendons chez les chevaux. Th D Science, La Réunion, 2012.

Gordon R.Y., Cooperman T., Obermeyer W., Becker D.J. (2010). Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products : buyer beware! *Archives of Internal Medicine*, 170(19), 1722-1727.

Heber D., Lembertas A., Lu Q.Y., Bowerman S., Go V.L. (2001). An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements : implications of variability in chemical profile and contents. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, New York, 7(2), 133-139.

Institut national de la consommation (2019). Compléments alimentaires, ce qu'il faut savoir avant d'en prendre. *60 millions de consommateurs*, Hors-série n°130S, 114.

Krejci M.E., Bretz N.S., Koechel D.A. (1996). Citrinin produces acute adverse changes in renal function and ultrastructure in pentobarbital-anesthetized dogs without concomitant reductions in plasma. *Toxicology*, 106(1), 167-177.

Kwak K.W., Cho K.S., Hahn O.J., Lee K.H., Lee B.Y., Ko J.J., et al. (2010). Biological effects of fucoidan isolated from Fucus vesiculosus on thrombosis and vascular cells. *The Korean Journal of Hematology*, 45(1), 51-57.

Lacroix D., Bontemps F. (2013). Régimes et produits minceurs. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2985, 1-14.

Lapraz J.C., Carillon A. *Plantes médicinales, Phytothérapie clinique intégrative et médecine endobiogénique.* Editions Lavoisier TEC&DOC, 2017.

Larousse. *Dictionnaire de français Larousse*. Editions Larousse, 2019.

Leclerc V., Floc'h J.Y. *Les secrets des algues*. Editions Quae, Paris, 2019.

Leung A., Braverman L. (2012). Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 19(5), 414-419.

Louber M. La détoxication de l'organisme à l'officine : conseils à travers les médecines alternatives. Th D Pharm, Lyon 1, 2014.

MacDonald J., Halleck M. (2004).The toxicology of HMG-CoA reductase inhibitors : prediction of human risk. *Toxicologic Pathology*, 32(2), 26-41.

Macé B. *Histologie : Bases fondamentales*. Editions Omniscience, 2008.

Mahapatra D., Chandra A.K. (2017). Biphasic action of iodine in excess at different doses on ovary in adult rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 210-220.

Maillard F.X. La levure de riz rouge : efficacité et tolérance. Th D Pharm, Lille, 2017.

Martre A. Plantes et minceur. Th D Pharm, Marseille 2, 2011.

Masson O. *Bases biochimiques de la diététique*. Editions TEC & DOC, 2002.

Marieb E., Hoehn K. *Anatomie et physiologie humaines*. Editions Pearson, 2010.

Nardella A. Recherche d'un nouvel agent antithrombotique extrait d'algues brunes : les fucanes. Structures et propriétés. Th D Pharm, Paris 13, 1995.

Pratt C., Cornely K. *Biochimie.* Editions De Boeck, 2012.

Qingqing H., Linbo Y., Yunqian G., Shuqiang L. (2012).Toxic effects of citrinin on the male reproductive system in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(5), 465-469.

Riquier É. La levure de riz rouge : son impact sur le cholestérol et sa toxicité. Th D Pharm, Rouen, 2011.

Sabater-Vilar M., Maas R.F.M., Fink-Gremmels J. (1999). Mutagenicity of commercial Monascus fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 444(1), 7-16.

Samsudin N., Abdullah N. (2014). Prevalence of viable Monascus van Tieghem species in fermented red rice (Hong Qu Mi) at consumer level in Selangor, Malaysia. *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology*, 2, 57-60.

Schachter M. (2005). Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins : an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19(1), 117-125.

Schauenberg P., Paris F. *Guide des plantes médicinales*. Editions Delachaux et Niestlé, 2006.

Singh I.P., Sidana J. *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*. Editions Woodhead Publishing, 2013.

Singh N.D., Sharma A.K., Dwivedi P., Patil R.D., Kumar M. (2008) ;Experimentally induced citrinin and endosulfan toxicity in pregnant Wistar rats : histopathological alterations in liver and kidneys of fetuses. *Journal of applied toxicology*, 28(7), 901-907.

Skramkova V. Regulation of lipogenesis in human adipose tissue : Effect of metabolism stress, dietary intervention and aging. Th D Science, Toulouse, 2017.

Zahalka J.P. *Les plantes en pharmacie*. Editions Dauphin, 2009.

Sitographie

Site internet n°1 : ansm.sante.fr/ https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-12-04-2012-portant-interdiction-d-importation-de-preparation-de-prescription-et-de-delivrance-de-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-definies-a-l-article-L.-5121-1-du-code-de-la-sante-publique-y-compris-de-preparations-homeopathiques-composees-de-Garcinia-cambodgia-de-Hoodia-gordonii-ou-du-fruit-vert-de-Citrus-aurantium-L.-ssp-aurantium-Citrus-aurantium-L.-ssp-amara-ainsi-que-de-prescription-de-delivrance-et-d-administration-a-l-homme-de-la-plante-Garcinia-cambodgia-et-du-fruit-vert-de-Citrus-aurantium-L.-ssp-aurantium-Citrus-aurantium-L.-ssp-amara DECISION du 12 avril 2012 portant l'interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, composées de Garcinia cambodgia, de Hoodia gordonii ou du fruit vert de Citrus aurantium L. ssp aurantium (Citrus aurantium L. ssp amara), ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante Garcinia cambodgia et du fruit vert de Citrus aurantium L. ssp aurantium (Citrus aurantium L. ssp amara). (consulté le 30 juillet 2019)

Site internet n°2 : Laboratoire Naturoscience/ https://www.laboratoire-naturoscience.fr/dossier-sante/tonus-immunite/cholesterol-non-aux-statines-oui-a-la-levure-de-riz-rouge/ CHOLESTEROL : NON aux statines. OUI à la levure de riz rouge. (consulté le 25 septembre 2019)

Site internet n°3 : ANSES/ https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires . Que sont les compléments alimentaires ? (consulté le 15 janvier 2018)

Site internet n°4 : ANSM/ https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1# Interactions médicamenteuses et cytochromes. (consulté le 14 mai 2019)

Site internet n°5 : Billery N./ https://www.youtube.com/watch?v=wlBuTcbMKNE Comment faire baisser son taux de cholestérol naturellement ? (consulté le 24 septembre 2019)

Site internet n°6 : Carline beauty/ http://carline-beauty.com/anaca3-test-avis/ Anaca3 : Ce qu'on ne vous dit pas ! Avis & test. (consulté le 25 septembre 2019)

Site internet n°7 : Comment Soigner/ http://commentsoigner.club/sante/comment-reduire-votre-cholesterol-naturellement/ Comment réduire votre cholestérol naturellement. (consulté le 26 juin 2019)

Site internet n°8 : CSA/ https://www.csa.fr/Cles-de-l-audiovisuel/Connaitre/Economie-de-l-audiovisuel/Le-poids-economique-de-la-publicite-a-la-television-et-a-la-radio Le poids économique de la publicité à la télévision et à la radio. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°9 : Cudré-Mauroux D./ https://www.youtube.com/watch?v=ZoTcurqYWiw Le cholestérol pourquoi il faut le soigner. (consulté le 24 septembre 2019)

Site internet n°10 : DGCCRF/ https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/projet-belfrit-cooperation-reussie-au-sein-lunion-europeenne Le projet BelFrİt, une coopération réussie au sein de l'Union européenne. (consulté le 7 novembre 2018)

Site internet n°11 : DGCCRF/ https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Table-Plantes.pdf liste plante article 15. (consulté le 15 janvier 2018)

Site internet n°12 : DGCCRF/ https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires Compléments alimentaires. (consulté le 15 janvier 2018)

Site internet n°13 : Dion M/ http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=54282 Synthèse d'un triglycéride. (consulté le 18 septembre 2019)

Site internet n°14 : Données d'Observations pour la Reconnaissance et l'Identification de la faune et la flore Subaquatiques/ https://doris.ffessm.fr/Especes/Ascophylle3/(rOffset)/0 Ascophyllum nodosum. (consulté le 25 août 2019)

Site internet n°15 : Données d'Observations pour la Reconnaissance et l'Identification de la faune et la flore Subaquatiques/ https://doris.ffessm.fr/Especes/Fucus-vesiculosus-Fucus-vesiculeux-2049/(rOffset)/1 Fucus vesiculosus. (consulté le 16 juillet 2019)

Site internet n°16 : Données d'Observations pour la Reconnaissance et l'Identification de la faune et la flore Subaquatiques/ https://doris.ffessm.fr/Especes/Wakame3 Undaria pinnatifida. (consulté le 16 juillet 2019)

Site internet n°17 : e-marketing.fr/ https://www.e-marketing.fr/Thematique/retail-1095/Breves/poids-influenceurs-dans-consommation329304.htm#&utm_source=social_share&utm_medium=share_button&utm_campaign=share_button Le poids des influenceurs dans la consommation. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°18 : EUR Lex/ http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32006R1924 Règlement (CE) n° 1924/2006 du parlement européen et du conseil. (consulté le 12 février 2018)

Site internet n°19 : Food and Agriculture Organization of the United Nations http://www.fao.org/fishery/species/2777/en / Undaria pinnatifida (Harvey) Suringar. (consulté le 16 juillet 2019)

Site internet n°20 : Hébraud F/ http://www.jeune-therapeutique.fr/physiologie-du-jeûne/ / Jeûne thérapeutique médicalisé - Physiologie du jeûne. (consulté le 18 septembre 2019)

Site internet n°21 : INPN/ https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/868729 Monascus purpureus Went. (consulté le 27 août 2019)

Site internet n°22 : Instagram/ https://www.instagram.com/explore/tags/anaca3/ Hashtag #anaca3. (consulté le 25 septembre 2019)

Site internet n°23 : IREP/ http://www.irep.asso.fr/marche-publicitaire-chiffres-annuels.php IREP Institut de Recherches et d'Etudes Publicitaires. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°24 : Les Echos/ https://www.lesechos.fr/finance-marches/marches-financiers/le-volfefe-index-mesure-leffet-des-tweets-de-trump-sur-les-marches-1130110 Le « volfefe index » mesure l'effet des tweets de Trump sur les marchés. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°25 : Les Echos/ http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2015/11/05/cercle_142755.htm L'influence des médias sur la société. (consulté le 27 août 2019)

Site internet n°26 : Livingood D/ https://drlivingood.com/red-yeast-rice-benefits-for-cholesterol/ / Red Yeast Rice [Benefits for Cholesterol]. (consulté le 25 septembre 2019)

Site internet n°27 : L'Obs/ https://www.nouvelobs.com/sante/20170913.OBS4601/malades-par-milliers-autorites-depassees-autopsie-du-scandale-levothyrox.html Malades par milliers, autorités dépassées : autopsie du scandale Lévothyrox. (consulte le 23 septembre 2019)

Site internet n°28 : Motet L/ https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/10/26/les-dessous-d-anaca3-la-pilule-minceur-star-des-reseaux-sociaux_5375112_1651302.html Les dessous d'Anaca3, la pilule minceur star des réseaux sociaux. (consulté le 19 juin 2019)

Site internet n°29 : NutriLifeShop/ https://blog.nutrilifeshop.com/questionsreponses-sur-la-levure-de-riz-rouge/ Questions/Réponses sur la levure de riz rouge. (consulté le 26 juin 2019)

Site internet n°30 : Omega Pharma/ https://www.omega-pharma.fr/produit.php?docid=1668 Arterin Fort -Aide au contrôle du cholestérol. (consulté le 19 septembre 2019)

Site internet n°31 : Paramed Prépa/ http://www.paramed-prepa.com/appareil-digestif-ta18.html Appareil digestif. consulté le 18 septembre 2019)

Site internet n°32 : Pharmacomédicale/ https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/102-variations-du-metabolisme-hepatique-des-medicaments Variations du métabolisme hépatique des médicaments. (consulté le 18 septembre 2019)

Site internet n°33 : ARTE/ https://www.youtube.com/watch?v=vLh6DozYRPc&fbclid=IwAR0zS3aZ3vadbfWsfH0tsQKLGWU52ddQ9bLmpWlDkPUZXDEpiqS1p9iNyq4 Propaganda : La fabrique du consentement. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°34 : Santé Naturelle Bio/ http://www.santenaturellemag.com/alimentation/alimentation-vivante/comment-et-pourquoi-choisir-de-consommer-de-la-levure-de-riz-rouge.html Comment et pourquoi choisir de consommer de la levure de riz rouge. (consulté le 4 juillet 2019)

Site internet n°35 : Statista.com/ https://fr.statista.com/statistiques/734099/recettes-publicitaires-nettes-par-medias-france/ Recettes publicitaires nettes des médias France 2016. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°36 : Statista.com/ https://www.statista.com/statistics/544001/facebooks-advertising-revenue-worldwide-usa/ / U.S. Facebook advertising revenue 2021. (consulté le 23 septembre 2019)

Site internet n°37 : Youtube/ https://www.youtube.com/results?search_query=anaca3 Recherche Anaca3 sur YouTube. (consulté le 25 septembre 2019)

Site internet n°38 : QueChoisir.org/ https://www.quechoisir.org/enquete-9-sites-sante-le-grand-fatras-n6199/ 9 sites « santé » : Le grand fatras, 2010. (consulté le 2 ocotbre 2019)

Site internet n°39 : Hon.ch/ https://www.hon.ch/HONcode/French/ Le HONcode, code de conduite pour les sites web de santé, 2017. (consulté le 2 octobre 2019)

Site internet n°40 : Laboratoire Lescuyer/ https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-complements-alimentaires/limicol Limicol, 2019. (consulté le 13 novembre 2019)

Site internet n°41 : Laboratoire Lescuyer/ https://www.laboratoire-lescuyer.com/blog/nos-conseils-sante/zoom-sur-la-levure-de-riz-rouge Zoom sur le levure de riz rouge, 2016. (consulté le 13 novembre 2019)

Site internet n°42 : Bourget S/ https://docplayer.fr/77195873-Iii-le-pancreas-et-la-regulation-du-metabolisme-glucidique-et-lipidique.html Le pancréas et la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, 2018. (consulté le 28 décembre 2019)

Site internet n°43 : ANSES / https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires, 2014. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°44 : ANSES / https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0096.pdf Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux « risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la spiruline », 2017. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°45 : ANSES /https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0086.pdf Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risque d'excès d'apport en iode lié à la consommation d'algues dans les denrées alimentaires, 2018. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°46 :ANSM / https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France, 2013. (consulté le 15 décembre 2019).

Site internet n°47 : Auzanneau N., Boucheteil E. / http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/bj18584-les_influenceurs_pour_synadiet_-_rapport_190319.pdf Les Français et les compléments alimentaires, 2019. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°48 : EFSA / http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals, 2006. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°49 : INVS /https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Vaccination_contre_la_grippe_saisonniere_-_Lancement_de_la_campagne_2011-2012.pdf Vaccination contre la grippe saisonnière : lancement de la campagne 2011/2012, 2011. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°50 : Journal Officiel de la République Française / https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341 Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, 2006. (consulté le 15 décembre 2019)

Site internet n°51 : Philibert C., Bres V., Jean-Pastor M.J., Guy C., Lebrun-Vignes B., Robin P., et al./ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716300543?via%3Dihub Red yeast-rice-induced muscular injuries : Analysis of French pharmacovigilance database and literature review, 2016. (consulté le 12 janvier 2020)

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.

LHERONDELLE Emma

Compléments alimentaires à visée amincissante et médias : la levure de riz rouge et les algues brunes

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 129 p.

RESUME

Le marché français des compléments alimentaires représente presque 2 milliards d'euros en 2018, pour des achats réalisés à 52% hors de la pharmacie d'officine. Le domaine de la minceur prend une part importante du marché, avec de très nombreux produits, associés à une médiatisation et une publicité omniprésentes, et irresponsables. En plus des supports publicitaires classiques, de nouveaux moyens de publicité camouflée ont vu le jour grâce aux réseaux sociaux.

Les compléments alimentaires ont une législation floue, malgré une activité thérapeutique les rapprochant pour certains de celle d'un médicament classique.

Nous avons choisi d'étudier la levure de riz rouge, une statine naturelle, et certaines algues brunes (Ascophyllum, Wakamé et Fucus), riches en iode, ainsi que leur place dans les médias. Ces deux compléments alimentaires, utilisés pour leurs propriétés amincissantes, ont fait l'objet d'un avis relatif aux risques liés à leur utilisation, publié par le service de nutrivigilance de l'ANSES.

La levure de riz rouge et les algues brunes sont présentées dans les médias comme des produits naturels donc inoffensifs, sans mention de contre-indications ou précautions d'emploi.

D'après ces constatations, il serait souhaitable de modifier la législation des plantes, algues et champignons utilisables dans les compléments alimentaires, afin de protéger le consommateur.

MOTS CLES : Compléments alimentaires – Médias – Levure de riz rouge – Ascophyllum, Wakamé, Fucus - – Nutrivigilance

---

JURY

Président :	SKIBA	Malika	Maître de conférences des Universités
Membres :	GROULT	Marie-Laure	Maître de conférences des Universités
	DETUNCQ	Cécile	Docteur en Pharmacie, Professeur associé

DATE DE SOUTENANCE : 14 février 2020