



HAL
open science

Le syndrome de l'oeil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, aspect botanique et intérêt nutraceutique

Azza Jaafar

► To cite this version:

Azza Jaafar. Le syndrome de l'oeil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, aspect botanique et intérêt nutraceutique. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329683

HAL Id: dumas-03329683

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329683v1>

Submitted on 31 Aug 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 2021

N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28/06/2021

par

AZZA JAAFAR

Née le 13 Octobre 1994 à Carthage (Tunisie)

**Le syndrome de l'œil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz,
aspect botanique et intérêt nutraceutique.**

Président du jury : Mr *ELOMRI, Abdelhakim, Professeur, UFR santé Rouen*

Membres du jury : Mme *GROULT, Marie-Laure, Maître de conférences, UFR santé Rouen*

Mr *DHIMOLEA, Michel, Docteur en Pharmacie*

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE– Département PHARMACIE

Année 2021

N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28/06/2021

par

AZZA JAAFAR

Née le 13 Octobre 1994 à Carthage (Tunisie)

**Le syndrome de l'œil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz,
aspect botanique et intérêt nutraceutique.**

Président du jury : Mr *ELOMRI, Abdelhakim, Professeur, UFR santé Rouen*

Membres du jury : Mme *GROULT, Marie-Laure, Maître de conférences, UFR santé Rouen*

Mr *DHIMOLEA, Michel, Docteur en Pharmacie*

« 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
2020- 2021
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

DOYEN : Professeur Benoît **VEBER**

ASSESEURS : Professeur Loïc **FAVENNEC**
 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 Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
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	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
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
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
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	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation
Médicale Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
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	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence Mr
Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-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 (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
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	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition Virologie
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Emmanuel BESNIER		
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
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
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
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	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
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

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

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

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 ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	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 CASTANHEIRO MATIAS	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 Chervin HASSEL	Virologie

Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
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

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

<p style="text-align: center;">LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</p>
--

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 ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	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 Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** 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 Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

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 Ro

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES ANNEXES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
GLOSSAIRE	10
INTRODUCTION	13
PARTIE I : SYNDROME DE L'ŒIL SEC	14
1. GENERALITES SUR LA SECHERESSE OCULAIRE	15
2. CAUSES DU SYNDROME DE L'ŒIL SEC	16
3. TRAITEMENTS DE L'ŒIL SEC	17
3.1 Traitements par voie externe	17
3.2. Traitements par voie interne	19
4. PREVENTION DE LA SECHERESSE OCULAIRE	19
4.1 Règles d'hygiène	19
4.2 Compléments alimentaires	19
PARTIE II : ETUDE BOTANIQUE DE L'ESPECE <i>ARISTOTELIA CHILENSIS</i> (MOLINA) STUNTZ	21
1. PLACE DANS LA SYSTEMATIQUE VEGETALE	22
2. FAMILLE DES ELAEOCARPACEAE	23
3. GENRE <i>ARISTOTELIA</i>	24
4. ESPECE <i>ARISTOTELIA CHILENSIS</i>	26
4.1 Nomenclature	26
4.2. Distribution géographique	27
4.3. Habitat et cultures	27
4.4. Appareil végétatif	28
4.4.1. Habitus	28
4.4.2. Feuilles	29
4.5. Appareil reproducteur	30
4.5.1. Inflorescences	30
4.5.2. Fleurs	31
4.5.3. Fruits et graines	34
5. ENJEUX DE PRODUCTION DE L'ESPECE <i>ARISTOTELIA CHILENSIS</i>	38
PARTIE III : ETUDE CHIMIQUE DE L'ESPECE <i>ARISTOTELIA CHILENSIS</i> (MOLINA) STUNTZ	40
1. COMPOSITION CHIMIQUE DES FEUILLES	41
2. COMPOSITION CHIMIQUE DU FRUIT	42
2.1. Acides phénols	42
2.1.1. Dérivés de l'acide benzoïque	43
2.1.2. Dérivés de l'acide cinnamique	43
2.2. Flavonoïdes	44
2.2.1. Anthocyanes	44
• Anthocyanosides de type delphinidol	47
• Anthocyanosides de type cyanidol	48
• Anthocyanosides de type malvidol	48
• Anthocyanosides de type pétunidol	49
2.2.2. Flavonols	49
• Quercétines	49
• Myricétines	51
2.2.3. Tanins	51
3. EXTRACTION, SEPARATION ET DOSAGE DES POLYPHENOLS DANS LE MAQUI	53
3.1. Extraction	53
3.2. Séparation des polyphénols	54
3.3. Dosage des polyphénols	55

PARTIE IV : PROPRIÉTÉS DU FRUIT D'ARISTOTELIA CHILENSIS : LE MAQUI	67
1. HISTORIQUE DES USAGES DU MAQUI	68
1.1. Usage alimentaire	68
1.2. Usage en médecine traditionnelle	68
1.3. Usage industriel.....	68
2. PROPRIETES DU MAQUI.....	69
2.1. Activité antioxydante	69
2.2. Activité sur le diabète de type II	74
2.3. Activité cardioprotectrice.....	75
2.4. Activité neuroprotectrice	75
2.5. Activités anti-inflammatoire et analgésique	76
3. AUTRES PROPRIETES.....	77
4. ÉTUDE PHARMACOCINETIQUE	78
PARTIE V : INTERÊT NUTRACEUTIQUE DU MAQUI	84
1. RAPPELS DE QUELQUES DEFINITIONS.....	86
2. APPLICATION AU MAQUI	88
2.1. Maqui en tant que nouvel aliment.....	88
2.2. Maqui en tant qu'aliment traditionnel	89
2.3. Maqui et compléments alimentaires	89
2.3.1. Législation des allégations de santé.....	89
2.3.2. Allégation santé oculaire.....	90
2.3.3. Conditions de commercialisation d'un complément alimentaire (CA).....	91
3. PRINCIPAUX COMPLEMENTS ALIMENTAIRES COMMERCIALISES A BASE DE MAQUI.....	92
4. MAQUI ET SECHERESSE Oculaire : ETUDES EXPERIMENTALES	94
4.1. Expérimentations <i>in vitro</i> et chez l'animal.....	94
4.1.1. Études <i>in vitro</i> de Nakamura et collaborateurs (2014).....	94
4.1.2. Études chez l'animal de Nakamura et collaborateurs (2014)	97
4.2. Expérimentations chez l'homme.....	100
4.2.1. Étude pilote de Hitoe et collaborateurs (2014)	100
4.2.2. Étude clinique de Yamashita et collaborateurs (2019)	101
5. TRAVAUX PERSONNELS : ETUDE DU LACRYMAQ®	101
5.1. Composition et intérêts du Lacrymaq®	101
5.2. Études d'Eurosafe.....	103
5.3. Travaux personnels	105
5.3.1. Matériels et méthodes	105
5.3.2. Résultats	106
5.3.3. Conclusion	111
CONCLUSION.....	112
BIBLIOGRAPHIE	141
SITOGRAFIE.....	145

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: PLACE SYSTEMATIQUE D’ <i>A. CHILENSIS</i> (CHASE <i>ET AL.</i> , 2016 ; SITE INTERNET N°12).....	22
TABLEAU 2: PARAMETRES DE QUALITE DES FRUITS DE MAQUI A DIFFERENTS STADES DE MATURATION RECOLTES DE 2010 A 2012 D’APRES GONZALEZ <i>ET AL.</i> , 2015.....	38
TABLEAU 3: PRINCIPAUX ANTHOCYANIDOLS.....	46
TABLEAU 4: ANTHOCYANOSIDES CONTENUS DANS LE MAQUI D’APRES SCHMEDA-HIRSCHMANN <i>ET AL.</i> , 2019.....	47
TABLEAU 5: IDENTITE DES ANTHOCYANOSIDES RETROUVES DANS LE MAQUI.....	57
TABLEAU 6: TENEUR EN ANTHOCYANOSIDES (EXPRIMES EN EQUIVALENTS DE D3G) EXPRIMES EN MG/100G DE MAQUI FRAIS D’APRES ESCRIBANO-BAILON <i>ET AL.</i> , 2006.....	57
TABLEAU 7 : TENEUR EN ANTHOCYANOSIDES (EXPRIMES EN EQUIVALENTS DE D3G) EXPRIMES EN MG/100G DE MAQUI SEC D’APRES ESCRIBANO-BAILON <i>ET AL.</i> , 2006.....	59
TABLEAU 8: VALEURS DES CONCENTRATIONS (EXPRIMEES EN EQUIVALENT C3G) DES DIFFERENTS ANTHOCYANOSIDES IDENTIFIES DANS L’EXTRAIT SEC DE MAQUI D’APRES ANKLAM EXTRAKT GMBH, 2016.....	60
TABLEAU 9 : TABLEAU COMPARATIF DES CONCENTRATIONS EN ANTHOCYANOSIDES, D’APRES ESCRIBANO-BAILON <i>ET AL.</i> , 2006 ET ANKLAM EXTRAKT GMBH, 2016.....	62
TABLEAU 10: CAPACITE ANTIOXYDANTE (AC), ANTHOCYANOSIDES TOTAUX (TA), ET PHENOLS TOTAUX (TP) DE DIFFERENTS FRUITS D’ESPECES SAUVAGES ET CULTIVEES A LA ARAUCANIA ET LOS RIOS AU CHILI D’APRES GUERRERO <i>ET AL.</i> , 2010.....	70
TABLEAU 11: TABLEAU RESUMANT LE PROFIL PHARMACOCINETIQUE DES QUATRE MOLECULES ETUDIEES.....	80
TABLEAU 12: LISTE DES INGREDIENTS POSSEDANT UNE ALLEGATION SANTE OCULAIRE EN EUROPE D’APRES L’EFSA.....	90
TABLEAU 13: LISTE DES CA CONTENANT DE L’EXTRAIT DE MAQUI EN FRANCE ET A L’INTERNATIONAL.....	92
TABLEAU 14: ÉVOLUTION DU SCORE OSDI.....	103
TABLEAU 15: SOUS-SCORES MOYENS DU TEST OSDI.....	104
TABLEAU 16: ÉVOLUTION DU SCORE DEQ5.....	106
TABLEAU 17: ÉVOLUTION DES SOUS-SCORES DEQ5 MOYENS ENTRE J0 ET J28.....	108
TABLEAU 18: EFFICACITE PERÇUE A J28.....	110
TABLEAU 19: SATISFACTION EXPRIMEE A J28.....	110
TABLEAU 20: TABLEAU COMPARATIF DES RESULTATS EUROSAFE /TRAVAUX PERSONNELS APRES 28 JOURS DE TRAITEMENT PAR LACRYMAQ®.....	111

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRUCTURE DU FILM LACRYMAL D'APRES DUPREZ, 2017.	15
FIGURE 2 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE MONDIALE DES ELAEOCARPACEAE (SITE INTERNET N°23).	23
FIGURE 3 : DESCRIPTION DU GENRE <i>ARISTOTELIA</i> (SITE INTERNET N°18).	25
FIGURE 4 : LIEUX DE CULTURES D' <i>A. CHILENSIS</i> (DOCUMENT PERSONNEL).....	27
FIGURE 5 : <i>A. CHILENSIS</i> « <i>VARIEGATA</i> », FEUILLES ET FRUITS (SITE INTERNET N°20).	28
FIGURE 6 : <i>A. CHILENSIS</i> (SITE INTERNET N°16).	29
FIGURE 7 : <i>A. CHILENSIS</i> - FEUILLES ET BOUTONS FLORAUX (SITE INTERNET N°4).	30
FIGURE 8 : <i>A. CHILENSIS</i> : A - HABITUS B – FEUILLES FACE SUPERIEURE C – FEUILLES FACE INFERIEURE D'APRES TURCHETTI & PAZ, 2019.	30
FIGURE 9 : <i>A. CHILENSIS</i> - INFLORESCENCES (SITE INTERNET N°4).....	31
FIGURE 10 : <i>A. CHILENSIS</i> – FLEURS (SITE INTERNET N°4).	31
FIGURE 11 : <i>A. CHILENSIS</i> - PLANCHE BOTANIQUE D'APRES MUÑOZ PIZARRO, 1959.	32
FIGURE 12 : MODELES DE CHEVAUUREMENTS DES PETALES CHEZ QUELQUES ESPECES DU GENRE <i>ARISTOTELIA</i> D'APRES COODE, 1985.	32
FIGURE 13 : <i>A. CHILENSIS</i> – PIECES FLORALES D'APRES COODE, 1985.....	33
FIGURE 14 : <i>A. CHILENSIS</i> - FRUIT ET GRAINES D'APRES COODE, 1985.....	34
FIGURE 15 : <i>A. CHILENSIS</i> – FRUIT (MAQUI) (ANKLAM EXTRAKT GMBH).	35
FIGURE 16 : RECOLTE DES BAIES DE MAQUI PAR LES MAPUCHES (SITE INTERNET N°16).	36
FIGURE 17 : RENDEMENT ET REPARTITION DES STADES DE MATURATION DES FRUITS D'APRES GONZALEZ <i>ET AL.</i> , 2015.	37
FIGURE 18 : ALCALOÏDES PRESENTS DANS LES FEUILLES D' <i>A. CHILENSIS</i> D'APRES TURCHETTI & PAZ, 2019.	41
FIGURE 19 : STRUCTURE CHIMIQUE DE BASE DE TYPE ANTHOCYANIDOL.....	45
FIGURE 20 : STRUCTURE CHIMIQUE DE BASE DE TYPE ANTHOCYANOSIDE.	46
FIGURE 21 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA D3S5G D'APRES TURCHETTI & PAZ, 2019.....	48
FIGURE 22 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA MALVIDINE-3,7-O-DIGLUCOSIDE.	49
FIGURE 23 : STRUCTURE CHIMIQUE DU RUTOSIDE (DOCUMENT PERSONNEL)	50
FIGURE 24 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CATECHINE ET DE L'ÉPICATECHINE.....	52
FIGURE 25 : ÉTAPES D'EXTRACTION ET CONCENTRATION EN ANTHOCYANOSIDES DU MAQUI D'APRES ANKLAM EXTRAKT GMBH 55	55
FIGURE 26 : CHROMATOGRAMME DES ANTHOCYANOSIDES DE MAQUI (HPLC/ UV- VISIBLE – 520 NM) D'APRES ESCRIBANO-BAILON <i>ET AL.</i> , 2006.	56
FIGURE 27 : CONCENTRATIONS EN POURCENTAGE DES ANTHOCYANOSIDES DANS LE MAQUI (GRAPHIQUE PERSONNEL).	58
FIGURE 28 : CHROMATOGRAMME DES ANTHOCYANOSIDES DE MAQUI (HPLC/ UV-VISIBLE - 520 NM) D'APRES ANKLAM EXTRAKT GMBH, 2016 60	60
FIGURE 29 : CONCENTRATIONS DES ANTHOCYANOSIDES DANS L'EXTRAIT DE MAQUI (GRAPHIQUE PERSONNEL)..... 61	61
FIGURE 30 : CONCENTRATION EN POLYPHENOLS TOTAUX DANS LE MAQUI A DIFFERENTS STADES DE MATURATION (VERT, ROUGE CLAIRE, ROUGE FONCE, NOIR BRILLANT ET OPAQUE NOIR OU SUR-MATURITE (EN 2011 UNIQUEMENT) D'APRES GONZALEZ <i>ET AL.</i> , 2015.	65
FIGURE 31 : CONCENTRATION EN POLYPHENOLS DANS LES GRAINES ET LA PULPE DU FRUIT A DIFFERENTS STADES DE MATURATION D'APRES GONZALEZ <i>ET AL.</i> , 2015.	66
FIGURE 32 : CORRELATION ENTRE LES COMPOSES PHENOLIQUES TOTAUX ET LES VALEURS TRAP DE DIFFERENTS FRUITS D'APRES MIRANDA-ROTTMANN <i>ET AL.</i> , 2002.	72
FIGURE 33 : CLASSEMENT DES FRUITS EN FONCTION DE LEURS VALEURS ORAC D'APRES SPEISKY <i>ET AL.</i> , 2012.	73
FIGURE 34 : ROLE DU MAQUI DANS L'INHIBITION DU CYCLE D'ACTIVATION DES MAP KINASES INTRACELLULAIRES (SCHEMA PERSONNEL).	74
FIGURE 35 : PROFILS PHARMACOCINETIQUES DE LA D3G ET C3S D'APRES SCHÖN <i>ET AL.</i> , 2018.	81
FIGURE 36 : PROFIL PHARMACOCINETIQUE DE L'AG ET L'APC D'APRES SCHÖN <i>ET AL.</i> , 2018.	82
FIGURE 37 : EFFETS DES ANTHOCYANOSIDES SUR LA FORMATION DE ROS DANS LA GLANDE LACRYMALE D'APRES NAKAMURA <i>ET AL.</i> , 2014.....	95
FIGURE 38 : TAUX D'INCORPORATION DES ANTHOCYANOSIDES DANS LA GLANDE LACRYMALE D'APRES NAKAMURA <i>ET AL.</i> , 2014.	96
FIGURE 39 : COMPARAISON ENTRE L'ÉTAT DE LA CORNEE D'UN RAT TEMOIN ET DE LA CORNEE D'UN RAT TRAITÉ PAR MBE APRES 10 JOURS D'APRES NAKAMURA <i>ET AL.</i> , 2014.....	97
FIGURE 40 : ÉVALUATION DE LA SECRETION LACRYMALE A L'AIDE DU TEST DE SCHIRMER APRES 3JOURS DE VENTILATION CHEZ 4 GROUPES DE RATS D'APRES NAKAMURA <i>ET AL.</i> , 2014.	99
FIGURE 41 : EVALUATION DE LA SECRETION LACRYMALE A L'AIDE DU TEST DE SCHIRMER APRES 4 ET 8 SEMAINES DE TRAITEMENT CHEZ 13 PATIENTS D'APRES HITOE <i>ET AL.</i> , 2014.....	100
FIGURE 42 : ÉVALUATION DE LA SECRETION LACRYMALE A L'AIDE DU TEST DE SCHIRMER APRES 4 SEMAINES DE TRAITEMENT CHEZ 74 PATIENTS D'APRES YAMASHITA <i>ET AL.</i> , 2019.	101

FIGURE 43: ÉVOLUTION DU SCORE DEQ5	107
FIGURE 44: ÉVOLUTION DES SOUS-SCORES DU QUESTIONNAIRE DEQ5	108

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE N°1 : CA ayant une allégation santé oculaire sur le marché Français (Source personnelle).

ANNEXE N°2 : Liste des espèces appartenant à la famille des Elaeocarpaceae (Site internet n°23).

ANNEXE N°3 : Méthodes d'évaluation de la capacité antioxydante du Maqui (Turchetti & Paz, 2019).

ANNEXE N°4 : Les axes d'amélioration du nouveau règlement (Site internet n°9).

ANNEXE N°5 : Attestation d'aliment nouveau traditionnel pour le Maqui (Anklam Extrakt GmbH).

ANNEXE N°6 : Attestation HALAL pour le Maqui (Anklam Extrakt GmbH).

ANNEXE N°7 : Attestation Kasher pour le Maqui (Anklam Extrakt GmbH).

ANNEXE N°8 : Attestation de déclaration d'un CA (LSJ Pharma).

ANNEXE N°9 : Attestation de déclaration de conformité pour *A. chilensis* et de l'extrait MaquiBright® (Anklam Extrakt GmbH).

ANNEXE N°10 : Évolution du marché mondial des nutraceutiques en santé oculaire (Sites internet n°21 et n°24).

ANNEXE N°11 : Schéma d'action du Lacrymaq® (Anklam Extrakt GmbH).

ANNEXE N°12 : OSDI : Questionnaire utilisé par Eurosafe (Eurosafe).

ANNEXE N°13 : DEQ5 : Questionnaire utilisé lors de nos travaux personnels (Eurosafe).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A β : Peptide amyloïde bêta

AC : Antioxydant capacity (capacité antioxydante).

ALA : Alpha linolenic acid (acide alpha linoléique).

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

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

APC : Acide protocatéchique.

AUC : Area under the curve (aire sous la courbe).

BHE : Barrière hématoencéphalique.

CA : Complément alimentaire.

CE : Commission européenne.

C-Fos : Protéine nucléaire de réponse précoce, probablement proto-oncogène.

C3G: Cyanidine-3-O-glucoside.

C3G4G: Cyanidine-3,4-O-diglucoside.

COX-2: Cyclooxygénase-2.

C3S: Cyanidine-3-O-sambubioside.

DCF: 2',7'-dichlorofluoresceine.

DCFH-DA: Dichlorodihydrofluorescéine

DEQ5 (test) : Five item dry eye questionnaire (questionnaire sur la sécheresse oculaire en cinq items).

D3G: Delphinidine-3-O-glucoside.

D3G5G: Delphinidine-3,5-O-diglucoside.

DGCCRF : Direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes.

DHA : Docosahexaenoic acid (acide docosahexaénoïque).

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

DPA : Docosapentaenoic acid (Acide docosapentaénoïque).

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle.

D3R: Delphinidine-3-O-rutinoside.

D3S: Delphinidine-3-O-sambubioside.

D3S5G: Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside.

DW: Dry weight (poids sec).

EFSA : European food safety authority (Autorité européenne de sécurité des aliments).

EPA: Eicosapentaenoic acid (acide eicosapentaénoïque).

FRAP : Ferric reducing antioxydant power (capacité antioxydante réductrice ferrique).

GAE : Gallic acid equivalent (équivalent en acide gallique).

HPLC-PAD-MS : High performance liquid chromatography photo diode array mass spectrometry (chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un détecteur ampérométrique pulsé couplé à un spectromètre de masse).

HPTLC : High performance thin layer chromatography (chromatographie sur couche mince hautement performante).

IL : Interleukine.

IFN- γ : Interféron gamma.

IMC : Indice de masse corporelle.

iNOS : Nitric oxide synthase, inductible (oxyde nitrique synthase inductible).

LDL : Low density lipoprotein (lipoprotéine de basse densité).

LPS : Lipopolysaccharide.

MAP Kinases : Mitogen activated protein Kinases (protéines kinases activées par des agents mitogènes).

MBE : Total dry extract of Maqui berries (extrait sec total de baies de Maqui).

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein 1 (cytokine de type chimiokine).

MMP : Métallo-protéases matricielles.

Nf-KB : Nuclear factor Kappa-B (facteur nucléaire Kappa-B).

NFAT : Nuclear factor of activated T-cells (facteur nucléaire des lymphocytes T activés).

OSDI (test) : Ocular surface disease index (test utilisé pour évaluer la sécheresse oculaire).

PGE2 : Prostaglandine E2.

PVP : Polyvinylpyrrolidone.

RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire Kappa-B).

RAW 264,7 : Lignée de cellules macrophages.

ROS : Reactive oxygen species (=ERO : Espèces réactives de l'oxygène).

TA : Total anthocyanosides (anthocyanosides totaux).

TE : Trolox equivalent (équivalent trolox : mesure de la capacité antioxydante d'une substance).

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale alpha).

TP : Total polyphenols (polyphénols totaux).

TRAP : Total radical trapping antioxidant parameter (méthode permettant d'évaluer le pouvoir antioxydant d'une substance).

UE : Union européenne.

VCAM : Vascular cell adhesion molecule (molécule d'adhérence aux cellules vasculaires).

GLOSSAIRE

(Gatin, 1975 ; Boullard, 1993 et 1997)

- **Anatrope** : Chez les végétaux, se dit d'un ovule entièrement renversé.
- **Angiosperme** : Important groupe de plantes à fleurs, dont le ou les ovules se trouvant dans une cavité close (ovaire), se transformeront en graine(s) entourée(s) par un péricarpe (fruit).
- **Anthère** : Partie terminale fertile de l'étamine, composée le plus souvent de deux loges et de quatre sacs polliniques.
- **Apex** : Extrémité ou sommet.
- **Bisérié** : Disposé sur deux rangs.
- **Caduc** : Se dit du feuillage (ou feuilles) d'un végétal tombant en cours d'année. Terme utilisé parfois pour désigner certaines pièces florales se détachant rapidement (calice caduc)
- **Calice** : Ensemble des pièces les plus externes du périanthe (Ensemble des pièces protectrices de la fleur (sépalés et pétales), les sépalés).
- **Caroncule** : Petite excroissance charnue appelée aussi strophiole.
- **Crénelé** : Limbe foliaire dont les bords sont garnis de dents larges et obtuses.
- **Cyme** : Inflorescence à croissance définie de type sympodial.
- **Déhiscence** : Processus d'ouverture par fission de toute structure initialement close.
- **Dialystémone** : Androcée possédant des étamines libres.
- **Dicotylédone** : Angiosperme dont l'embryon possède deux cotylédons (Première feuille généralement simple, se développant à partir de l'embryon).
- **Disséquée (feuille)** : Feuille étroite dont les bords sont découpés en étroites lanières inégales.
- **Elliptique** : Qualifie un organe en forme d'ellipse - se dit d'une feuille élargie dans sa partie centrale et dont les deux extrémités sont effilées.
- **Glabre** : Se dit d'un organe dépourvu de poils.
- **Imbriquée** : Qualifie une préfloraison au niveau de laquelle, une seule pièce est recouvrante, les autres étant emboîtées les unes dans les autres.
- **Indigène** : Existant naturellement dans un pays.
- **Lacinié** : Se dit d'un organe finement divisé en lanières.

- **Méristème** : Se dit d'un androcée dont les étamines sont nombreuses et disposées selon des verticilles.
- **Oblong** : Se dit d'un organe nettement plus long que large, à bords parallèles sur une grande partie de la longueur et arrondi aux deux extrémités.
- **Obové** : Désigne un organe de forme ovale mais élargi à l'apex (pointe située à la base).
- **Panicule** : Type d'inflorescence indéfinie, correspondant à une grappe composée, avec deux ou plusieurs fleurs sur chaque pédicelle. Les pédicelles de la partie inférieure de l'inflorescence sont plus longs que ceux du sommet, ce qui donne à l'ensemble une forme conique.
- **Pédicelle** : Axes portant la fleur dans les inflorescences.
- **Pennée** : Se dit d'une feuille dont les nervures secondaires sont disposées de chaque côté de la nervure principale comme les barbes d'une plume.
- **Périgyne** : Se dit d'une fleur dont les éléments entourent l'ovaire dans sa partie inférieure et médiane.
- **Pétiole** : Partie inférieure de la feuille, généralement à symétrie bilatérale, réunissant le limbe à la tige.
- **Pistil** : Organe femelle de la fleur, constitué d'un ou plusieurs carpelles.
- **Pistillode** : Pistil dégénéré et stérile.
- **Pubérulent** : Qualifie un organe couvert de poils fins, mous et peu serrés.
- **Quinquepartite** : Découpé en cinq parties libres entre elles à partir de la nervure médiane.
- **Sarcotesta** : Couche tégumentaire d'un ovule à maturité.
- **Sépale** : Feuille modifiée stérile à la base du réceptacle floral formant l'enveloppe externe du périanthe. L'ensemble des sépales forme le calice.
- **Staminode** : Étamine stérile ou avortée, souvent rudimentaire, ne produisant pas de pollen. Les staminodes souvent discrets, peuvent dans certains cas, dépasser la corolle (ensemble des pétales de la fleur).
- **Stipule** : Appendice membraneux ou foliacé qui, dans diverses plantes, se trouve à la base du pétiole ou de la feuille.
- **Thyrse** : Inflorescence composée correspondant à une grappe de cymes.
- **Tomenteux** : Couvert de poils longs, blancs et mous.

■ **Valvaire** : Qualifie une préfloraison ou une estivation dans laquelle les pétales ou les sépales ne se recouvrent pas. Ils ne se touchent que par leur marge.

INTRODUCTION

Les pathologies d'ordre métabolique, comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, ou encore l'ostéoporose, sont en croissance dans nos sociétés occidentales actuelles.

L'âge impacte fortement ces tendances pathologiques, et favorise l'apparition de symptômes collatéraux, dysfonctions physiologiques bénignes mais souvent invalidantes, comme la sécheresse des muqueuses et de l'œil. Dans ce contexte, les compléments alimentaires (CA) à base de plantes apparaissent comme une stratégie efficace et facile d'accès, dans la prévention de nombreuses maladies, méritant ainsi pleinement le titre « d'aliments fonctionnels ». Leurs effets sont décrits comme allant de l'amélioration du bien-être général à la réduction du risque de maladies.

L'homme a toujours eu recours aux plantes pour se nourrir et se soigner. Les vertus préventives et curatives des plantes sont liées à leurs teneurs en métabolites secondaires actifs. Les plantes viennent en complément d'une alimentation souvent carencée dans nos civilisations industrielles. Là réside tout l'intérêt des CA à base de plantes, seuls ou combinés, qui permettront un apport global suffisant en nutriments.

Nous proposons dans la première partie de ce travail de faire un rappel sur l'œil et les circonstances d'installation de la sécheresse oculaire. Nous citerons les modalités de traitement disponibles pour pallier à ce phénomène, en soulignant l'intérêt des CA dans la prévention de ce syndrome.

Nous présenterons dans la suite de cette recherche, *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, une espèce à la fois alimentaire et médicinale. Après une étude botanique de la plante, nous nous intéresserons aux différentes étapes de la redécouverte de sa culture ancestrale, ainsi qu'à la composition chimique de son fruit, le Maqui. Dans l'avant dernière partie de ce travail, nous présenterons les principales propriétés pharmacologiques des composés bioactifs contenus dans ce fruit. La dernière partie sera consacrée à l'intérêt nutraceutique du Maqui, plus particulièrement sur la sécheresse oculaire avec une étude personnelle réalisée sur le CA Lacrymaq® fabriqué à base d'extrait de Maqui.

PARTIE I :
SYNDROME DE L'ŒIL SEC

1. Généralités sur la sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire se définit par une dégradation de la quantité et/ou la qualité des larmes d'un individu entraînant une atteinte du film lacrymal, soit par une production insuffisante de larmes, soit par un excès d'évaporation de celles-ci. Ce phénomène très courant peut se manifester par une sensation de brûlure, de sable ou de corps étranger dans les yeux, par des picotements, démangeaisons, paupières collées le matin, une photophobie ou encore par une sensibilité à la fumée (Doan, 2009).

Le film lacrymal est constitué de trois couches (cf. fig. 1). La première, appelée couche graisseuse, est la plus externe. Elle a pour rôle d'empêcher l'évaporation trop rapide des larmes. Elle a un aspect huileux et est produite par les glandes situées au bord des paupières, appelées glandes de Meibomius.

La couche intermédiaire, ou couche aqueuse, est le composant essentiel du film lacrymal, et est constituée d'eau produite par les glandes lacrymales. La couche la plus interne, ou couche muqueuse, ou encore couche mucinique, assure la protection et la lubrification de la cornée. Elle est produite par les cellules conjonctivales (Doan, 2009 ; Duprez, 2017).

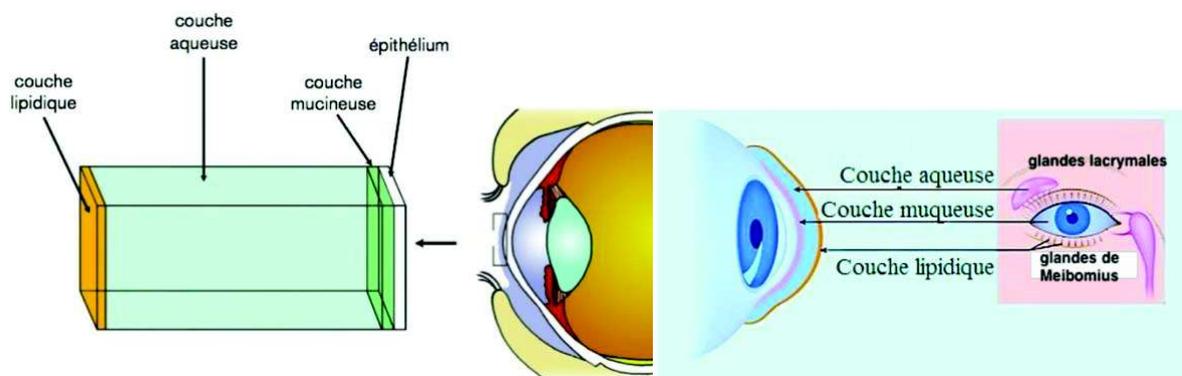


Figure 1 : Structure du film lacrymal d'après Duprez, 2017.

Aujourd'hui, près d'un tiers de la population adulte est concerné par ce phénomène de sécheresse oculaire, en lien, bien souvent, avec le phénomène de vieillissement. En effet, le problème de l'œil sec est présent chez presque un patient sur deux à partir de l'âge de 60 ans.

Avoir les yeux secs provoque une fatigue et un inconfort visuels et peut, dans certains cas, entraîner des irritations de la cornée favorisant la survenue d'infections oculaires.

2. Causes du syndrome de l'œil sec

- La sécheresse des yeux peut être due à plusieurs facteurs, le premier étant l'âge. Ce phénomène concerne 33% des patients avant 30 ans et 72% des patients après 60 ans. Parmi ces 72% de patients, 15% sont atteints de sécheresse oculaire chronique (Site internet n°1). Selon le docteur Serge Doan, ce syndrome s'explique en premier lieu par le dysfonctionnement des glandes de Meibomius avec une hyper-évaporation lacrymale dans 58% des cas, qui peut être aussi associé dans 31% des cas à un déficit aqueux avec hypo-production lacrymale. Ce déficit est plus marqué chez les femmes et aggravé par les modifications hormonales liées à la ménopause chez la femme et à l'andropause chez l'homme (Beylerian, 2017).
- L'environnement, ainsi que certains comportements participent au développement de ce syndrome. Les facteurs environnementaux peuvent être divisés en deux groupes :
 - Facteurs intrinsèques : âge, sexe, hormones, lentilles de contact, chirurgie réfractive (laser ou lasik), traitements, cosmétiques et clignement.
 - Facteurs extrinsèques : température et taux d'humidité, climatisation, polluants, alimentation, lumière et écrans. Les clignements abortifs sont diminués lors du travail sur écran, entraînant une réduction de la concentration de mucines dans les larmes à partir de 7 heures d'exposition par jour.
- Les effets indésirables de certains types de médicaments ou de substances toxiques peuvent déstabiliser le film lacrymal en réduisant la synthèse des larmes ou en modifiant leur composition. Il s'agit par exemple des antidépresseurs, des antalgiques, des somnifères, des antihistaminiques, des anti-acnéiques (Isotrétinoïne), des anti-diarrhéiques, des traitements hormonaux (contraception hormonale...), des anti-arythmiques...etc.
- Il existe également des maladies avec atteinte collatérale inflammatoire des paupières (blépharite) comme la rosacée, la dermite séborrhéique, les conjonctivites, le psoriasis ou les allergies oculaires chroniques qui peuvent favoriser les yeux secs.
- Dans certains cas, une alimentation déséquilibrée entraînant une carence vitaminique ou minérale peut être la cause d'une sécheresse oculaire.

- Même si cela reste rare, certaines maladies auto-immunes peuvent également retentir sur la sécrétion des larmes, comme le syndrome de Goujerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le lupus (Beylerian, 2017).

3. Traitements de l'œil sec

Lorsque le diagnostic de syndrome sec oculaire sévère est posé, le traitement est à adapter en fonction de l'état des yeux, des autres traitements en cours et enfin en fonction des capacités d'adhésion du patient à son traitement. La stratégie thérapeutique du syndrome oculaire sec impose la prise en charge de l'instabilité lacrymale, de l'inflammation oculaire, de l'hyperosmolarité lacrymale et du dysfonctionnement meibomien.

3.1 Traitements par voie externe

- *Larmes artificielles*

Le traitement initial le plus simple et le plus rapide pour soulager une sécheresse oculaire, est le recours aux collyres de larmes artificielles qui permettent la restitution de l'état homéostatique du film lacrymal. Cette approche procure habituellement un soulagement pour les cas légers de gêne oculaire par l'effet de la normalisation de l'osmolarité lacrymale et la dilution des facteurs inflammatoires. Un médecin ou un optométriste pourra recommander le type de gouttes approprié, selon le cas, car toutes les spécialités thérapeutiques ne sont pas identiques. Le sérum physiologique par exemple, possède une action lubrifiante quasi nulle, car le film lacrymal renferme aussi des lipides, qui ont un rôle de lubrification. Il est donc conseillé d'avoir recours aux gels lubrifiants ayant une texture plus épaisse que celles des collyres, garantissant une durée d'action plus longue et plus adaptée.

- *Collyres antibiotiques*

Il est aussi important de traiter les mécanismes associés à la sécheresse oculaire. En dernier recours, l'utilisation d'un collyre antibiotique (par exemple Azithromycine®) peut être envisagé pour traiter le dysfonctionnement meibomien. En effet, ce dernier est susceptible d'améliorer la sécheresse oculaire, non pas par un effet antibiotique, mais plutôt par un effet anti-enzymatique permettant d'améliorer la qualité des sécrétions.

Méthodes complémentaires ou alternatives

○ *Méthodes manuelles*

- Selon les cas, un médecin peut envisager une rééducation du clignement des yeux qui est une technique simple, et qui s'avère parfois très utile dans le contexte d'une sécheresse oculaire chronique.
- Une technique récente vise à restaurer la production du film lipidique par les glandes de Meibomius. Il suffit de réchauffer les paupières avec des compresses chaudes, puis de les masser quotidiennement, afin de les stimuler. Il existe des appareils de thérapie mécanique (Lipiflow® et Lipiview®) utilisés par les ophtalmologistes qui permettent de chauffer l'intérieur des paupières (chaleur contrôlée à 42.5°C) et de les masser simultanément, tout en protégeant la surface de l'œil. Le délai d'efficacité de ce traitement est d'environ 9 mois et il est encore onéreux dans le sens où la sécurité sociale ne propose aucun remboursement. Cependant, certaines mutuelles le prennent en charge sous réserve de l'acceptation d'une demande spécifique (Beylerian, 2017).
- L'ophtalmologiste peut avoir recours à des méthodes manuelles utilisant des sondes de débouchage à usage unique (sondes de Maskin®) afin de dégager les glandes de Meibomius ou en installant des bouchons lacrymaux microscopiques en silicone dans les orifices d'évacuation des larmes afin de réduire leur débit et augmenter leur temps de contact avec la surface des yeux. Il est parfois utile d'envisager la cautérisation des orifices d'évacuation des larmes dans le même but.

○ *Lunettes ou lentilles spéciales*

L'ophtalmologiste peut aussi recommander l'utilisation de lunettes chauffantes à chambre humide (Blephasteam®) ou encore prescrire des lentilles sclérales. Ces lentilles sont faites d'un matériau qui laisse passer l'oxygène vers la cornée. Elles ont la particularité d'avoir un grand diamètre, leur permettant de passer en pont au-dessus de la cornée sans la toucher et prennent appui sur la partie blanche de l'œil appelée sclère, le but étant de maintenir la cornée humide en permanence.

3.2. Traitements par voie interne

Certains antibiotiques par voie orale peuvent être utilisés afin d'améliorer la sécheresse oculaire. L'azithromycine®, la doxycycline®, la minocycline®, la lymécycline®, l'érythromycine® et le métronidazole® peuvent être cités.

Dans certains cas plus ou moins sévères, des médicaments à effet anti-inflammatoire, comme les corticoïdes ou encore la ciclosporine, peuvent avoir un effet intéressant sur ce type de pathologie (Beylerian, 2017).

4. Prévention de la sécheresse oculaire

4.1 Règles d'hygiène

Il est possible de prévenir le syndrome de l'œil sec en adoptant de bonnes habitudes au quotidien, comme éviter de recevoir de l'air directement dans les yeux, utiliser un humidificateur, abaisser le chauffage, porter des lunettes de soleil, réduire le nombre d'heures où l'on porte des verres ou des lentilles de contact, éviter de fumer, s'éloigner des atmosphères polluées, réduire le temps d'exposition aux écrans, faire attention aux médicaments susceptibles d'entraîner une sécheresse des muqueuses et enfin mettre des lunettes protectrices à la piscine, le chlore étant irritant pour les yeux. Il est donc nécessaire d'adopter un mode de vie sain associé à une alimentation complète, équilibrée et une activité physique régulière.

4.2 Compléments alimentaires

Nombreuses sont les causes qui peuvent amener au vieillissement prématuré des yeux. Pour y remédier, il est possible de consommer des CA. Ceux-ci ont la particularité de contenir un ensemble de composés organiques visant à améliorer le confort de vie des patients, notamment ceux qui souffrent d'une sécheresse oculaire.

Il existe plusieurs constituants favorables à la vision, parmi lesquels on retrouve la vitamine A, l'acide ascorbique ou vitamine C, la vitamine E, le zinc, le cuivre, le magnésium, le sélénium, et des acides aminés comme la tyrosine, la cystéine, ainsi que des caroténoïdes et du glutathion, ou encore des acides gras insaturés en oméga 3.

En effet, pour optimiser les fonctions oculaires, un apport en vitamine A s'avère essentiel. Elle est bénéfique pour les muqueuses de l'œil et son absorption est favorisée par le zinc. La vitamine A participe au développement des cellules à mucus et favorise l'expression des mucines à la base du glycocalyx

(couche de la muqueuse profonde à base de mucine) qui sont impliquées dans la stabilité du film lacrymal. Ainsi, la vitamine A permet le soulagement et la cicatrisation des irritations de la cornée.

Les vitamines C et E permettent d'anticiper les risques de cataracte et de certaines maladies liées à l'âge.

Les acides gras insaturés en oméga-3 réduisent le phénomène de dégénérescence maculaire, alors que les aliments contenant des caroténoïdes à l'instar de la lutéine et de la zéaxanthine, assurent la protection du cristallin et de la rétine.

Les CA peuvent se prendre en prévention, par cures discontinues de préférence, ou à vie. Nous citerons à titre d'exemple quelques CA délivrés sur le marché français : Arkolutéine®, Dioptec®, Nutrof®, Preservision®, Visiobiane®, Visiocare® et l'huile d'argousier omega-7 (cf. annexe n°1).

Aristotelia chilensis (Molina) Stuntz pourrait se positionner comme une plante intéressante dans la sécheresse oculaire. Nous en faisons une présentation botanique dans la partie suivante.

PARTIE II :

ETUDE BOTANIQUE DE L'ESPECE *ARISTOTELIA CHILENSIS* (MOLINA) STUNTZ

1. Place dans la systématique végétale

Deux méthodes principales de classification reconnues à l'heure actuelle permettent de positionner les Angiospermes*, ou plantes à fleurs et à fruits au sein du vivant. Il s'agit des classifications morphologiques d'une part (Site internet n°12), basées sur des caractères observables de l'appareil végétatif, mais surtout reproducteur, et les classifications phylogénétiques d'autre part, fondées sur des caractères morphologiques ou anatomiques et des caractères moléculaires, permettant l'analyse et la compréhension de relations de parenté entre les individus (Henning, 1950). Certaines divergences sont observées selon que l'on s'appuie sur un type de classification ou bien sur l'autre.

Un groupe de chercheurs anglosaxons reconnu par la communauté scientifique internationale pour la classification phylogénétique des plantes à fleurs, est le groupe APG (Angiosperm Phylogeny Group). La dernière version de la publication de leurs travaux est la 4^{ème} version datant de 2016 (APG IV). C'est celle que nous utiliserons dans ce travail (Chase *et al.*, 2016).

En ce qui concerne *Aristotelia chilensis* (abréviation *A. chilensis*), nous présentons un tableau comparatif de sa position systématique selon les deux types de classification.

Tableau 1: Place systématique d'*A. chilensis* (Chase *et al.*, 2016 ; Site internet n°12).

Classification morphologique de Cronquist (1981)	
Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsidae
Sous-classe	Dilleniidae
Ordre	Malvales
Famille	Elaeocarpaceae
Genre	<i>Aristotelia</i>
Classification phylogénétique du groupe APG IV (2016)	
Ordre	Oxalidales
Famille	Elaeocarpaceae
Genre	<i>Aristotelia</i>

2. Famille des Elaeocarpaceae

La famille des Elaeocarpaceae est composée de 10 à 13 genres selon les auteurs, pour environ 400 à 540 espèces (cf. annexe n°2), réparties dans des régions tropicales et subtropicales de l'hémisphère austral, (Asie du sud-est, Australie, archipel indo-malais, îles du Pacifique) ainsi qu'en Amérique du Sud tropicale et tempérée, à l'exception du continent africain (V́ctor & Bernardo, 2011)(cf. fig. 2). Ce sont des plantes ligneuses, arbres ou arbustes, persistants ou semi-persistants, à feuilles pennées*. Les troncs sont ǵnralement couverts d'exsudats (Site internet n° 24).



Figure 2 : Répartition géographique mondiale des Elaeocarpaceae (Site internet n°23).

Les genres sont *Aceratium*, *Aristotelia*, *Crinodendron*, *Dicraspidia*, *Dubouzetia*, *Elaeocarpus*, *Muntigia*, *Neotessmannia*, *Peripentadenia*, *Sericolea*, *Sloanea* et *Vallea* (Site internet n°23).

Les principaux genres sont *Elaeocarpus* avec 360 espèces, *Sloanea* avec 120 espèces, *Aceratium* avec 20 espèces, *Sericolea* avec 16 espèces et *Dubouzetia* avec 10 espèces.

Le genre *Aristotelia* est représenté par 5 espèces, réparties dans des zones tempérées du Pacifique Sud, (Chili, Argentine, Nouvelle-Zélande, Australie et sur l'île de Tasmanie) (V́ctor & Bernardo, 2011).

La position des Elaeocarpaceae n'a pas toujours été bien définie, passant de l'ordre des Malvales, la rapprochant ainsi des Malvaceae, des Tiliaceae, des Combretaceae et des Bombacaceae, à celui des Tiliales (Site internet n°25).

La famille fit également partie de l'ordre des Violales avant qu'elle ne soit circonscrite dans l'ordre des Oxalidales, qui est sa position actuelle, selon les classifications phylogénétiques.

La famille possède des points communs avec les Malvaceae grâce à la présence de pétales à préfloraison valvaire* et d'un androcée méristémone*. En revanche il n'y a pas de cellules mucilagineuses dans les organes végétatifs des Elaeocarpaceae, contrairement aux Malvaceae (Botineau, 2010).

Szyszyłowicz, en 1885, décrit les pétales des Elaeocarpaceae se chevauchant rarement de façon irrégulière, plus ou moins pliés, et souvent divisés à l'apex* en trois dents.

Les anthères* sont soudées au connectif jusqu'à l'apex et le gynécée est constitué de carpelles à 4 ovules ou plus, bisériés* dans chaque loge, anatropes*, principalement pendants.

3. Genre *Aristotelia*

Description historique : C.L. L'Héritier de Brutelle

Le genre *Aristotelia* est dédié au grand philosophe grec appelé Aristote (Site internet n°19).

Miers fut le premier botaniste en 1868 à remarquer une ressemblance entre *Aristotelia* et *Vallea* et décida donc d'inclure *Aristotelia* au sein de la famille des Elaeocarpaceae.

Ce genre contient 18 espèces et fut décrit par Charles Louis l'Héritier de Brutelle dans son ouvrage *Stripes novae, aut minus cognitae, quas descriptionibus et iconibus*, en 1784 (cf. fig. 3). Sa description comprenait des caractères spécifiques au genre *Aristotelia*, à savoir un calice* quinquepartite*, une corolle constituée de 5 pétales, des étamines au nombre de 15, un ovaire supère, surmonté de 3 stigmates et des baies trilobées (Site internet n°18).

Ce dernier avait choisi comme espèce type *Aristotelia macqui*, espèce qui se révélera être un synonyme de *Cornus chilensis* (Cornaceae), décrite par Juan Ignacio Molina en 1782, et renommée sous le genre *Aristotelia* (Elaeocarpaceae) par Stuntz en 1914 (Stuntz, 1914 ; William, 1914).

ARISTOTELIA.

DODECANDRIA Monogynia.

Caractèr essentialis.

CALYX quinquepartitus. *Corolla* pentapetala. *Stamina* quindecim. *Germen* superum. *Stigmata* tria. *Bacca* triflocularis.

Caractèr naturalis.

Sequenti descriptione mox apparebit.

In memoriam ARISTOTELIS, Philosophi Peripateticorum Principis, historici naturalis, nec non, Columellæ & ipsi Aristotele testibus, rei herbariæ scriptoris, cui libri duo de Plantis tribuuntur.

ARISTOTELIA Macqui.

Macqui Cilenfibus.

HABITAT in Chile. Dombey. h

H. P.

FRUTEX parvus.

* *Descensus.*

RADIX lignosa, ramosa, fibrosissima, subfusca.

* *Ascensus.*

CAULIS erectus, brachiatus, teres, griseus, tuberculis pallidioribus adspersus.

RAMI & ramuli patuli, oppositi, teretes, virides rubicundive, adspersi verrucis glanduliformibus.

GEMMÆ oblongæ, acutæ, adpressæ, pubescentes, rubellæ.

* *Frondescencia.*

FOLIA opposita, patentia vel subdependentia, petiolata, oblongo-ovata, acuminata, serrata :

EXPLICATIO TABULÆ.

RAMULUS proportione naturali.

1. Flos inapertus,	} ordine superiore aucto.	5. Stamina germen cingentia,	} ordine superiore aucto.
2. — explicans,		6. Pistillum,	
3. — avulsio calyce,		7. Stamen,	
4. Petalum,		8. Bacca,	
		9. — transverse facta,	} prop. nat.
		10. Semina,	

Figure 3 : Description du genre *Aristotelia* (Site internet n°18).

Descriptions postérieures

Les espèces du genre *Aristotelia* sont généralement des arbustes persistants à feuilles simples, alternes, avec ou sans stipules*, aux marges diversement découpées.

L'inflorescence est une cyme*. Les fleurs sont actinomorphes et bisexuées, plus rarement unisexuées et polygames, solitaires ou groupées en fascicules axillaires (Site internet n°23).

Les fleurs ont un calice à 4 ou 5 sépales* libres ou partiellement soudés. Les pétales, libres, sont au nombre de 4 à 5, imbriqués*, et dentés à l'apex. L'androcée est dialystémone* avec des anthères

biloculaires à déhiscence* poricide. L'ovaire est supère, avec 2 ou 4 carpelles pluriovulés. Le style est simple et le fruit est charnu (baie ou drupe).

Le genre *Aristotelia* peut être confondu avec le genre *Vallea*. En effet, seuls le disque staminal et les graines permettent de les différencier (Coode, 1985).

Ce genre a sa place dans les jardins à climat approprié, dans les haies ou dans certains endroits isolés. Il est également cultivé dans des vasques et sert pour décorer les balcons, terrasses et vérandas.

4. Espèce *Aristotelia chilensis*

Aristotelia Chilensis (Molina) Stuntz, est une espèce endémique du Chili que l'on observe entre les régions de Coquimbo (région administrative IV du Chili) et d'Aysén (région administrative XI). A l'instar du Canelo (*Drimys winteri*), du Laurel (*Laurelia sempervirens*) et de l'Araucaria (*Araucaria araucana*), le « Maqui » est un arbre sacré du peuple Mapuche, littéralement « gens de la terre » (du mapudungun (langue Mapuche) « Mapu » pour « terre » et « che » pour « gens »). Outre son utilisation dans l'alimentation et la médecine traditionnelle, il revêt donc une dimension éminemment spirituelle et la place qui lui est donnée autour du « rehue », totem Mapuche symbolisant la connexion entre la terre et le ciel, n'en est que l'illustration.

4.1 Nomenclature

Noms vernaculaires : peu connue en dehors de l'Amérique du Sud, l'espèce est appelée localement Macal. Quant au fruit, il possède plusieurs noms vernaculaires ou locaux : Maqui, Maquei, Maki, Clon, Coclon, Queldron, Queldón, Quellón, Quëlon, Ach, et Koelon (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Nomenclature scientifique : *Aristotelia chilensis* admet comme basionyme *Cornus chilensis* (décrit par Molina en 1782).

L'espèce possède de nombreux synonymes. Nous pouvons citer *Aristotelia glabra* (espèce décrite par Miers), *Aristotelia glandulosa* (décrite par Ruiz & Pavón), *Aristotelia lucida* (décrite par Salisbury), *Aristotelia macqui* (décrite par L'Héritier), *Aristotelia macqui var. alpestris* (décrite par Reiche), *Aristotelia macqui var. andina* (décrite par Philippi), *Aristotelia macqui var. brachystyla* (décrite par Kurtz), *Aristotelia macqui var. leucocarpa* (décrite par Dimitri) et *Beaumaria macqui* (décrite et validée par Steudel) (Site internet n°26).

4.2. Distribution géographique

A. chilensis a été découvert au Chili au milieu du XIX^{ème} siècle par Claude Gay, botaniste français. Il a été domestiqué par les peuples autochtones, appelés Mapuches, il y a plusieurs centaines d'années. L'espèce est cultivée actuellement principalement dans le sud du Chili (la région volcanique de Valdivia, Quellón et Aysén), en Argentine et en Patagonie (cf. fig. 4) pour la consommation de ses baies (Víctor & Bernardo, 2011 ; Araos, 2015 ; González *et al.*, 2015).



Figure 4 : Lieux de cultures d'*A. chilensis* (document personnel).

4.3. Habitat et cultures

État sauvage

A. chilensis est une plante ligneuse dicotylédone* qui préfère les endroits humides. Elle pousse à l'état sauvage le long des routes, des ravins, dans les champs, sur les côteaux et pentes des collines et à la lisière des forêts. Il s'agit d'une espèce pionnière qui colonise les terrains récemment remaniés. Cette

espèce peut se montrer très compétitive et envahissante à certains endroits, profitant des trouées naturelles ou d'exploitation pour se répandre et coloniser l'espace.

On la retrouve au centre et sud du Chili (province de Limari à la province d'Aysén), et au sud de l'Argentine, à différentes altitudes (V́ctor & Bernardo, 2011).

Il s'agit d'une plante de mi-ombre qui peut supporter l'humidité et le froid (tolère jusqu'à -10°C sur de courtes périodes), ainsi que la sécheresse, mais qui ne résiste pas à des conditions extrêmes.

Cultures

A. chilensis est également cultivée pour son fruit, notamment la variété *A. chilensis* « *variegata* » (cf. fig. 5), mesurant 2 à 2,5m de hauteur, avec un feuillage largement panaché de jaune crème (Site internet n°20).



Figure 5 : *A. chilensis* « *variegata* », feuilles et fruits (Site internet n°20).

A. chilensis pousse sur des sols riches en humus, humides et frais, mais drainés, avec une préférence pour les sols neutres ou acides. La plantation se fait au printemps et à l'automne et la multiplication est réalisée à l'automne par semis et bouturage de tiges. Afin d'entretenir la plante, une suppression annuelle des rameaux morts est nécessaire (Site internet n°19).

4.4. Appareil végétatif

4.4.1. Habitus

A. chilensis est une espèce indigène* avec un port dressé, évasé, à sommet arrondi, à croissance rapide. Les jeunes pousses sont d'un rouge framboisé, aux branches minces, souples et flexibles, pubérulentes*

à plus ou moins glabres*. Les bourgeons sont eux aussi tomenteux*. Dans son milieu naturel, cette espèce peut atteindre 10 mètres de hauteur, pour 3 m de largeur (Coode, 1985).

Nous présentons ci-dessous un cliché réalisé par Erick Honeyman de la plante *A.chilensis* dans son milieu naturel en Patagonie.



Figure 6 : *A. chilensis* (Site internet n°16).

4.4.2. Feuilles

A. chilensis possède un feuillage caduc* ou persistant selon le climat. Les feuilles sont simples, stipulées (stipules rapidement caducs, chevelus ou réduits, plus ou moins glanduleux), à nervation pennée, souvent disséquées* ou laciniées* à l'état juvénile, oblongues* à étroitement elliptiques*, plutôt ovales, de 3 à 7 cm de longueur pour 3 à 4 cm de largeur (jusqu'à 11 centimètres de long pour certains rameaux), la plupart du temps opposées, moins souvent subopposées ou plus ou moins alternes, essentiellement pétiolées (pétiole* rouge pubescent de 0,5 à 3cm de long), généralement avec une paire de nervures latérales de couleur vert jaunâtre à la base de la feuille et sur la nervure médiane. Les bords sont crénelés*, parfois dentelés au niveau des petites feuilles (cf. fig. 7 et 8). Les jeunes feuilles sont légèrement rougeâtres.



Figure 7: *A. chilensis* - feuilles et boutons floraux (Site internet n°4).



Figure 8 : *A. chilensis* : A - habitus B – feuilles face supérieure C – feuilles face inférieure d’après Turchetti & Paz, 2019.

4.5. Appareil reproducteur

4.5.1. Inflorescences

Les inflorescences sont généralement composées, constituées de panicules* ou de thyrses*, avec des extensions latérales, se terminant parfois en cymes triflores ou en fleurs solitaires, celles-ci reposant généralement sur des pédicelles* articulés. Les bractées sont plus ou moins caduques (cf. fig. 9).



Figure 9 : *A. chilensis* - inflorescences (Site internet n°4).

4.5.2. Fleurs

Au Chili, la floraison se déroule de novembre à janvier. *A. chilensis* est une plante nectarifère, dont les fleurs sont visitées par les abeilles et les papillons (présence d'un disque nectarifère), dont l'espèce nocturne *Polythysana cinerascens*.

Nous nous baserons principalement pour détailler les fleurs, sur les descriptions de Szyszyłowicz, qui, en 1885 proposa une clé de détermination, fondée notamment sur certaines différences des pétales, afin de distinguer la famille des Elaeocarpaceae de celle des Aristoteliaceae.

Les fleurs sont rassemblées en inflorescences pendantes de 3 à 6 petites fleurs unisexuées ou hermaphrodites en forme de coupe (Site internet n°19) (cf. fig. 10).



Figure 10 : *A. chilensis* – fleurs (Site internet n°4).

Nous présentons ci-dessous, une planche botanique réalisée en 1959 par Muñoz Pizarro de la plante *A. chilensis*.

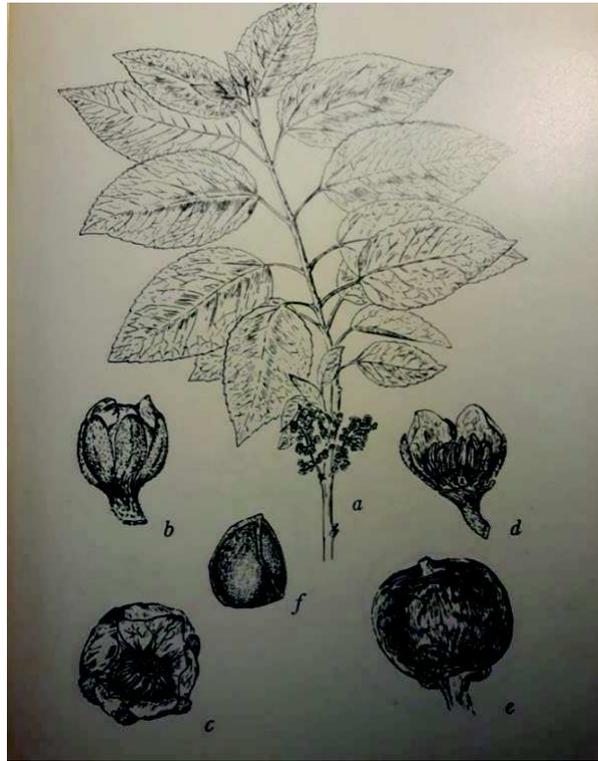


Figure 11 : *A. chilensis* - planche botanique d'après Muñoz Pizarro, 1959.

a : rameau fleuri - b : bouton floral - c : fleur ouverte vue de dessus - d : fleur en coupe longitudinale avec androcée visible - e : fruit - f : graine

Les pétales sont plus ou moins translucides chez le genre *Vallea* et *Aristotelia* avec une visible innervation, ce qui n'est pas le cas pour les autres genres où les pétales sont souvent opaques (Coode, 1985). Notons que *Vallea* et *Aristotelia* sont des genres morphologiquement proches.

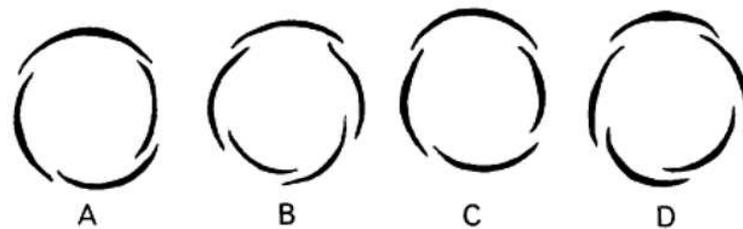
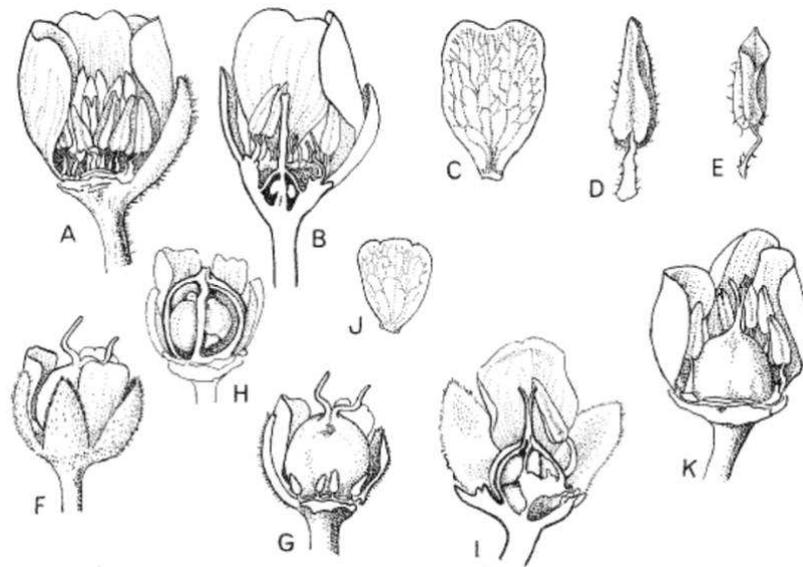


Figure 12 : Modèles de chevauchements des pétales chez quelques espèces du genre *Aristotelia* d'après Coode, 1985.

A: *Aristotelia peduncularis* - **B:** *Aristotelia australasica* - **C:** *Aristotelia fruticosa* - **D:** *Aristotelia chilensis*

Les sépales d'*A. chilensis* forment un calice vert-jaunâtre engageant, à 5 lobes aigus, de 2 à 3 mm de long.

Les pétales sont oblongs, glabres, jaunâtres, au nombre de 8 à 11 (6 à 8 mm de long) imbriqués, obovés* et trilobés au niveau de l'apex (cf. fig. 12-D et 13). Leurs nervures sont facilement visibles et s'arrêtent juste à l'intérieur du bord des pétales (cf. fig. 13-C).



(Grossissement x 5 sauf D et E x 20)

Figure 13 : *A. chilensis* – pièces florales d'après Coode, 1985.

A à E : fleur mâle - **A** : fleur mâle avec 2 sépales et 1 pétale enlevés - **B** : coupe longitudinale - **C** : face interne d'un pétale - **D** : étamine - **E** : étamine séchée

F à J : fleur femelle - **F** : fleur femelle - **G** : fleur femelle avec 1 sépale et 2 pétales enlevés montrant les étamines
H : section de l'ovaire avec 2 ovules visibles sur la gauche, ovule de gauche avec caroncule* vers le haut, ovule de droite avec caroncule vers le bas - **J** : face interne d'un pétale

K-L : fleur hermaphrodite - **K** : fleur avec 3 sépales et 1 pétale enlevés - **L** : section longitudinale montrant l'ovaire et les étamines

Fleurs mâles : le réceptacle est périgyne* (Fig. 13 - B). Les étamines, entre 4 et 15, sont insérées sur un disque nectarifère annulaire en forme de coussin. Le disque est parfois confondu avec la base de l'ovaire, réduit à un anneau étroit ou représenté sous forme de lobules fugaces peu profonds.

Les étamines possèdent des filets courts, rétrécis au sommet, avec poils courts et plus ou moins clairsemés.

Les anthères sont oblongues avec un apex aigu. Elles restent généralement fusionnées au connectif sur toute leur longueur. Elles s'ouvrent au niveau de l'apex en deux pores se dédoublant latéralement jusqu'à la base.

Fleurs femelles : elles possèdent des staminodes*, absents chez *Aristotelia fruticosa*.

Dans les fleurs mâles d'*A. chilensis* on retrouve un pistillode* avec des ovules en apparence fonctionnels, bien que plus petits que chez les fleurs femelles (ovules absents dans les cultures de Nouvelle Zélande).

L'ovaire est supère, constitué de 2 à 4 carpelles, plus ou moins glabres (quelques poils occasionnels).

Les loges sont partiellement fusionnées à l'apex au niveau de la face interne. On retrouve 2 ovules par loge, insérés collatéralement.

Les styles sont soudés en une simple colonne (Australie), entaillée à la pointe en lobules minuscules, probablement en nombre égal aux carpelles.

4.5.3. Fruits et graines

Le fruit d'*A. chilensis*, appelé **Maqui**, est une baie globuleuse charnue, pruneuse, comestible, bleu-violet, de 4 à 5 mm de diamètre, avec 3 à 4 graines (cf. fig. 14 et 15), astringentes, peu acides et rafraichissantes. Les baies sont très convoitées par les oiseaux (Site internet n°19).

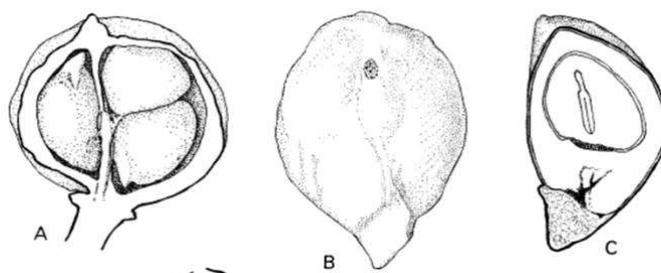


Figure 14: *A. chilensis* - fruit et graines d'après Coode, 1985.

A : coupe longitudinale de fruit avec 3 graines (Grossissement x 5) ; graine de gauche avec caroncule vers le haut et graine inférieure droite avec caroncule vers le bas - **B** : graine montrant une cicatrice et une caroncule vers le bas (Grossissement x 10) - **C** : coupe longitudinale non médiane de B, sarcotesta* réduite à une couche externe sombre très mince, une couche interne épaisse et osseuse et une caroncule charnue en-dessous.



Figure 15 : *A. chilensis* – fruit (Maqui) (Anklam Extrakt GmbH).

NB : Anklam Extrakt GmbH est un laboratoire d'extraction de composés végétaux rentrant dans la composition de CA. Nous avons collaboré avec ce Laboratoire qui nous a fourni certains documents concernant le Maqui et sa composition. Nous citerons le nom du laboratoire en tant que référence.*

Le fruit mûrit de décembre à mars, il est récolté et fortement consommé pendant ces mois dans le centre et le sud du Chili et l'ouest de l'Argentine (Patagonie).



Figure 16: Récolte des baies de Maqui par les Mapuches (Site internet n°16).

Les graines peuvent être consommées crues, avec ou sans la sarcotesta qui entoure la graine, qui peut être lisse ou rugueuse avec un aspect sculpté et la présence ou absence d'une courte caroncule.

Une étude a été réalisée par González et ses collaborateurs sur les fruits de 4 espèces du genre *Aristotelia* (*A. peduncularis*, *A. australasica*, *A. fruticosa* et *A. chilensis*) (González *et al.*, 2015).

La récolte de baies de Maqui a été réalisée sur 4 clones d'*A. chilensis* dans 4 localités différentes (San Fernando, San Clemente, Entrelagos et Puerto Montt), entre l'année 2010 et l'année 2012, l'objectif étant de déterminer la concentration en polyphénols et en anthocyanes, principaux antioxydants du

Maqui. Les résultats obtenus ont été fondés sur des observations des différentes sections du fruit selon la phase de maturation et la conservation de celui-ci.

L'étude montre les différents stades de maturation, marqués par la couleur du fruit (verte = green, rouge claire = light red, rouge foncé = dark red, noir brillant = shiny black) récolté sur les quatre clones de Maqui cultivés à la station expérimentale de Panguilemo, Région de la Maule en décembre 2010 (cf. fig.17).

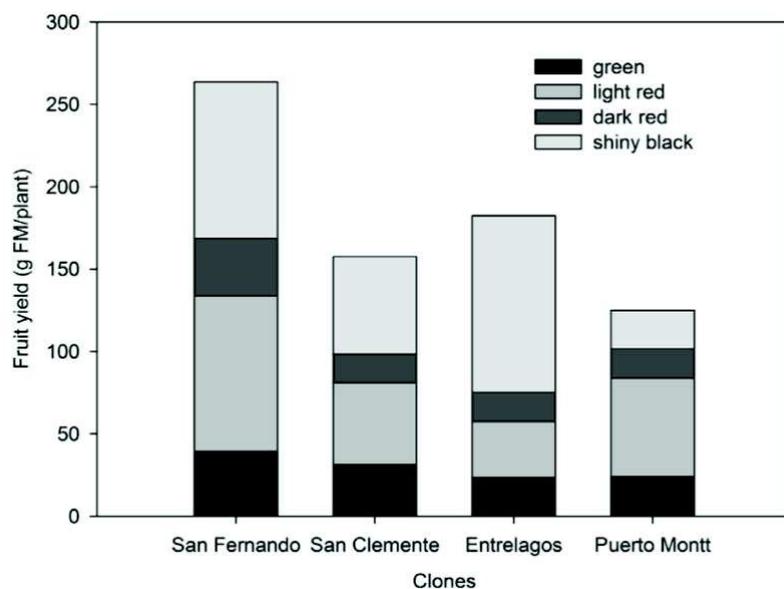


Figure 17 : Rendement et répartition des stades de maturation des fruits d'après González *et al.*, 2015.

Le tableau 2 ci-dessous montre une nette augmentation du diamètre et du poids des fruits tout au long du processus de maturation sauf pour les fruits trop mûrs. On constate également que le poids et le diamètre du fruit de Maqui sont différents selon les clones et la saison.

Tableau 2: Paramètres de qualité des fruits de Maqui à différents stades de maturation récoltés de 2010 à 2012 d'après González *et al.*, 2015.

Différents stades	Poids du fruit (mg de poids frais)	Diamètre du fruit (mm)	Parties charnues (% de matière sèche)	Humidité (%)
Vert	71± 36	4,6± 0,7	41,6± 18	65,9± 3,9
Rouge clair	87± 32	5± 0,7	36,3± 14,2	62,6± 4,1
Rouge foncé	101± 41	5,3± 0,8	41± 17	64± 4,2
Noir brillant (mûr)	140± 43	5,8± 0,9	45,9± 17	63,2± 3,9
Noir opaque (très mûr)	73± 19	4,5± 0,6	49,3± 14,4	51,3± 0,5

Les valeurs montrent que le poids des fruits a doublé du stade vert (poids frais = 71± 36 mg) au stade mûr (poids frais = 140± 43 mg). Le pourcentage de parties charnues dans le fruit est resté plus ou moins constant (41,6 - 49,3% de matière sèche) pendant le processus de maturation, avec une valeur moyenne de matière sèche de 42,8 ± 16,1%, et des différences significatives entre les clones. Ce pourcentage en matière sèche augmente légèrement lorsque le fruit devient noir.

Le pourcentage d'humidité du Maqui est resté compris entre 63% et 66% tout au long du développement jusqu'à la maturation complète, avec une réduction d'environ 20% pour les fruits trop mûrs (González *et al.*, 2015).

5. Enjeux de production de l'espèce *Aristotelia chilensis*

Étant donné la nécessité d'obtenir une production croissante d'*A. chilensis*, des techniques de multiplication végétative ont été mises en place. Ces méthodes présentent l'avantage d'obtenir des productions élevées, rapides, avec des fruits de qualité. Malheureusement, un manque de connaissances et de techniques de gestion de production (élagage, fertilisation, lutte contre les mauvaises herbes et les ravageurs, techniques de récolte) entraîne une surexploitation des terres cultivées.

Les techniques de récolte actuelles notamment, qui consistent à enlever les branches pour faciliter la récolte des fruits, endommagent beaucoup la plante, aboutissant tôt ou tard à une baisse de production qui met en péril l'exploitation commerciale de cette espèce.

Une production de Maqui à partir de graines est possible en réalisant une scarification chimique. Grâce à cette méthode, il est possible d'atteindre une capacité de germination d'environ 90%. En revanche, pour la multiplication végétative, il est recommandé de récolter les boutures apicales au printemps ou en automne, en appliquant des hormones de croissance à une concentration de 1000 ppm, dans un substrat de sable (Víctor & Bernardo, 2011).

PARTIE III :

ETUDE CHIMIQUE DE L'ESPECE *ARISTOTELIA CHILENSIS* (MOLINA) STUNTZ

La recherche d'apports en nutriments antioxydants est plus que jamais d'actualité dans les sociétés industrialisées, avec une incitation à consommer légumes et fruits qui en sont riches.

Le domaine de la nutrition s'intéresse de très près aux « super fruits » capables d'apporter à l'organisme ces précieux éléments. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les baies de Gogi, les baies d'Açaï ou encore les Mûres du Mûrier. Nous trouvons également les baies d'*A. chilensis* ou Maqui. Le goût sucré et légèrement acidulé du fruit se rapproche du raisin sauvage, ce qui lui a valu le nom de « raisin chilien ». Les graines comme les baies, peuvent être consommées crues.

Les recherches entreprises ont principalement porté sur la composition des feuilles, tiges et fruits d'*A. chilensis*, et ont permis la mise en évidence de différences dans la composition chimique des feuilles par rapport aux fruits.

1. Composition chimique des feuilles

Les feuilles d'*A. chilensis* sont très riches en alcaloïdes indoliques, dont les plus importants sont : l'Aristotélinone, l'Aristotéline, la Hobartine, la Makomakine, la Makonine, l'Aristotélinine, la 8-oxo-9-dehydromakomakine, la Serratoline, l'Aristone, l'Aristotélone, la 8-oxo-9-dehydrohobartine et l'Aristoquinoline représentées ci-dessous sur la figure 18.

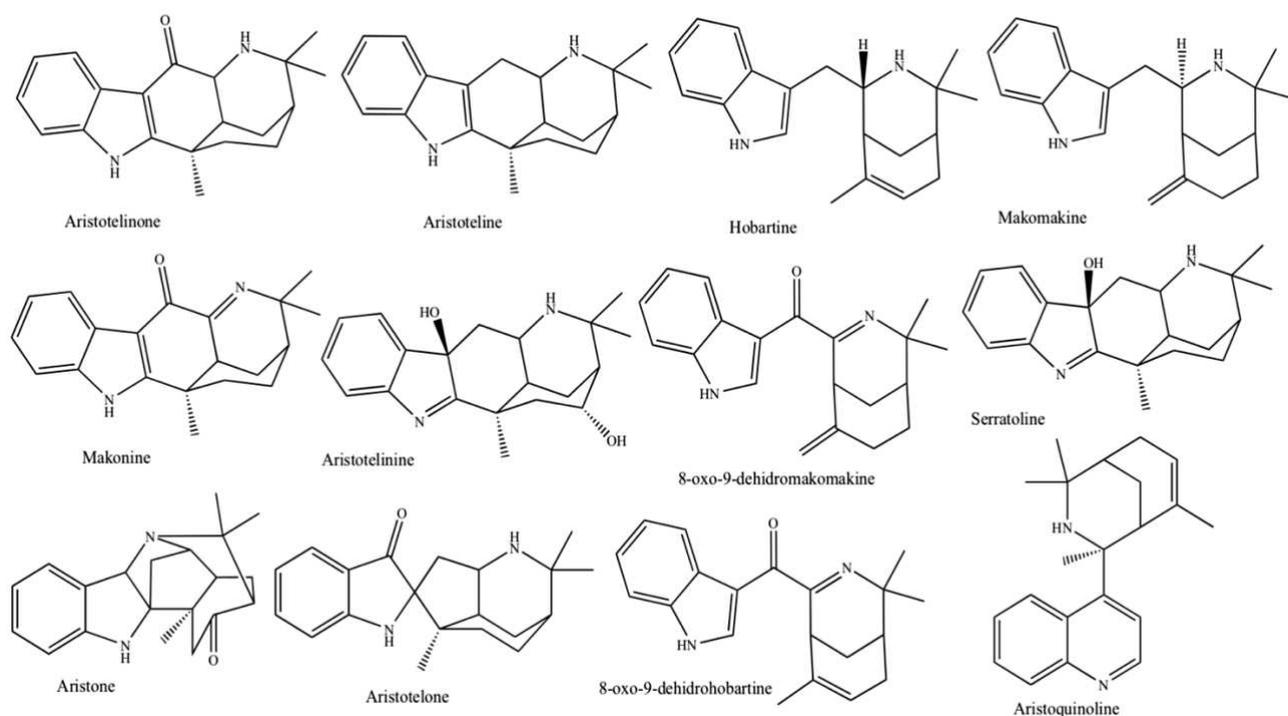


Figure 18: Alcaloïdes présents dans les feuilles d'*A. chilensis* d'après Turchetti & Paz, 2019.

Ces alcaloïdes ont déjà été identifiés dans les années 1980, chez d'autres espèces du genre *Aristotelia*, parmi lesquelles nous pouvons citer *Aristotelia australasica*, *Aristotelia peduncularis* et *Aristotelia fruticosa* (Pelletier, 1983). A notre connaissance aucune de ces molécules n'a montré d'intérêt pharmaceutique.

Compte tenu de l'intérêt du fruit sur le plan de sa richesse en nutriments, nous avons fait le choix de concentrer notre travail de recherche sur **le Maqui**.

2. Composition chimique du fruit

Le fruit d'*A. chilensis* présente une forte concentration en polyphénols et en minéraux (K, Ca, Fe et Na) qui représentent 88% en poids sec. La concentration en micro et macronutriments dans le fruit affecte non seulement les caractéristiques organoleptiques, mais représente un intérêt nutritionnel pour les consommateurs (Damascos *et al.*, 2008).

Les polyphénols ou composés phénoliques, sont des métabolites secondaires bioactifs largement présents dans les aliments d'origine végétale.

Ils se caractérisent par un élément structural fondamental qui est la présence d'au moins un noyau benzénique, directement lié à au moins un groupement hydroxyle, libre ou engagé dans une fonction chimique éther, ester ou hétéroside.

Les trois **principaux types de polyphénols** sont les **acides phénols** (ou acides phénoliques), les **flavonoïdes** dont les anthocyanes et les **tanins**. Ce sont de puissants antioxydants via leur capacité à piéger les radicaux libres. Leur potentiel antioxydant est fortement corrélé à la nature et à la position de leurs substituants, notamment les hydroxyles.

2.1. Acides phénols

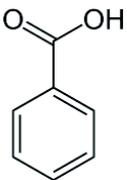
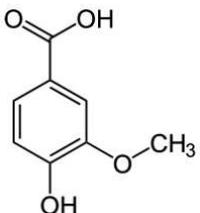
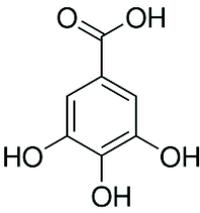
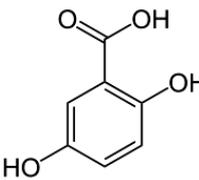
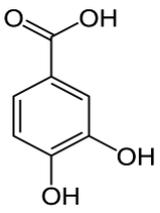
Les acides phénols sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et une fonction phénolique. La pratique courante en phytochimie conduit à réserver l'emploi de cette dénomination aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique qui ont des propriétés chimiques et analytiques très proches (Bruneton, 2016).

2.1.1. Dérivés de l'acide benzoïque

Les acides-phénols en C6-C1 sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque, et sont également appelés acides hydroxybenzoïques. Ils sont naturellement présents dans certains fruits comme la « Chaura », fruit de la gaulthérie mucronée (*Gaultheria mucronata*) ou encore la fraise, fruit du fraisier du Chili (*Fragaria chiloensis*) et du fraisier de Patagonie (*Fragaria patagonica*) (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Les dérivés de l'acide benzoïque retrouvés dans le Maqui sont : l'acide vanillique, l'acide gallique, l'acide gentisique et l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque encore appelé acide protocatéchique (Cespedes *et al.*, 2010 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Nous présentons ci-dessous la structure chimique de chacun d'entre eux.

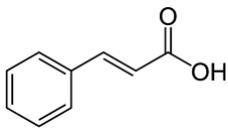
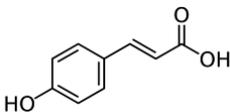
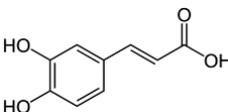
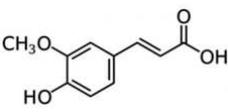
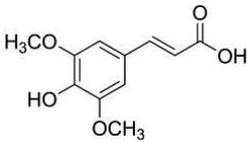
Acide benzoïque	Acide vanillique	Acide gallique	Acide gentisique	Acide protocatéchique
				

2.1.2. Dérivés de l'acide cinnamique

Les acides-phénols en C6-C3 sont des dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique, encore appelés acides hydroxycinnamiques. Ces composés sont largement répandus dans le règne végétal, notamment chez *Ribes magellanicum*, *Fragaria patagonica*, ou encore *Fragaria chiloensis*, et ont été isolés pour la première fois à partir des écorces broyées de jeunes tiges de Cannelier (*Cinnamomum verum* J. Presl ou *Cinnamomum zeylanicum* Blume) (Barbier, 2014 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Les dérivés de l'acide cinnamique retrouvés dans le Maqui sont : l'acide P-coumarique, l'acide caféique, l'acide férulique et l'acide sinapique (Cespedes *et al.*, 2010 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Nous présentons ci-dessous la structure chimique de chacun d'entre eux.

Acide cinnamique	Acide P-coumarique	Acide caféique	Acide férulique	Acide sinapique
				

2.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes ayant une origine biosynthétique commune, présentent un même squelette de base à 15 atomes de carbone, fait de deux cycles benzéniques en C6 (cycles A et C) reliés par une chaîne en C3. Le pont à 3 carbones entre les deux phényles forme généralement un troisième cycle.

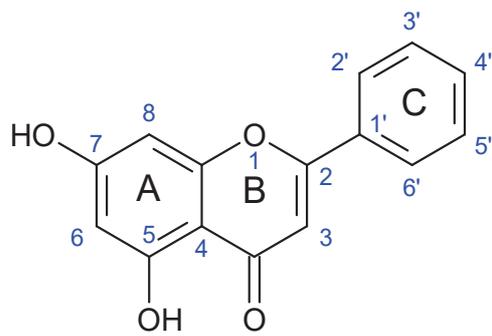
Au niveau structural, on distingue d'une part les flavonoïdes au sens strict, qui peuvent être regroupés en une douzaine de classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, et regroupant les flavones, flavonols et leurs dérivés. D'autre part nous avons les flavonoïdes au sens large regroupant les anthocyanes qui existent sous la forme anthocyanidols (= anthocyanidins en anglais), toujours hydroxylés en 3, avec une structure semblable aux flavonoïdes.

2.2.1. Anthocyanes

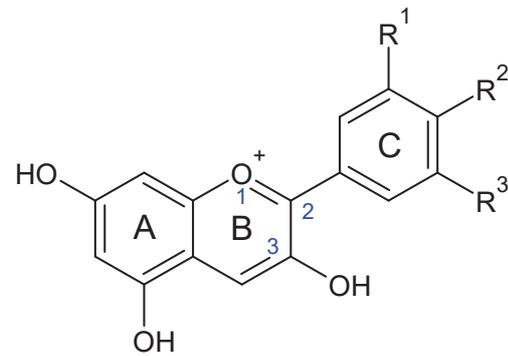
Le terme anthocyane, initialement utilisé pour désigner la substance responsable de la coloration des fleurs du bleuet, s'applique à un groupe de pigments hydrosolubles responsable de la coloration de la plupart des fleurs et des fruits. Ces pigments existent sous la forme d'hétérosides, les anthocyanosides et de leurs génines, les anthocyanidols. Ce sont des dérivés du cation 2-phénylbenzopyrylium appelé « cation flavylum » (Bruneton, 2016).

Le squelette de base des anthocyanes montre leur appartenance au vaste groupe des flavonoïdes.

Les anthocyanidols sont toujours hydroxylés sur le carbone en position 3 et sont le plus souvent, pentasubstitués (en 3, 5, 7, 3', 4') ou hexasubstitués (en 3, 5, 7, 3', 4', 5').



Flavonoïde : Squelette de base



Squelette anthocyanidol

*Pour les différents substituants R cf. fig.19.

La numérotation chimique du squelette anthocyanidol est la même que pour le squelette de base des flavonoïdes.

Les anthocyanes constituent la fraction chimique la plus importante du fruit.

Les anthocyanidols étant très réactifs aux nucléophiles, ils sont donc rarement présents sous forme ionisée dans les tissus végétaux. La partie osidique des anthocyanosides peut être un monosaccharide (glucose, galactose, rhamnose), un disaccharide (rutinose (glucose lié à un rhamnose), xyloglucose) ou parfois un trisaccharide (acarbose par exemple).

La plupart des anthocyanosides sont des 3-monosides et des 3,5-diosides d'anthocyanidols. Il existe aussi des diosides liés en 3, 7 et des triosides liés en 3, 5, 3'.

Les génines les plus fréquentes dans la nature sont le cyanidol, le delphinidol, le malvidol et le pétunidol (cf. tab. 3).

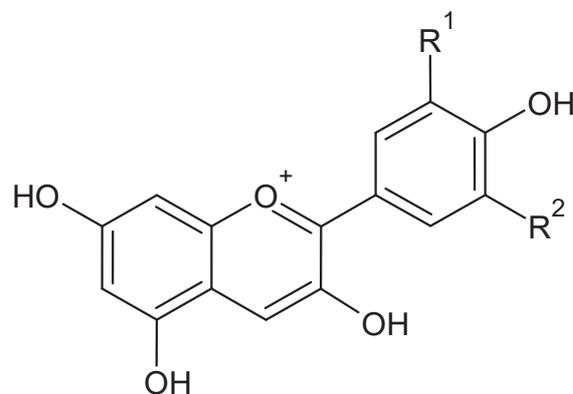


Figure 19: Structure chimique de base de type anthocyanidol.

Tableau 3: Principaux anthocyanidols.

	R₁	R₂
Cyanidol	H	OH
Delphinidol	OH	OH
Malvidol	OCH ₃	OCH ₃
Pétunidol	OCH ₃	OH

De nombreux travaux de recherche portant sur la composition chimique d'*A.chilensis* ont mis en évidence la présence d'anthocyanosides dans le Maqui, structurés sur plusieurs types de génines, dont les plus importantes sont le delphinidol, le cyanidol et secondairement le malvidol et le pétunidol (Turchetti & Paz, 2019).

Nous présentons ci-dessous, sur la figure 20, la structure chimique de base de type anthocyanoside.

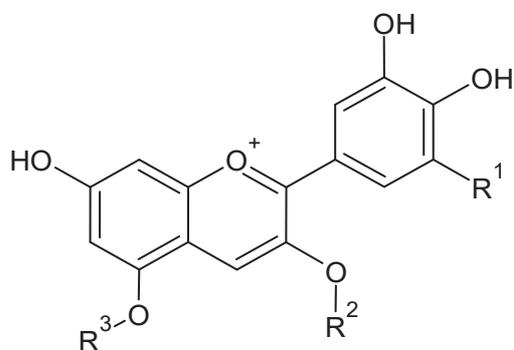


Figure 20: Structure chimique de base de type anthocyanoside.

Nous présentons dans le tableau suivant les anthocyanosides présents dans le Maqui.

Tableau 4: Anthocyanosides contenus dans le Maqui d'après Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019.

Anthocyanosides	R1	R2	R3
Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G*)	OH	Sam*	Glu*
Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G*)	OH	Glu	Glu
Cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G*)	H	Sam	Glu
Cyanidine-3,4-O-diglucoside (C3G4G*)	H	Glu	Glu
Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S*)	OH	Sam	H
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G*)	OH	Glu	H
Cyandine-3-O-sambubioside (C3S*)	H	Sam	H
Cyanidine-3-O-glucoside (C3G*)	H	Glu	H

*Sam = Sambubiose (Disaccharide: β -D-xylosyl - β -D-glucose) *Glu = Glucose

- **Anthocyanosides de type delphinidol**

La delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G) est l'anthocyanoside le plus important en pourcentage dans le Maqui. Il représente 34% des polyphénols totaux (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

La D3S5G (cf. fig. 21) et la delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G) sont toutes les deux spécifiques à *A.chilensis* selon l'étude menée par Schmeda-Hirschmann et collaborateurs qui avaient étudié 10 espèces de fruits originaires de Patagonie (sauvages ou cultivés). Ces fruits sont la Calafate (*Berberis buxifolia* ou *Berberis microphylla* son synonyme), le Maqui (*A.chilensis*), la Chaura (*Gaultheria mucronata*), la Groseille (*Ribes rubrum*), la Myrte du Chili (*Luma apiculata*), la Myrte du Chili blanc (*Luma chequen*), la Myrte argentine ou Huarapo (*Myrteola nummularia*), le Goyavier du Chili (*Ugni*

molinae), la Fraise cultivée (*Fragaria ananassa* et ses variétés), et le fruit de *Rubus geoides* (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

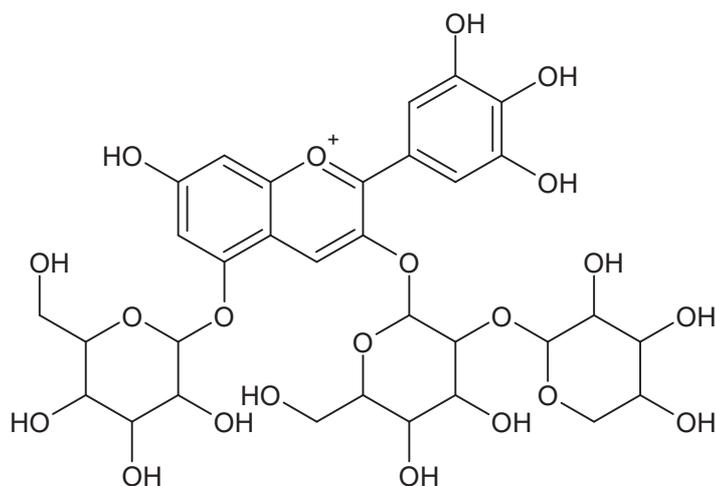


Figure 21: Structure chimique de la D3S5G d'après Turchetti & Paz, 2019.

- **Anthocyanosides de type cyanidol**

Les cyanidines sont des pigments organiques très fréquemment retrouvés dans les « fruits rouges ». Ils sont à l'origine de la coloration bleu violette du Maqui.

Les cyanidines représentent en moyenne 17% du total des anthocyanosides contenu dans l'extrait de Maqui (Anklam Extrakt GmbH, 2016).

On retrouve quatre hétérosides de types cyanidol qui sont la cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G), la cyanidine-3,4-O-diglucoside (C3G4G), la cyanidine-3-O-sambubioside (C3S) et la cyanidine-3-O-glucoside (C3G) (cf. tableau 4).

- **Anthocyanosides de type malvidol**

Différents hétérosides de type malvidol sont fréquents chez les végétaux. On les retrouve non seulement dans le Maqui mais aussi dans d'autres fruits comme la Calafate précédemment citée, certains *Ribes* (*Ribes cucullatum*, *Ribes magellanicum*) et la Myrtille (*Vaccinum myrtillus*) (Espitalier, 2010 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

La malvidine retrouvée en petite quantité dans le Maqui est la malvidine-3,7-O-diglucoside représentée ci-dessous (Buckingham & Munasinghe, 2015).

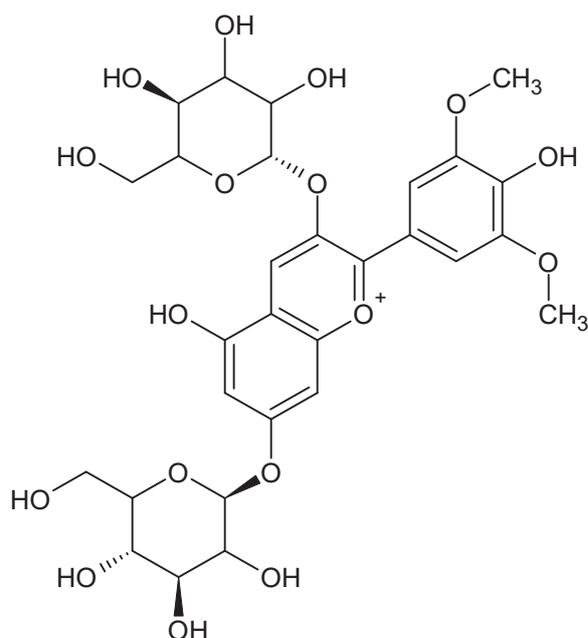


Figure 22: Structure chimique de la malvidine-3,7-O-diglucoside.

En Europe, le vin rouge et le raisin noir sont les deux produits les plus riches en Malvidines, la principale molécule rencontrée est la malvidine-3-O-glucoside (Kosir Joze *et al.*, 2004).

- **Anthocyanosides de type pétunidol**

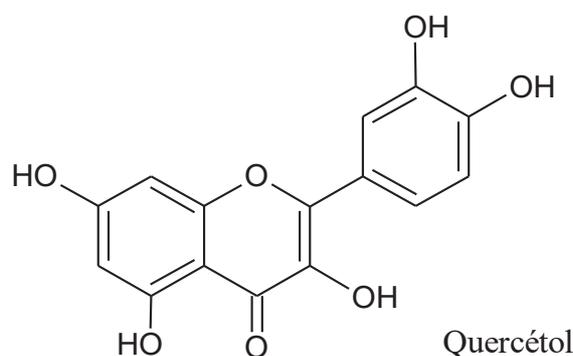
Selon la revue de la littérature, nous savons que les pétunidines font partie des anthocyanosides retrouvées dans le fruit d'*A.chilensis* mais nous n'avons pas trouvé d'informations pertinentes nous permettant la qualification ou l'identification de celles-ci (Escribano-baillón *et al.*, 2006 ; Aroas, 2015).

2.2.2. Flavonols

La classification des flavonoïdes dépend principalement du degré d'oxydation et de la substitution du cycle pyranique.

- **Quercétines**

Le Maqui contient une grande fraction de flavonols qui sont principalement les quercétines. Ces composés dont le plus abondant est le quercétol, se caractérisent par la présence d'un hydroxyle en C3.



Le quercétol correspond à la génine de base. Il est quasiment universel chez les plantes. Il est souvent engagé dans différentes liaisons avec des oses, et est présent sous forme de flavonosides dans le Maqui dont les molécules les plus importantes sont la quercétine-3-O-arabinofuranoside, la quercétine-3-O-xylopyranoside, la quercétine-3-O-rhamnoside, la quercétine-3-O-glucoside, la quercétine-3-O-galactoside, la quercétine-3-O-rutinoside (= rutoside – cf. fig. 23), la quercétine pentoside, la quercétine-6''-O-hexosyl-C-hexoside, la quercétine-galloylglucoside et la quercétine-galloylgalactoside (Ruiz *et al.*, 2010 ; Ruiz *et al.*, 2016 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

En plus du Maqui, la quercétine substituée en position 6'' est fréquemment retrouvée chez les plantes riches en flavonoïdes comme dans le fruit de la Calafate ou encore dans la Myrte du Chili, également précédemment citée (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

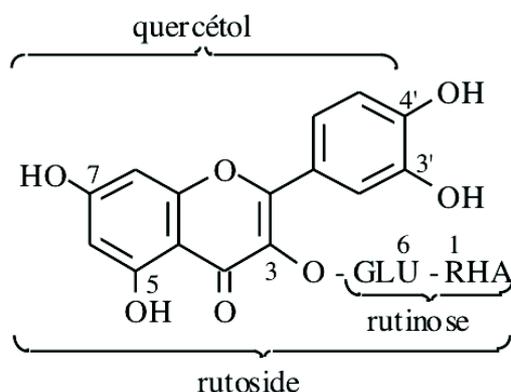


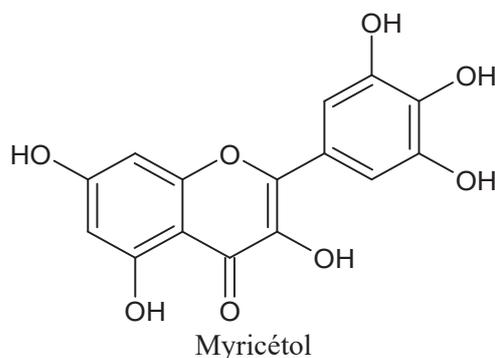
Figure 23: Structure chimique du rutoside (document personnel)

Le rutoside est composé du quercétol (génine) lié à un diholoside en position 3. Ce diholoside composé d'un glucose et d'un rhamnose est appelé rutinose (cf. fig. 23).

Le rutoside présent dans les baies de Maqui est relativement fréquent dans la nature. On le retrouve dans les jeunes feuilles d'*Eucalyptus macrorrhyncha* (Ghedira, 2005), dans les feuilles du Ginkgo (*Ginkgo*

biloba) (Nowak *et al.*, 2014), dans le fruit de la Myrtille (*Vaccinum myrtillus*) (Espitalier, 2010) et dans les boutons floraux de *Sophora japonica* qui représentent la première source industrielle de rutoside (Bruneton, 2016).

- **Myricétines**



Le myricétol est la génine de base. Ce composé est souvent engagé dans différentes liaisons osidiques, et est présent sous forme de flavonosides dans le Maqui.

Les myricétines sont des flavonols tout comme les quercétines. Ils sont présents dans le Maqui en quantité plus au moins faible et sont au nombre de six : la myricétine-galloylhexoside, la myricétine-galactoside, la myricétine-rutinoside, la myricétine-glucoside, la myricétine-pentoside et la myricétine-6''-O-hexasil-C-hexoside (Ruiz *et al.*, 2016 ; Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

2.2.3. Tanins

Les tanins sont constitués par un nombre variable d'unités flavaniques. Ils sont répartis en deux classes suivant leurs structures chimiques ; les tanins galliques ou ellagiques et les tanins condensés appelés aussi proanthocyanidols. Ces tanins peuvent former des polymères qui peuvent atteindre jusqu'à 50 unités flavaniques et ne se retrouvent jamais à l'état naturel sous forme d'hétérosides.

Les flavanols contenus dans le Maqui appartiennent à la classe des tanins condensés et sont la catéchine et l'épicatéchine (cf. fig. 24). Ce sont deux énantiomères possédant la même structure mais de configurations différentes.

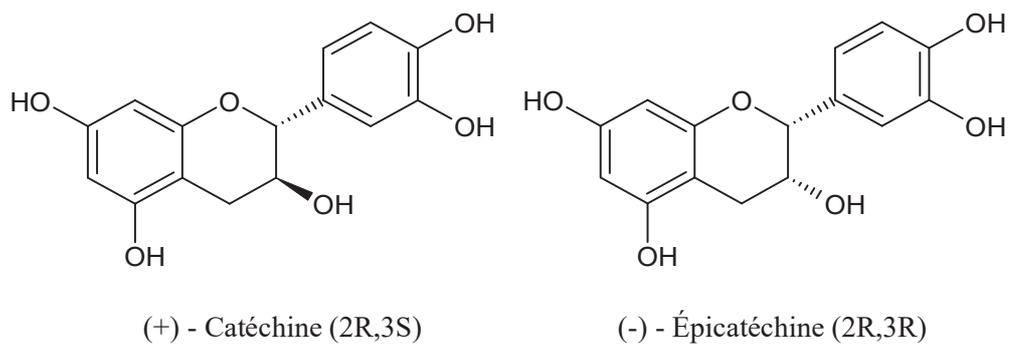
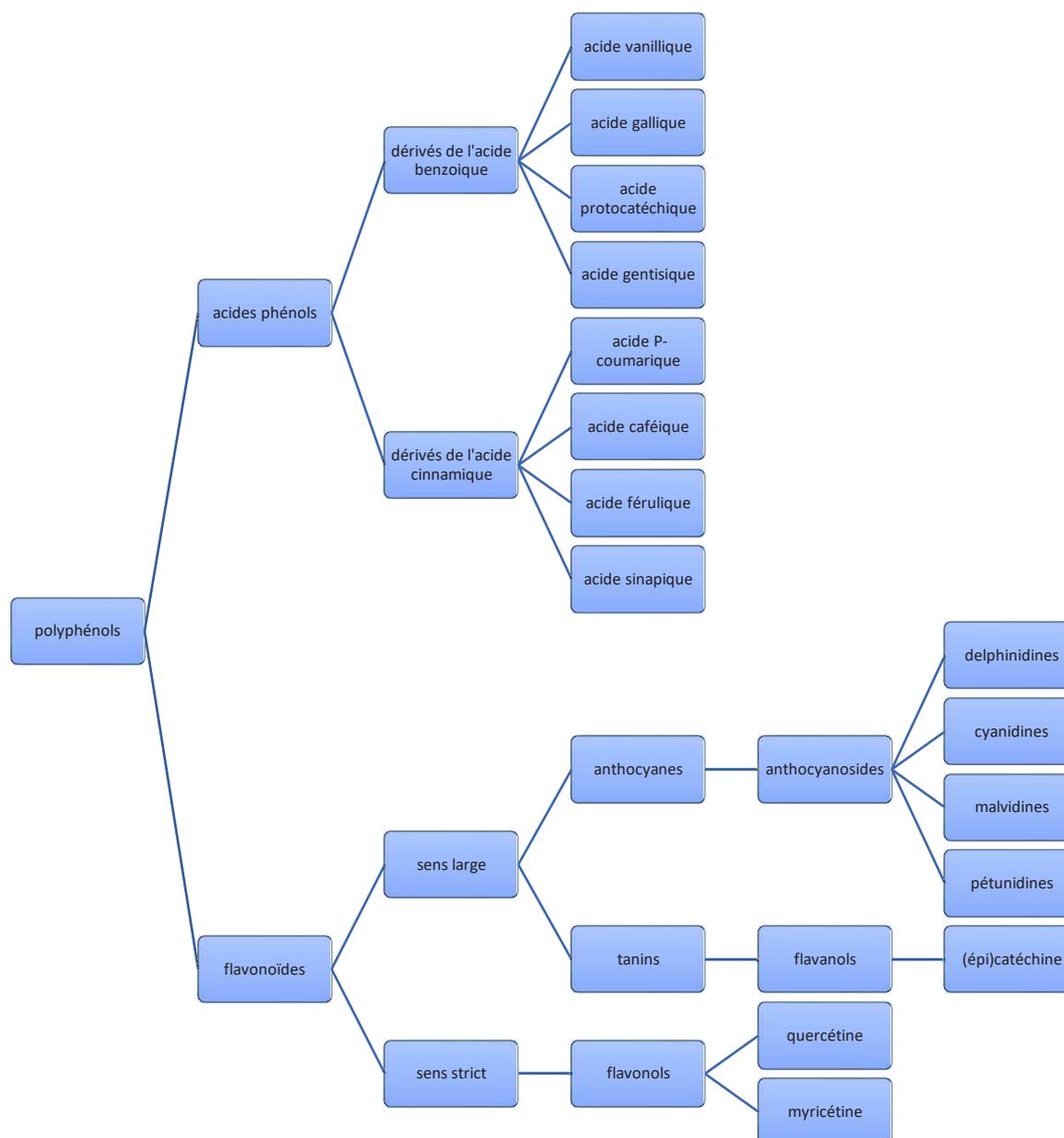


Figure 24: Structure chimique de la catéchine et de l'épicatéchine.

La catéchine est aussi connue sous le nom de catéchol. Il s'agit d'un composé allélopathique initialement découvert dans les fruits d'*Acacia catechu* (nom actuel *Senegalia catechu*) - Fabaceae, l'arbre à cachou (Yaneva *et al.*, 2021).

Résumé de la composition chimique du Maqui (travail personnel)



3. Extraction, séparation et dosage des polyphénols dans le Maqui

3.1. Extraction

Les anthocyanosides du Maqui sont hautement polaires et solubles dans l'eau, ce qui conditionnera les protocoles d'extraction, ainsi que leurs propriétés pharmacologiques (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

L'extrait sec total de Maqui (MBE*) est obtenu par la technique de **macération**.

Selon les auteurs celle-ci peut être réalisée dans du méthanol (Escribano-Bailón *et al.*, 2006) ou dans de l'eau (Anklam Extrakt GmbH, 2016).

Macération méthanolique

Un échantillon de baies de Maqui a été desséché et homogénéisé puis extrait par macération dans du méthanol contenant 0,1% d'acide chlorhydrique (37%) pendant une nuit à une température à 35°C. Le mélange obtenu est ensuite filtré pour donner un extrait total méthanolique (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

Macération aqueuse

Une macération aqueuse est réalisée à partir de baies de Maqui, puis filtrée afin d'obtenir une solution qui pourra être déshydratée et sera alors appelée Maqui Berry Extract ou MBE (Anklam Extrakt GmbH, 2016).

3.2. Séparation des polyphénols

Il existe différentes méthodes de séparation qui peuvent dans certains cas être complémentaires.

Séparation liquide-liquide

L'extrait méthanolique est soumis à une extraction liquide-liquide avec du n-hexane afin d'éliminer les lipides et conserver les polyphénols (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

Séparation faite à pression atmosphérique sur colonnes ouvertes

L'extrait concentré en polyphénols est purifié par chromatographie sur colonne ouverte, remplie d'une phase stationnaire mixte composée de 20% de polyclar AT (PVP* : Polyvinylpyrrolidone) et de 80% de gel de silice. Il est ensuite clarifié sur polyclar AT (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

Séparation par HPLC semi-préparative

Le fractionnement des anthocyanosides a été réalisé par HPLC semi-préparative sur l'extrait méthanolique (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

Séparation par chromatographie à échange d'ions

Afin de séparer les anthocyanosides présents dans l'extrait aqueux, le laboratoire Anklam a utilisé une technique de purification qui consiste à piéger ces anthocyanosides dans une colonne à base de résine polaire. Une fois que la colonne est saturée, une étape de désorption est réalisée par extraction solide-liquide à l'aide de l'éthanol.

Enfin, l'extrait total éthanolique est évaporé afin d'obtenir une poudre de Maqui concentrée en anthocyanosides (cf. fig. 25). 35 grammes de fruits frais permettent l'obtention d'1 gramme d'extrait sec de Maqui (Anklam Extrakt GmbH).

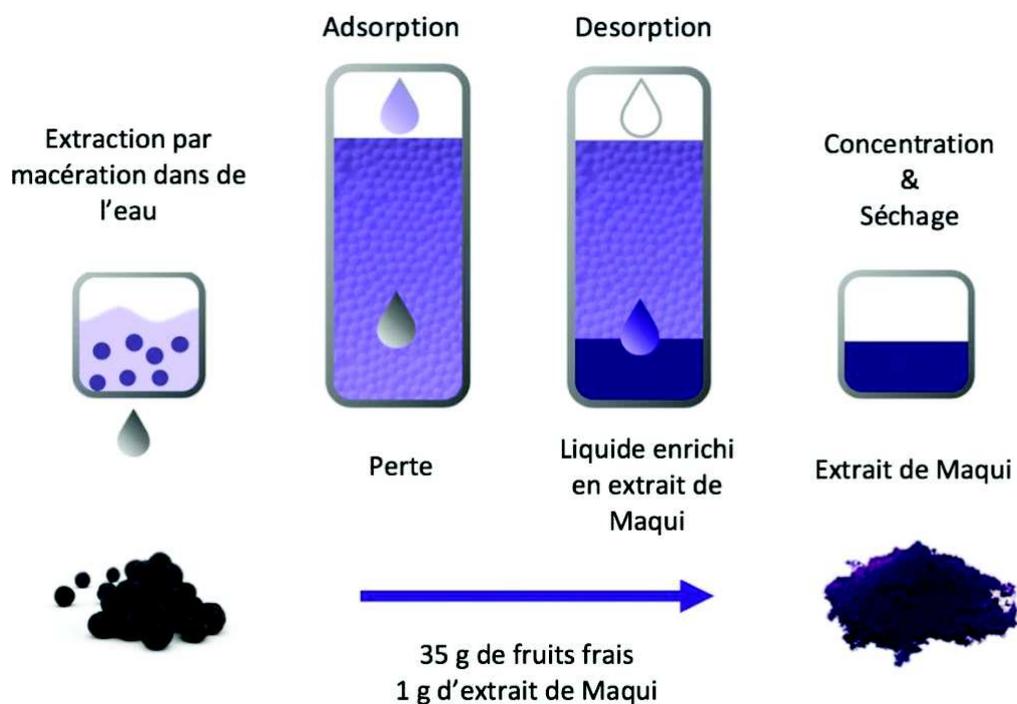


Figure 25: Étapes d'extraction et concentration en anthocyanosides du Maqui d'après Anklam Extrakt GmbH

3.3. Dosage des polyphénols

Plusieurs méthodes de dosage des anthocyanosides du Maqui ont été mises en œuvre par différents chercheurs. Nous en avons retenu les principales, que nous exposons ci-dessous.

Notons que les expérimentations de Escribano et collaborateurs ont été réalisées à partir de Maqui sauvage cueilli à maturité sur le campus de l'Université de Santiago du Chili.

- Méthode de dosage par HPLC / UV- Visible (spectrométrie d'absorption moléculaire)

Il s'agit d'une méthode de détection et de quantification des anthocyanosides par chromatographie liquide à haute performance suivie d'une détection en UV-visible.

○ *Escribano- Bailón et collaborateurs (2006)*

L'échantillon à analyser est mis en solution, puis injecté dans la colonne chromatographique, afin de séparer les constituants en fonction de leur affinité d'une part avec la phase stationnaire, et d'autre part avec la phase mobile (éluant).

A la sortie de colonne, les fractions contenant des anthocyanosides ont été recueillies à l'aide d'un collecteur, concentrées sous vide, dissoutes dans de l'acide chlorhydrique à 0,1 M et lyophilisées, puis leur profil a été matérialisé par détection en spectrophotométrie UV-Visible à 520 nanomètres, avec établissement d'un chromatogramme (*Escribano-Bailón et al., 2006*) (cf. fig. 26).

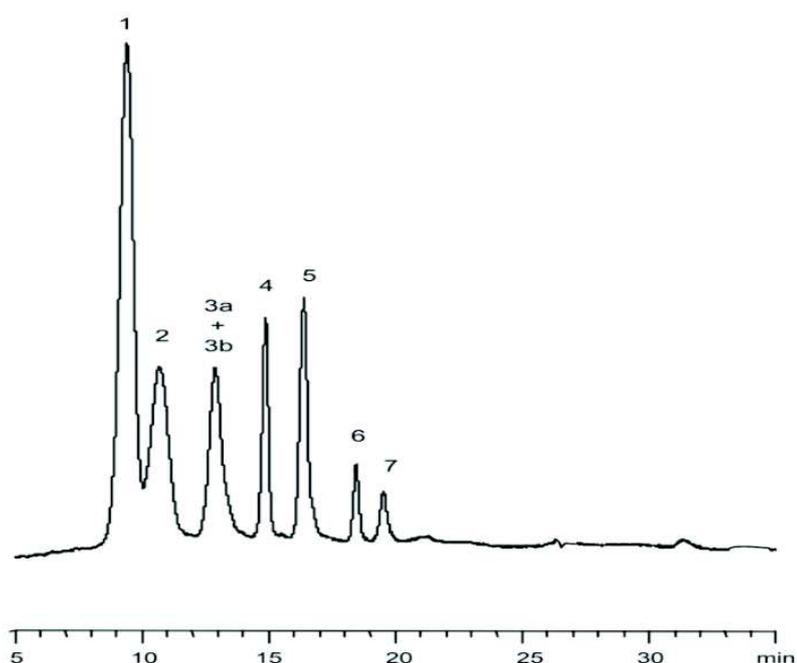


Figure 26: Chromatogramme des anthocyanosides de Maqui (HPLC/ UV- Visible – 520 nm) d'après *Escribano-Bailón et al., 2006*.

La nature du sucre de substitution (glucoside ou sambubioside) a été confirmée par HPLC après isolement des composés et hydrolyse acide. Le tableau suivant liste les différentes molécules identifiées à partir du chromatogramme.

Tableau 5: Identité des anthocyanosides retrouvés dans le Maqui.

Pic	Identification
1	Delphinidine-3-O-sambubioside-5-glucoside (D3S5G)
2	Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G)
3a	Cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G)
3b	Cyanidine-3,5-O-diglucoside (C3G5G)
4	Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S)
5	Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)
6	Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)
7	Cyanidine-3-O-glucoside (C3G)

Les pics 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ont été identifiés à l'aide du spectre UV-Visible. Ils ont été élus à une longueur d'onde maximale (λ_{max}) allant de 275 nm à 524 nm.

Les pics 1, 2, 4 et 5 ont été identifiés comme étant des dérivés de type delphinidol.

Les pics 3, 6 et 7 correspondent à des dérivés de type cyanidol.

Les pics 5 et 7 ont été identifiés par HPLC-PAD-MS* (cf. méthode HPLC-PAD-MS) en comparaison avec des étalons d'anthocyanosides, comme étant respectivement la Delphinidine-3-O-glucoside (D3G) et la Cyanidine-3-O-glucoside (C3G). Les deux composés correspondants aux pics 5 et 7 ont été élus en dernier, en raison de leur faible polarité (monosides) par rapport aux autres anthocyanosides polyglycosylés (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

La quantification des anthocyanosides a été réalisée à partir du calcul des surfaces des pics enregistrés à 520 nm, par rapport à une courbe de référence d'étalonnage de D3G (cf. tableau 6).

Tableau 6: Teneur en anthocyanosides (exprimés en équivalents de D3G) exprimés en mg/100g de Maqui frais d'après Escribano-Bailón *et al.*, 2006.

Anthocyanosides	Concentrations (mg/100g)
Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G)	46,4 ± 0,1
Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G)	23,7 ± 0,2
Cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G)	18,7 ± 0,2
Cyanidine-3,5-O-diglucoside (C3G5G)	
Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S)	14,2 ± 0,1
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)	17,1 ± 0,2
Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)	8,9 ± 0,04
Cyanidine-3-O-glucoside (C3G)	8,6 ± 0,05
Total=	137,6 ± 0,4

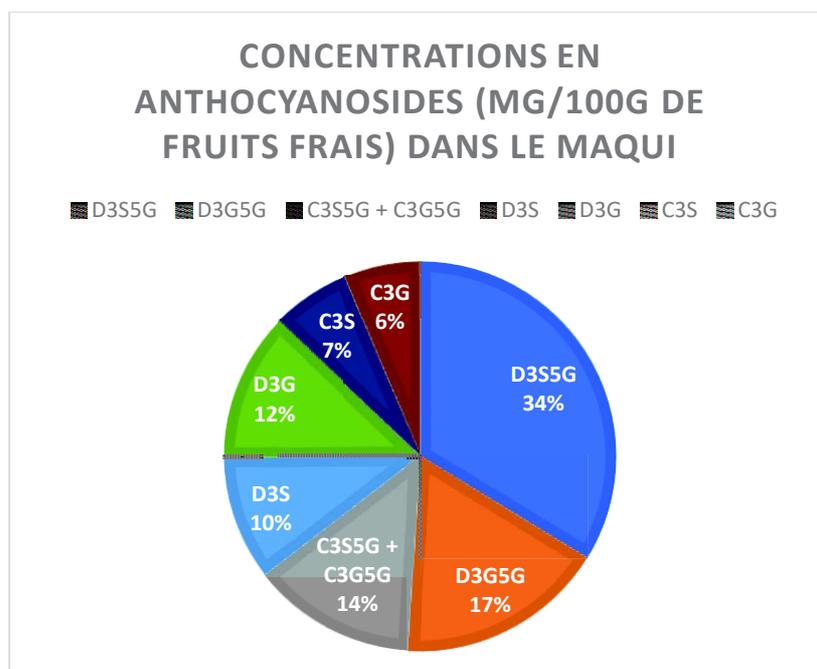


Figure 27 : Concentrations en pourcentage des anthocyanosides dans le Maqui (graphique personnel).

Le graphique de la figure 27 est une autre représentation (en pourcentages) des concentrations exprimées en mg par 100g de fruits.

La delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G) est l'anthocyanoside majoritaire ici. Elle est présente à une concentration de 46,4 mg/100g de fruit frais ce qui représente environ 46% de la valeur totale en delphinidines.

Nous pouvons remarquer que les dérivés de delphinidine sont présents à une concentration de 101,4 mg/100g de fruit ce qui représente 73% de la concentration totale en anthocyanosides (dérivés de cyanidine : 36,2 mg/100g, soit 27%).

Notons toutefois que les autres anthocyanosides de type malvidol et pétunidol ne sont pas pris en compte pour ce dosage.

Nous illustrons dans le tableau suivant (cf. tab.7) les valeurs des concentrations des anthocyanosides présents dans le Maqui séché. Ces concentrations sont différentes de celles retrouvées dans le Maqui frais (cf. tab. 6).

Tableau 7 : Teneur en anthocyanosides (exprimés en équivalents de D3G) exprimés en mg/100g de **Maqui sec** d'après Escribano-Bailón *et al.*, 2006.

Anthocyanosides	Concentrations (mg/100g)
Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G)	71,45 (14,5 %)
Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G)	36,50 (7,4 %)
Cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G)	28,80 (5,8 %)
Cyanidine-3,5-O-diglucoside (C3G5G)	
Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S)	21,86 (4,43 %)
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)	26,33 (5,34 %)
Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)	13,70 (2,8 %)
Cyanidine-3-O-glucoside (C3G)	13,24 (2,68 %)
Total=	211,9 (42,95 %)

La teneur totale en anthocyanosides est de $137,6 \pm 0,4$ mg / 100 g de Maqui frais, ce qui équivaut à $211,9 \pm 0,6$ mg / 100 g de Maqui sec (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

Cette valeur est très supérieure en comparaison d'autres baies considérées comme sources d'anthocyanes telles que le Sureau, la Mûre ou la Fraise (Mazza & Miniati, 1993).

○ *Laboratoire Anklam Extrakt GmbH (2016)*

Les résultats obtenus selon la même méthode d'extraction et dosage que précédemment sont exposés ci-dessous sur la figure 28.

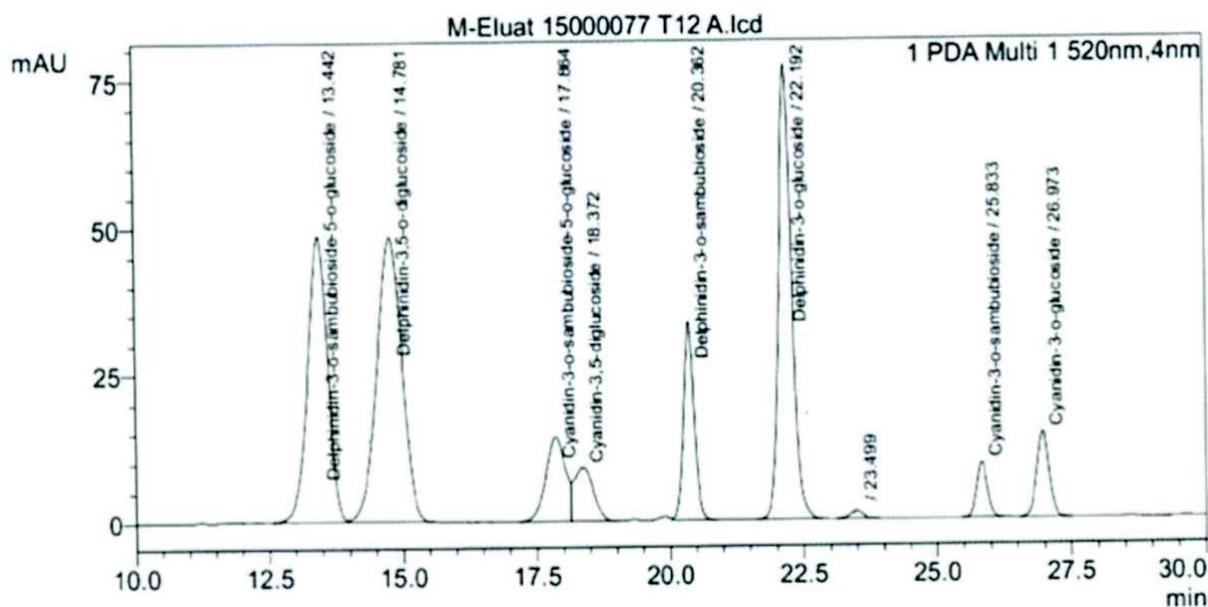


Figure 28 : Chromatogramme des anthocyanosides de Maqui (HPLC/ UV-Visible - 520 nm) d'après Anklam Extrakt GmbH, 2016

La quantification des anthocyanosides a été réalisée à partir du calcul des surfaces des pics du chromatogramme enregistrés à 520 nm, par rapport à une courbe de référence d'étalonnage de C3G (cf. tab. 8).

Tableau 8 : Valeurs des concentrations (exprimées en équivalent C3G) des différents anthocyanosides identifiés dans l'extrait sec de Maqui d'après Anklam Extrakt GmbH, 2016.

Anthocyanosides	Concentration (%)
Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G)	11,811
Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G)	12,406
Cyanidine 3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G)	3,430
Cyanidine-3,5-O-diglucoside (C3G5G)	1,749
Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S)	3,564
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)	7,771
Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)	0,970
Cyanidine-3-O-glucoside (C3G)	1,350
TOTAL=	43,054

Le graphique ci-dessous, figure 29, représente les différences de concentrations entre les anthocyanosides du Maqui.

Les résultats montrent que les dérivés de delphinidine totaux sont présents à 83% dans l'extrait et prédominent par rapport aux dérivés de cyanidine qui ne sont présents qu'à 17% pour une concentration totale moyenne d'anthocyanosides de 43,054%. Comme précédemment, l'étude exclue les dérivés de malvidine et pétunidine.

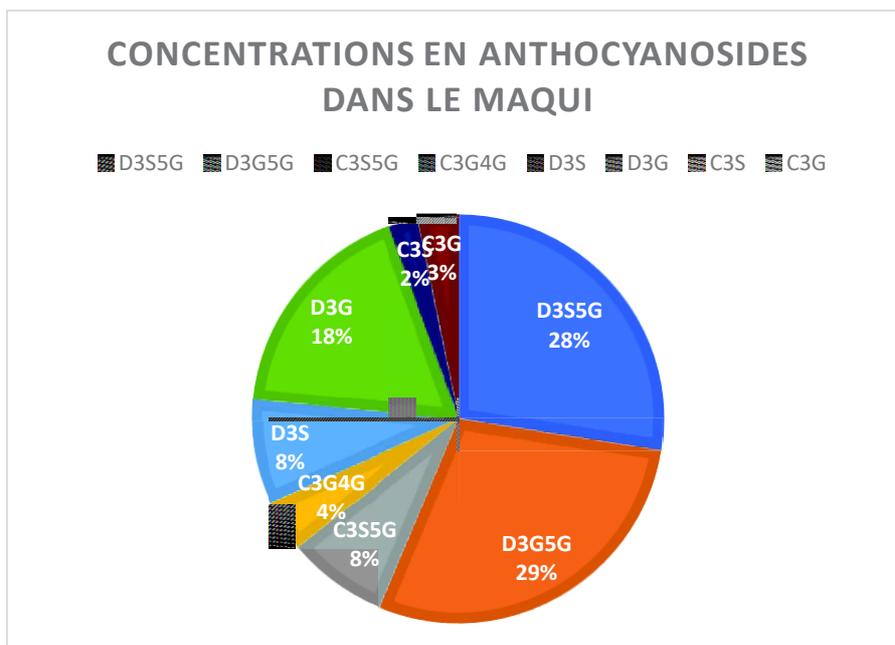


Figure 29 : Concentrations des anthocyanosides dans l'extrait de Maqui (graphique personnel)

○ Comparaison des résultats obtenus chez Escribano et collaborateurs et Anklam Extrakt

Les résultats des laboratoires Anklam Extrakt diffèrent par rapport à ceux de Escribano et collaborateurs.

Nous présentons ci-dessous un tableau comparatif des concentrations en anthocyanosides obtenues lors des deux études.

Tableau 9 : Tableau comparatif des concentrations en anthocyanosides, d'après Escribano-Bailón *et al.*, 2006 et Anklam Extrakt GmbH, 2016.

Anthocyanosides	Concentration (%) (2016)	Signe comparatif	Concentrations (%) (2006)
Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G)	11,811	<	14,5
Delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G)	12,406	>	7,4
Cyanidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (C3S5G)	3,430	<	5,8
Cyanidine-3,5-O-diglucoside (C3G5G)	1,749		
Delphinidine-3-O-sambubioside (D3S)	3,564	<	4,43
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)	7,771	>	5,34
Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)	0,970	<	2,8
Cyanidine-3-O-glucoside (C3G)	1,350	<	2,68
Total=	43, 054	>	42,95

Le dérivé de delphinidine majoritaire chez Anklam Extrakt est la D3G5G. Elle représente 29% des anthocyanosides totaux (34% des anthocyanosides totaux chez Escribano-Bailón et collaborateurs).

Pour Escribano-Bailón et ses collaborateurs, c'est la D3S5G qui est majoritaire.

- **Méthode de dosage par HPLC-PAD-MS**

Il s'agit d'une méthode d'analyse associant chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à un détecteur ampérométrique pulsé à photodiodes (PAD) couplé à un spectromètre de masse (MS). Cette méthode est plus précise que la méthode HPLC/UV-visible car elle nous permet

d'obtenir un spectre de masse de toutes les molécules de l'échantillon étudié avec la possibilité de les identifier par comparaison avec des bases de données.

La pureté des anthocyanosides obtenus a été évaluée par HPLC-PAD-MS.

Le principe de la PAD est basé sur un échange d'ions sur résine. Les ions sont entraînés par une phase mobile et séparés par l'action de la phase stationnaire. Cette technique permet la séparation des ions et l'identification dans des mélanges.

Le spectromètre de masse (MS) a été programmé pour effectuer un balayage de l'ion le plus abondant et a permis l'identification du pic 4. Un balayage a identifié un ion moléculaire à m/z 597 qui a produit un MS unique : fragment à m/z 303 qui correspond aux dérivés de type delphinidol (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

- **Méthode de PH**

Une solution mère éthanolique de C3G de référence à 0,5 mg / ml a été préparée (10 mg de C3G sont pesés dans une fiole jaugée de 10 ml, dissous dans 8 ml d'éthanol dans un bain à ultrasons et complétés jusqu'à un volume final de 10 ml).

La mise en évidence des anthocyanosides dans l'extrait éthanolique de Maqui des laboratoires Anklam se fait, après séparation, par comparaison de la coloration de l'extrait ou des différents constituants déjà séparés selon le PH et par rapport à la solution mère de référence.

Les techniques de séparation utilisées sont la chromatographie sur papier ou sur couche mince par un mélange acide de solvants, comme le solvant de Forestal (acide acétique, eau, acide chlorhydrique 30 :10 : 3 v/v) (Anklam Extrakt GmbH, 2016).

- **Méthode d'hydrolyse**

Dans le but de quantifier séparément les sucres et les génines, une étape d'hydrolyse est nécessaire pour rompre la liaison entre la génine et les oses.

Les anthocyanosides ont été dissous dans de l'acide chlorhydrique à 6 M et chauffés à 100 ° C dans des tubes à essai pendant 40 minutes. L'extrait a ensuite été refroidi, concentré sous vide et le résidu a été dissous dans 1 ml d'eau.

Une portion de 100 μ L de cette solution a été analysée par HPLC-PAD afin d'identifier les anthocyanidols. La portion restante a été récupérée dans un volume minimum d'eau pour l'analyse HPLC de sucres libres.

Cette méthode d'hydrolyse a été confirmée ensuite par une méthode de HPTLC* (Chromatographie sur couche mince performante) (Escribano-Bailón *et al.*, 2006).

- **Méthode de Folin-Ciocalteu**

o Principe

Cette méthode colorimétrique initialement développée par Folin et Ciocalteu, a été améliorée en 1965 par Singleton et Rossi (Singleton & Rossi, 1965) afin de la rendre plus spécifique.

Le réactif de Folin Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique qui est réduit, lors de l'oxydation des polyphénols, en mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène. La coloration bleue produite et dosée par spectrophotométrie UV possède une absorption maximum aux environs de 750 nm. Elle est proportionnelle au taux de composés phénoliques.

o Méthode

0,25 ml d'extrait de Maqui (éthanolique ou aqueux) sont placés dans une fiole jaugée de 25 ml et additionnés de 0,2 ml de réactif de Folin-Ciocalteu. Après 5 min de repos, 1 ml de bicarbonate de sodium est rajouté. La solution est complétée avec de l'eau distillée jusqu'à un volume total de 25 ml.

La solution obtenue est analysée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 720 nm par rapport à une gamme étalon d'acide gallique.

La valeur obtenue pour l'extrait de Maqui est ensuite comparée à la courbe étalon, ce qui nous permet d'obtenir ce qu'on appelle l'équivalent en acide gallique (mg GAE* ou g GAE).

• Etude de González et collaborateurs (2015)

L'indice de Folin-Ciocalteu a été utilisé en 2015 par González et collaborateurs afin de doser les acides phénols présents dans le Maqui. La récolte du Maqui s'est faite sur 3 années successives, 2010, 2011 et

2012 sur 4 clones sauvages récoltés à maturités différentes, des régions de San fernando, Puerto Montt, San Clemente et Entrelagos (González *et al.*, 2015).

Le fruit a été séché et broyé à l'aide d'un pilon dans un mortier afin d'obtenir une poudre avec une taille de particules inférieure ou égale à 0,8 mm. La poudre a été ensuite extraite par de l'éthanol.

Les valeurs de polyphénols totaux ont été exprimées en grammes équivalant d'acide gallique par 100g de poids sec de Maqui (g GAE/100g DW*).

Nous présentons ci-dessous la concentration en polyphénols totaux présents dans le Maqui à différents stades de maturation.

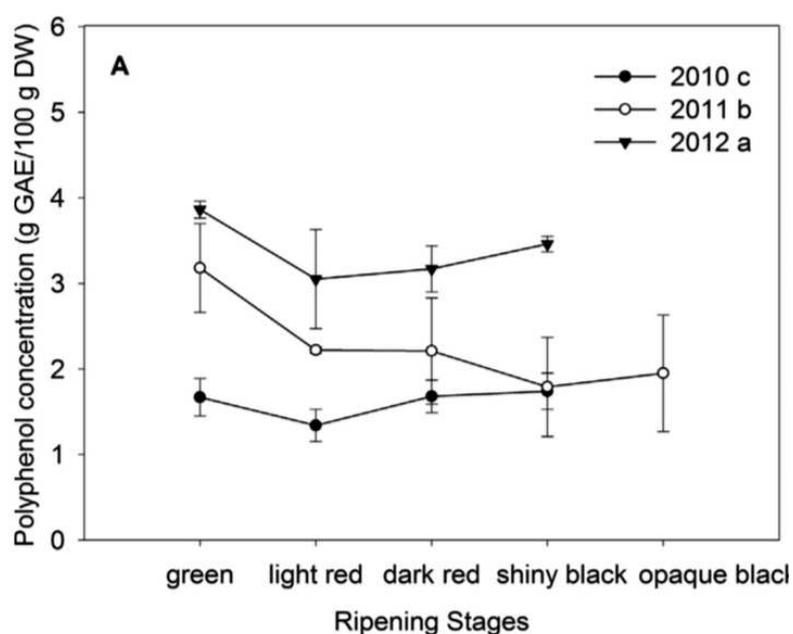


Figure 30: Concentration en polyphénols totaux dans le Maqui à différents stades de maturation (vert, rouge claire, rouge foncé, noir brillant et opaque noir ou sur-maturité (en 2011 uniquement) d'après González *et al.*, 2015.

Les valeurs montrent que la concentration en polyphénols varie en fonction de la maturité du fruit et de l'année de récolte, pour des valeurs comprises entre 1,5 et 4 g/100g, avec un maximum de 4g/100g en 2012 pour les baies vertes.

La figure 31 suivante illustre la concentration en polyphénols réalisée séparément sur les graines et la pulpe du fruit.

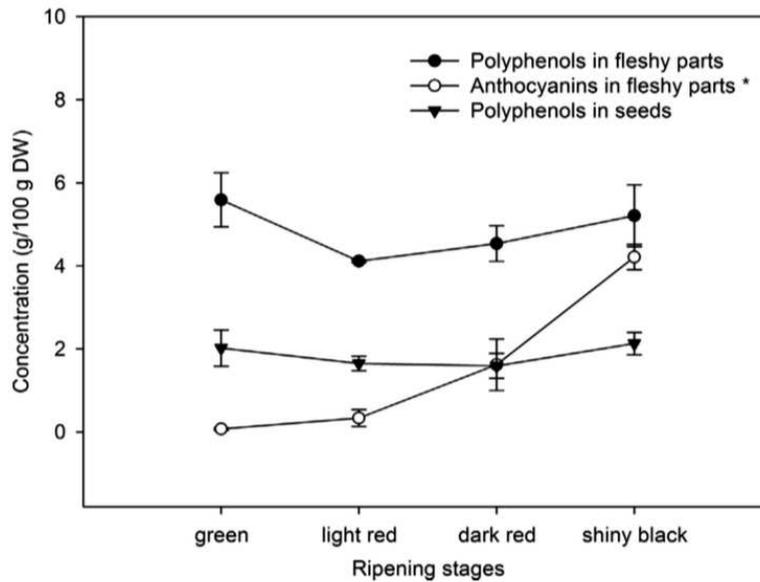


Figure 31: Concentration en polyphénols dans les graines et la pulpe du fruit à différents stades de maturation d’après González *et al.*, 2015.

Les résultats montrent une moyenne de concentrations en polyphénols de 2 g/100g dans les graines, quel que soit le stade de maturation. Dans la pulpe, la concentration varie entre 4,2 et 5,8 g/100g selon le stade de maturation. Les baies mûres, noires brillantes (= shiny black berry) sont les plus concentrées en polyphénols (5,6 g/100g) (González *et al.*, 2015).

La macération semble être la méthode de choix utilisée pour l’extraction des principes actifs du Maqui. Cette extraction a permis la réalisation d’une analyse comparative de la composition du Maqui avec d’autres fruits. Les résultats ont montré la présence d’une forte concentration en polyphénols, essentiellement de type anthocyanosides dans la baie d’*A.chilensis*. Les différentes méthodes d’analyse des fractions polaires ont montré que les anthocyanosides majoritaires étaient des delphinidines.

PARTIE IV :
PROPRIÉTÉS DU FRUIT D'*ARISTOTELIA CHILENSIS* : LE MAQUI

1. Historique des usages du Maqui

1.1. Usage alimentaire

A. chilensis est utilisé depuis toujours par les populations indigènes, aussi bien pour ses feuilles et ses tiges que son fruit, dans l'alimentation, mais aussi pour ses propriétés médicinales.

Au Chili, le Maqui et ses graines sont utilisés pour la fabrication d'un vin local appelée « Tchitcha ». Il s'agit d'une boisson fermentée anciennement consommée pour redonner de la force et de la vitalité au peuple Mapuche. Le Maqui est aussi utilisé comme ingrédient du Curanto, un plat traditionnel de l'archipel de Chiloé.

Les baies de Maqui sont utilisées dans la confection de liqueurs, notamment une boisson préparée selon le procédé basque traditionnel permettant d'obtenir le « Patxaran », liqueur à base de prunelles sauvages. Cette boisson est appréciée comme apéritif et digestif.

1.2. Usage en médecine traditionnelle

Historiquement, le jus de Maqui a été utilisé par les populations chiliennes sous la forme d'une boisson fermentée appelée « Tecu » pour traiter de nombreux maux, en particulier les troubles digestifs, cardiaques et la migraine. Les feuilles, les tiges et le fruit possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Les Mapuches ont exploité le pouvoir des feuilles sous forme d'infusion pour traiter la diarrhée, l'amygdalite aigue, les ulcères de la gorge et de la bouche. Ses propriétés ont été également appliquées chez les animaux.

D'autres usages médicaux ont été rapportés parmi lesquels un effet fébrifuge, tonique, astringent, sédatif, analgésique en plus d'une action mentionnée contre le mal de dents, les aphtes et les diarrhées chroniques (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

1.3. Usage industriel

A. chilensis a fait l'objet de diverses utilisations, notamment comme bois de chauffage, de construction et de menuiserie fine, ainsi que pour la décoration (Dimitri, 1972).

Ce petit arbre à croissance rapide a été aussi utilisé pour la fabrication de casiers à langoustes (Araos, 2015).

Le fruit est tinctorial et sert à réaliser des teintures pour la laine (Schmeda-Hirschmann *et al.*, 2019).

Récemment, les anthocyanes des baies de Maqui, pigments photosensibles, ont été intégrés au sein de panneaux solaires à cellules de Grätzel (cellules photoélectrochimiques) afin d'augmenter leur efficacité et leur stabilité (Leyrer *et al.*, 2016).

2. Propriétés du Maqui

Les flavonoïdes au sens large sont apportés quotidiennement dans les fruits, légumes et boissons telles que le vin et le thé. Ils sont présents à forte concentration dans le Maqui et sont à l'origine de propriétés antioxydantes directes ou indirectes.

2.1. Activité antioxydante

A. chilensis suscite un intérêt croissant en raison des propriétés antioxydantes de ses baies, comparées à d'autres fruits réputés antioxydants (Myrtille, Mûre, Groseille, Cassis...etc).

- *Etude de Guerrero et collaborateurs (2010)*

L'institut d'agro-industrie de l'université de La Frontera à Temuco (Chili), a réalisé une étude sur des baies sauvages et cultivées dans différentes localités des régions de la Araucania et de Los Ríos au Chili afin de comparer leurs capacités antioxydantes, leurs taux en anthocyanes et en polyphénols totaux (cf. tableau 10).

Les échantillons de fruits ont été récoltés sur des plantes adultes, à partir de huit variétés cultivées et huit variétés sauvages.

Les fruits cultivés étaient issus de 3 variétés horticoles de Myrtilles arbustives (*Vaccinium corymbosum* L.) : variétés 'Elliot', 'Brigitta' et 'Brightwell', 2 variétés horticoles de framboises (*Rubus idaeus* L.) : variétés 'Meeker' et 'Heritage', 2 variétés d'Amélanchiers à feuille d'aulne (*Amelanchier alnifolia* (Nutt.) Nutt. ex M. Roem.) : variétés 'Saskatoon Honeywood' et 'Saskatoon Martin', et une variété cultivée de fraise (*Fragaria x ananassa* (Weston) Duchesne ex Rozier).

Les fruits sauvages étaient ceux de la Salsepareille d'Europe (*Smilax aspera* L.), du Sureau noir (*Sambucus nigra* L.), de la Ronce à feuilles d'orme (*Rubus ulmifolius* Schott), de la Goyave du Chili

(*Ugni molinae* Turcz.), de l'Églantier (*Rosa spp.*) (faux-fruits) et ceux du Maqui (*A. chilensis* (Molina) Stuntz) (Guerrero *et al.*, 2010).

Le tableau 10 suivant résume les valeurs de la capacité antioxydante, des anthocyanosides totaux et des polyphénols totaux de deux variétés sauvages de Maqui ainsi que d'autres variétés de fruits chilien sauvages et cultivés.

Tableau 10: Capacité antioxydante (AC), anthocyanosides totaux (TA), et phénols totaux (TP) de différents fruits d'espèces sauvages et cultivées à La Araucanía et Los Ríos au Chili d'après Guerrero *et al.*, 2010.

Fruits cultivés	AC*	TA* (mg/L de cyanidine 3-glucoside ou C3G)	TP* (mg/L d'acide gallique)
Myrtille 'Elliot'	82,5	199,6	429,6
Myrtille 'Brigitta'	76	122,1	318,6
Myrtille 'Brightwell'	84,9	149,6	361
Framboise 'Meeker'	91,8	52,4	521,4
Framboise 'Heritage'	82,6	65,6	389,7
Amélanchier à feuilles d'aulne 'Saskatoon Honeywood'	91,1	196,7	773,9
Amélanchier à feuilles d'aulne 'Saskatoon Martin'	92,3	213,6	1001,9
Fraise cultivée	80,9	43,8	538,3
Fruits sauvages			
Salsepareille d'Europe	67,8	11,9	245,3
Sureau noir	91,4	416,3	788,3
Ronce à feuilles d'orme	87,5	189,3	644,7
Goyavier du Chili	90	15,9	420,9
Églantier 1	94,4	3,8	1457
Églantier 2	95,3	3,2	1140,4
Baies de Maqui 1	83,6	2240,2	457,2
Baies de Maqui 2	89,5	1445,3	346,6
Moyenne	86,3	335,5	614,7

Les résultats ont montré que les baies de Maqui présentaient une teneur totale en anthocyanosides différente selon l'échantillon de Maqui sélectionné (2240,2 mg/L pour l'échantillon 1 et 1445,3 mg/L pour l'échantillon 2). Cette valeur est significativement plus élevée par rapport aux autres fruits inclus dans l'étude (moyenne globale de 335,5 mg/L pour tous les fruits étudiés).

En ce qui concerne les phénols totaux, des teneurs plus élevées que celles du Maqui (457,2 et 346,6 mg/L d'acide gallique) ont été obtenues pour l'amélanchier (773,9 et 1001,9 mg/L d'acide gallique) et l'églantier sauvage (1457,0 et 1140,4 mg/L d'acide gallique) (Guerrero *et al.*, 2010).

- *Etude de Turchetti & Paz (2019)*

Une étude *in vitro* a montré que le jus de Maqui prévenait la peroxydation lipidique des cellules épithéliales humaines en inhibant la xanthine oxydase, ce qui permet la réduction du stress oxydatif intracellulaire. Cette forte activité antioxydante est corrélée à la teneur en polyphénols révélée par les indices ORAC et FRAP* (Turchetti & Paz, 2019).

Il existe en effet, plusieurs méthodes pour évaluer la capacité antioxydante des fruits. Ces tests sont présentés dans l'annexe n°3. Pour le Maqui, les méthodes utilisées sont les méthodes ORAC, TRAP*, FRAP et le test DPPH*.

- *Etude de Miranda-Rottmann et collaborateurs (2002)*

Sept espèces de fruits (Raisin (= grape), Canneberge (= cranberry), Framboise (= raspberry), Myrtille (= blueberry), Fraise (= strawberry), Mûre (= blackberry) et Maqui (=maqui berry)), couramment consommés dans la ville de Purranque au Chili, ont été classés en fonction de leurs polyphénols totaux et des valeurs TRAP de chacun. Les résultats sont résumés dans la figure suivante.

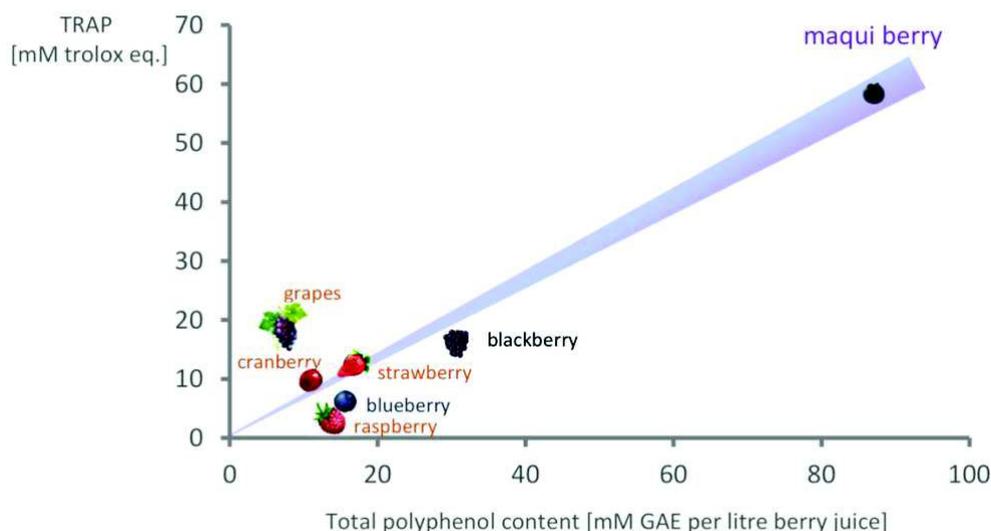


Figure 32: Corrélation entre les composés phénoliques totaux et les valeurs TRAP de différents fruits d'après Miranda-Rottmann *et al.*, 2002.

Nous pouvons observer sur la figure 32 que les concentrations en polyphénols totaux (exprimés en milli mole d'acide gallique par litre de jus de fruit) et les indices TRAP (exprimés en milli mole équivalent trolox) sont significativement plus élevés pour le Maqui que pour les autres fruits.

Remarque : l'équivalent trolox donne une mesure de la capacité antioxydante globale d'une substance ou d'un mélange

- *Etude de Speisky et collaborateurs (2012)*

Vingt-sept espèces de fruits, couramment consommées par les populations des Andes du sud ont été classées en fonction de leurs valeurs ORAC.

Les 27 fruits sont : Mangue (MNG), Kiwi (KFH), Banane (PLC), Figue de Barbarie (TUN), Clémentine 'tangerine' (MND), Poire 'Winter Nelis' (PER), Abricot (DFG), Nectarine (NEC), Fraise (FRU), Grenade (GRA), Pomme 'Royal Deli' (MNR), Avocat 'Hass' (PAL), Pêche 'Zee Lady' (DFZ), Amande biologique (ACP), Raisin 'Chardonnay' (UVC), Pamplemousse rose (POR), Cerise 'Bing' (CFB), Framboise (FRA), Groseille rouge (ZF), Prunes noires (CIN), Myrtille 'Elliot' (AFE), Mûre (MOF),

Goyavier du Chili (MUF), Noix (NUC), Corossol (*Annona* sp.) (CHF), **Maqui (MQF)** et Calafate (*Berberis microphylla*) (CAF).

Comme le montre la figure 33 suivante, les valeurs ORAC varient entre 500 $\mu\text{mol TE}^*$ /100 g (d'équivalent Trolox pour 100 g de poids sec de fruit) et 25000 $\mu\text{mol TE}$ /100 g.

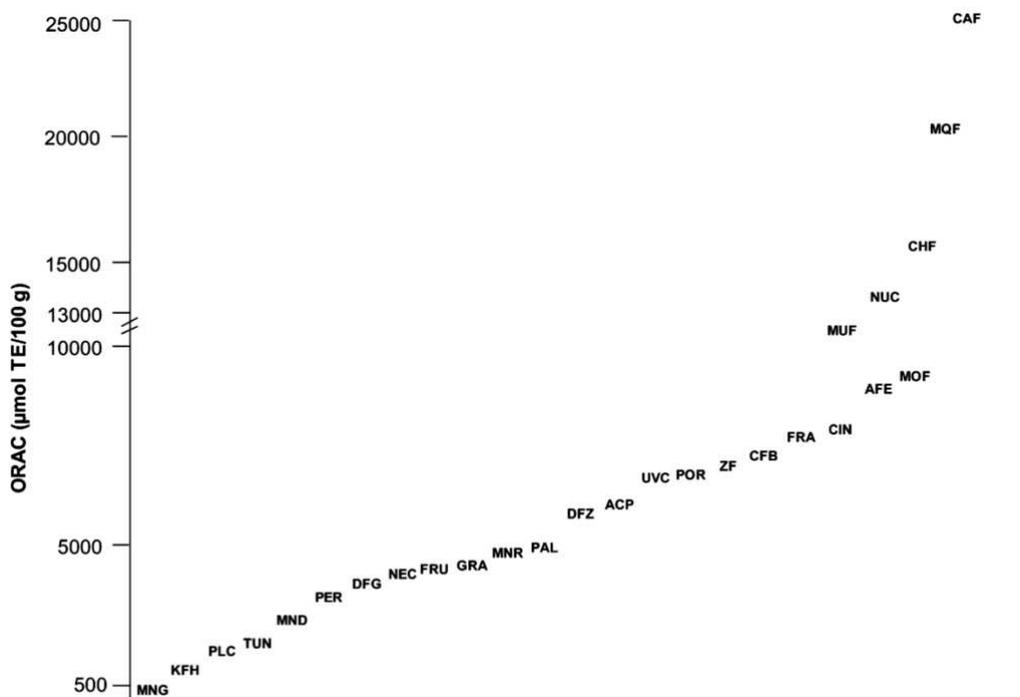


Figure 33: Classement des fruits en fonction de leurs valeurs ORAC d'après Speisky *et al.*, 2012.

Ce classement confirme les résultats de Miranda-Rottmann obtenus en 2002. Toutefois, nous pouvons constater que le Calafate présente une valeur ORAC de 25000 $\mu\text{mol TE}$ /100 g, plus élevée que celle du Maqui qui est de 20000 $\mu\text{mol TE}$ /100 g. En 3^{ème} place, se trouve la Pomme avec 15000 $\mu\text{mol TE}$ /100 g alors que les valeurs d'ORAC les moins élevées reviennent respectivement à la Mangue, au Kiwi et à la Banane.

- *Etude de Tanaka et collaborateurs (2013)*

En 2013, une étude *in vitro* a montré que l'association MBE - anthocyanosides (D3G5G et D3S5G) était capable d'empêcher l'apoptose des cellules photo-réceptrices de rétine humaine induite par la lumière visible, via l'inhibition de la production d'espèces réactives de l'oxygène (Ros*). L'inhibition de Ros

induit le blocage de la phosphorylation du mitogène P-38 responsable de l'activation des MAP Kinases* et donc de la production de cytokines pro-inflammatoires illustré sur la figure 34.

Rappel : le terme Ros (Reactive oxygen species) ou Ero (Espèces réactives de l'oxygène) comprend à la fois à des radicaux et des molécules oxygénées instables ayant la particularité de former plus facilement des radicaux libres. Ce groupe de molécules contient généralement un ou plusieurs électrons non appariés (exemples : l'anion superoxyde O_2^- , l'oxygène singulet O_2^{\cdot} , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ou encore de l'ozone O_3) ce qui les rend extrêmement sensibles à l'interaction avec les polymères tels que les protéines, l'ADN, les lipides et les glucides (Buonocore et al., 2010). Le plus souvent, les Ros sont libérées par les cellules de l'organisme en cas de stress oxydatif.*

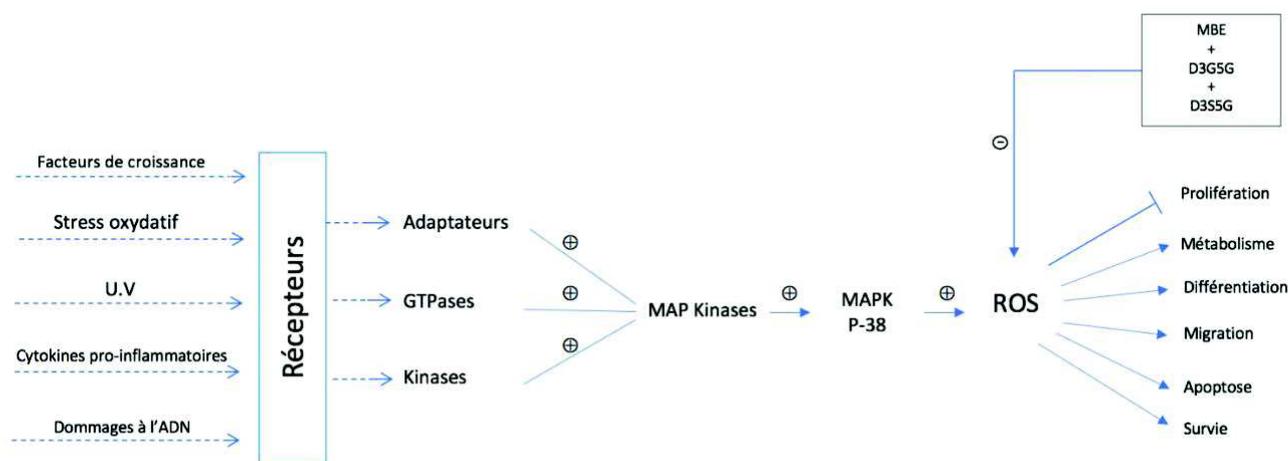


Figure 34: Rôle du Maqui dans l'inhibition du cycle d'activation des MAP Kinases intracellulaires (schéma personnel).

2.2. Activité sur le diabète de type II

- En 2004, Tsuda et ses collaborateurs ont démontré le rôle des cyanidines et plus particulièrement de la C3G dans la diminution de l'insulino-résistance dans des adipocytes de rats. Les résultats *in vitro* ont montré que les adipocytes traités avec la C3G ont vu leur sécrétion d'adipocytokines (adiponectine et leptine) augmentée. L'adiponectine présente des propriétés de sensibilisation à l'insuline, et sa concentration est diminuée en cas d'obésité souvent associée à une insulino-résistance. Elle agit sur les récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 pour améliorer l'entrée

cellulaire du glucose et l'oxydation des acides gras au niveau des muscles et du foie. La leptine, appelée aussi « hormone de la satiété » est une hormone digestive peptidique qui régule les réserves de graisses et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété.

Ces données laissent suggérer que les cyanidines seraient impliquées dans la prévention de l'obésité et du diabète (Tsuda *et al.*, 2004).

- Une étude réalisée *in vivo* en 2012 sur des souris diabétiques obèses a montré une amélioration de la glycémie à jeun et une meilleure tolérance au glucose suite à un traitement à base de MBE. Une diminution de la production de glucose et une expression accrue de la glucose-6-phosphatase induite par l'insuline ont été observées dans les cellules hépatiques. Il a été démontré que cet effet était dû à la D3S5G présente dans le MBE (Rojo *et al.*, 2012).

2.3. Activité cardioprotectrice

Deux études *in vivo* ont été réalisées séparément sur des modèles murins par deux groupes de chercheurs indépendants.

↳ La première étude de Schreckinger et collaborateurs a montré que l'extrait méthanolique de Maqui possédait des effets protecteurs sur un modèle d'ischémie aigue cardiaque chez le rat. Il a été démontré que cet extrait était capable de protéger les cellules de l'organisme contre le stress oxydatif en réduisant la peroxydation lipidique (Schreckinger *et al.*, 2010).

↳ La deuxième étude de Turchetti et Paz a montré que l'extrait sec de poudre de Maqui possédait un effet cardioprotecteur par inhibition de l'adipogenèse et de l'inflammation. Cet effet passe aussi par la prévention de l'oxydation des LDL* (Turchetti & Paz, 2019).

2.4. Activité neuroprotectrice

Des neurones hippocampiques de rats contenant des amas de peptide béta amyloïde (A β *) (impliqué dans la maladie d'Alzheimer) ont été mises en culture avec de l'extrait sec de poudre de Maqui (MBE).

Une restauration du flux calcique dans les canaux calciques transmembranaires a été mise en évidence, avec remodulation dendritique.

Les résultats suggèrent que le MBE induit des changements dans la cinétique d'agrégation de A β en produisant des variations dans la phase de nucléation, et en provoquant une modification au niveau de l'insertion de la thioflavine T dans les feuillettes β aboutissant à une fonction neuroprotectrice tout en assurant une bonne communication neuronale (Fuentelbo *et al.*, 2012; Turchetti & Paz, 2019).

2.5. Activités anti-inflammatoire et analgésique

Une activation des voies de signalisation inflammatoire aboutissant à une production anormale de cytokines pro-inflammatoires est l'une des caractéristiques d'un état inflammatoire chronique.

L'inflammation chronique est connue comme étant un facteur principal du développement de troubles métaboliques liés à l'obésité, avec notamment une résistance à l'insuline et un processus d'athérosclérose.

Deux enzymes sont impliquées dans l'activation de cette réponse inflammatoire. Ce sont l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS*) et la cyclooxygénase 2 (Cox-2*).

iNOS et Cox-2 peuvent catalyser la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) et de la prostaglandine E2 (PGE2*) qui activent à leur tour la cascade pro inflammatoire.

Par conséquent, l'inhibition de l'expression de ces enzymes ou de leurs produits peut aider à réduire la cascade de l'inflammation.

Une étude *in vitro* a été menée en 2010 par un groupe de chercheurs sur la lignée de macrophages murins RAW 264.7* stimulés par des lipopolysaccharides (LPS*) en présence de MBE. L'étude consistait à mesurer la production de marqueurs de l'inflammation tels que le NO, la PGE2, et l'expression d'iNOS et de Cox-2 après stimulation. Les résultats obtenus ont montré des effets intéressants sur les médiateurs de l'inflammation avec une diminution de la production de NO, de PGE2, de iNOS et de Cox-2 (Schreckinger *et al.*, 2010).

Dans une étude récente de 2019 portant sur le MBE, d'autres effets du Maqui ont été décrits parmi lesquels il est cité la maintenance de l'intégrité génomique, et la modulation du système immunitaire par l'inhibition de l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire (le même effet recherché par le traitement Natalizumab). Cette inhibition se réalise à travers la suppression des VCAM*. Lors du processus inflammatoire, l'adhésion des leucocytes active la dégranulation mastocytaire d'une part et le facteur de transcription Nf-KB* d'autre part. Par exemple, dans le cas d'une sclérose en plaques, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hématoencéphalique (BHE*). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

Le MBE réduit également la production de certaines cytokines pro inflammatoires comme les IL*-1 bêta, IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ *, TNF- α * et MCP-1*.

Ces résultats pourraient suggérer l'introduction du Maqui dans des préparations à visée dermatologique antiinflammatoire dans la rosacée, les coups de soleil et d'autres lésions inflammatoires limitées (Turchetti & Paz, 2019) mais aussi dans l'œdème de l'oreille (périchondrite de l'oreille) (Cespedes *et al.*, 2010).

D'autres expérimentations *in vitro* ont été réalisées par Reyes-Farias et ses collaborateurs afin d'évaluer la capacité d'extraits de Maqui et de Myrtille à bloquer l'interaction délétère entre les adipocytes 3T3-L1 et les macrophages RAW264.7, source d'inflammation. Les extraits de ces fruits présentent d'importantes caractéristiques inhibitrices de la réponse inflammatoire, en faisant un outil thérapeutique potentiel contre les comorbidités associées au développement de l'obésité (Reyes-Farias *et al.*, 2015).

3. Autres propriétés

Action anticancéreuse :

L'extrait de Maqui a été testé *in vitro* sur des cellules Caco-2 d'adénocarcinome colorectal humain. La modulation d'activité de certains marqueurs de l'inflammation et de l'activation de certaines défenses cellulaires suggèrent des activités anti-tumorales et anti-inflammatoires (Turchetti & Paz, 2019)

Action ostéoprotectrice :

↳ Des études *in vitro* réalisées par Moriwaki et ses collaborateurs ont révélé que le traitement par le chlorure de delphinidine inhibait nettement la différenciation des cellules RAW264.7 en ostéoclastes en comparaison avec le chlorure de cyanidine et le chlorure de péonidine (Site internet n°22)

↳ Dans une autre étude réalisée par le même groupe de chercheurs, l'administration orale du chlorure de delphinidine a empêché de manière significative la perte osseuse induite par RANKL* chez les modèles de souris ostéoporotiques et les souris ovariectomisées. Des preuves ont été fournies mentionnant que la delphinidine a pu supprimer l'activité de certains facteurs des voies de signalisation impliquées dans la différenciation et l'activité des ostéoclastes (NF-kB, c-fos* et NFAT*c1 (Horsley &Pavlath, 2002) (Site internet n°22).

Ces résultats suggèrent fortement que la delphinidine est l'inhibiteur le plus puissant de l'ostéoclastogenèse et pourrait être un agent efficace dans la prévention de la perte osseuse au cours de l'ostéoporose post-ménopausique (Site internet n°22).

4. Étude pharmacocinétique

Une étude pharmacocinétique récente de biodisponibilité et bioactivité *per os* a été réalisée sur quatre polyphénols présents dans l'extrait de Maqui. Il s'agit de la D3G, de la C3S, de l'acide gallique (AG) et de l'acide protocatéchique (APC*) (Schön *et al.*, 2018).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la métabolisation ou non de ces polyphénols en mesurant leur taux sanguin.

L'étude a porté sur 12 volontaires sains, hommes et femmes non-fumeurs âgés de 18 à 50 ans avec un IMC* supérieur ou égal à 19 et inférieur ou égal à 30.

L'étude s'est déroulée dans des conditions identiques pour tous les participants : régime alimentaire pauvre en polyphénols et anthocyanes sur 3 jours.

La dose journalière administrée a été de 4 capsules dosées à 250 mg de MBE en une seule prise à jeun.

Les participants ont dû évaluer leur tolérance au traitement selon plusieurs degrés de tolérance : « bien toléré », « légèrement inconfortable » ou « très inconfortable ».

Les principaux sites d'absorption des anthocyanosides sont la cavité buccale, l'estomac et le jéjunum. L'absorption par le système gastro-intestinal et la concentration plasmatique des polyphénols dépendent de la structure chimique de la molécule, c'est ce que Talavera et collaborateurs ont pu mettre en évidence par une étude sur l'animal réalisée en 2004 (Talavera *et al.*, 2004).

D3G et la C3S représentent les anthocyanosides présents dans le MBE. AG et APC sont des métabolites d'anthocyanosides.

Pour pouvoir quantifier les anthocyanosides, une extraction en phase solide (SPE) d'un échantillon de plasma a été réalisée.

Les concentrations de AG et APC étant inférieures à la limite de quantification, il a été décidé de les évaluer qualitativement.

Les évaluations concernant l'AG et l'APC ont été évaluées à partir de surfaces graphiques.

Le profil pharmacocinétique des quatre molécules, a été tracé après mesures répétées en utilisant le test d'analyse de variance (ANOVA) et de comparaisons multiples (test de Dunnett).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés individuellement avec les courbes des concentrations sanguines en fonction du temps.

Résultats concernant la D3G et la C3S

Les résultats ont révélé une augmentation significative très rapide des taux sanguins sous forme non métabolisée avec un pic cinétique (=concentration maximale : Cmax) 1h après administration, un second pic ayant été détecté 3 et 4 h après la prise pour la C3S uniquement (cf. fig. 35).

Des valeurs de Tmax (Tmax = temps au bout duquel une concentration maximale est notée), ont été observées pour les deux anthocyanosides étudiés.

La valeur de Cmax mesurée dans le sang pour la D3G a été plus élevée que celle de la C3S (35 nmol/L contre 6 nmol/L). Pour cette dernière, un deuxième pic de concentration a été détecté.

Résultats concernant l'acide gallique et l'acide protocatéchique

Le métabolisme de ces acides peut se produire dans tout le tractus gastro-intestinal, notamment par le microbiome, ainsi que pendant le métabolisme systémique.

Notons que le MBE a été fourni à jeun et qu'un transit très rapide était donc attendu. D'après les données présentées, on note une augmentation rapide et précoce des concentrations avec une Tmax moyenne enregistrée de $0,8 \pm 0,3$ h pour l'APC et de $1,6 \pm 1,5$ h pour l'AG.

L'acide protocatéchique a été mesuré dans le sang quelques minutes après ingestion ($T_{max}= 0,8h$). Cette augmentation rapide de la concentration de l'APC dans le sang peut s'expliquer par une rapide absorption stomacale.

Le tableau suivant résume le profil pharmacocinétique des polyphénols étudiés.

Tableau 11: Tableau résumant le profil pharmacocinétique des quatre molécules étudiées.

Molécules	Tmax	Plage	Cmax
Delphinidine-3-O-glucoside (D3G)	$1.0 \pm 0.3h$	0,5 à 1h	35 nmol/l
Cyanidine-3-O-sambubioside (C3S)	$2.0 \pm 1.1h$	1 à 4h	6 nmol/l
Acide gallique (AG)	$1.6 \pm 1.5h$	1 à 4h	2800 [AUC]
Acide protocatéchique (APC)	$0.8 \pm 0.3h$	0,5 à 1h	300 [AUC]

Les figures 35 et 36 représentent le profil pharmacocinétique des quatre molécules, soit l'évolution de la concentration sérique en fonction du temps.

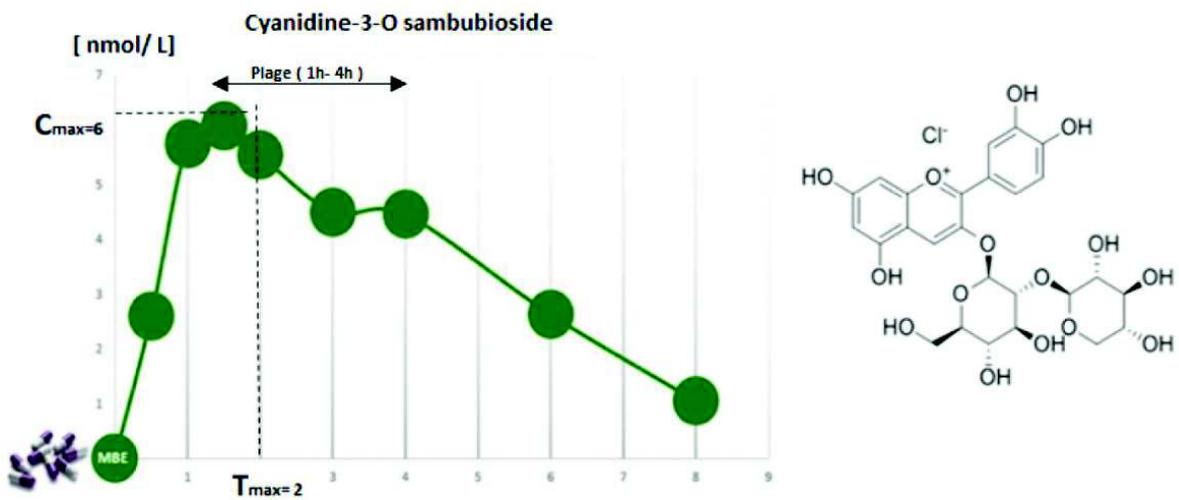
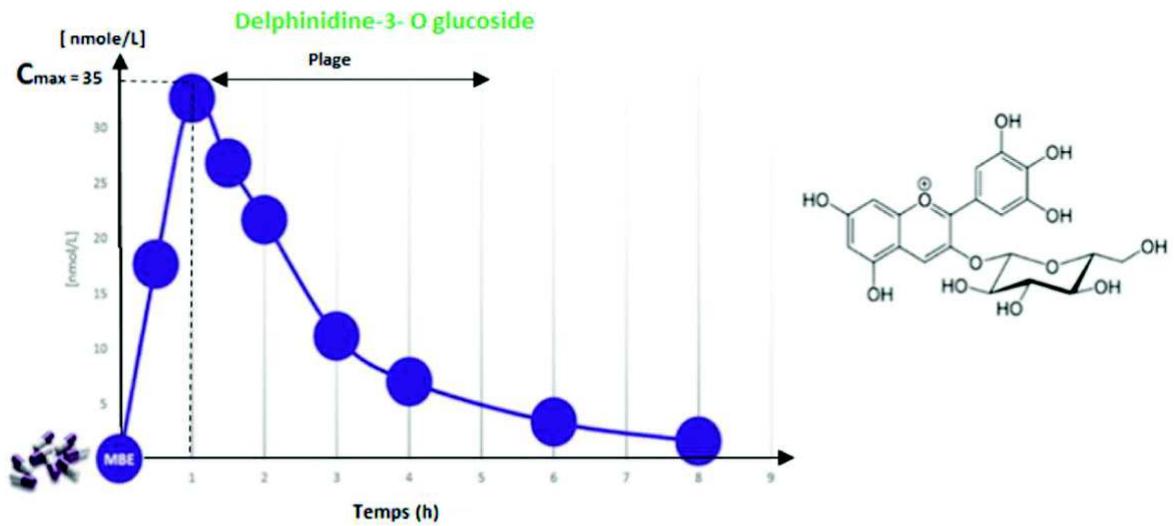


Figure 35: Profils pharmacocinétiques de la D3G et C3S d'après Schön *et al.*, 2018.

AUC* : aire sous la courbe concentration-temps observée au-dessus de la ligne de base.

C_{max} : concentration sérique maximale. T_{max} : temps pour atteindre la concentration sérique maximale C_{max}.

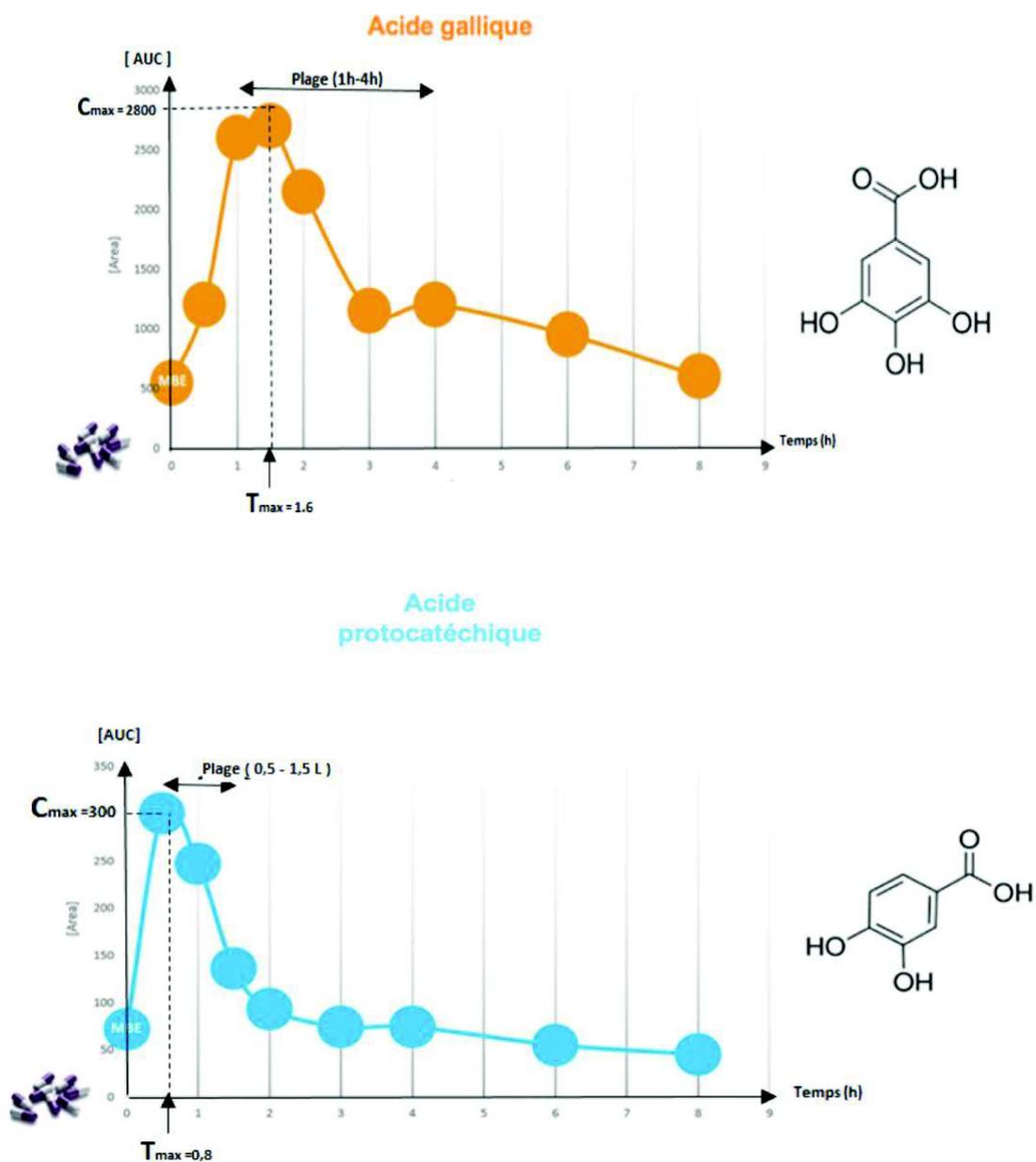


Figure 36: Profil pharmacocinétique de l'AG et l'APC d'après Schön *et al.*, 2018.

En conclusion de cette étude pharmacocinétique, nous pouvons dire que les résultats ont confirmé une absorption et un métabolisme rapide des deux anthocyanosides sélectionnés (bonne biodisponibilité), avec un profil légèrement différent entre la D3G et la C3S (pic plus tardif pour la C3S).

Les acides phénoliques AG et APC ont été confirmés comme étant les produits de dégradation des anthocyanosides.

Dans le cadre de recherches ultérieures, l'identification et le mode d'action d'autres anthocyanosides présents dans le MBE mériteraient d'être étudiés sur le plan de leur activité biologique.

Durant ces dernières années, un certain nombre de produits nutraceutiques à base de Maqui sont apparus sur le marché international (France, Chine, Allemagne). Ce fruit, très riche en flavonoïdes et notamment en anthocyanes, a montré des activités anti-inflammatoire et antioxydante ; potentiellement utiles dans les traitements au long cours de différents troubles chroniques dégénératifs.

C'est ce que nous allons étudier dans la partie V de notre travail, avec notamment l'activité du Maqui contre la sécheresse oculaire.

PARTIE V :
INTERÊT NUTRACEUTIQUE DU MAQUI

Le marché mondial des compléments alimentaires est en constante progression (100% de croissance attendue d'ici 2025), porté par des enjeux majeurs de santé publique (Site internet n°15).

Le marché français est quant à lui également en forte croissance depuis une quinzaine d'années, en lien avec l'augmentation de la moyenne d'âge nationale et de la prise de conscience de la population de la relation entre alimentation et santé.

Depuis son utilisation traditionnelle par le peuple Mapuche, jusqu'à l'intérêt grandissant qui lui est porté ces dernières années au niveau international, le Maqui a parcouru un long chemin vers la reconnaissance. Un marqueur significatif de cette tendance, est le nombre de publications scientifiques relatives à *A.chilensis*, qui a été multiplié par six ces vingt dernières années. Ces publications proviennent, entre autres, des Etats-Unis, du Japon, du Canada, de Chine, d'Allemagne ou encore d'Espagne (Fernández *et al.*, 2019). Cet intérêt est lié à sa composition en antioxydants, pouvant être intégrés dans la fabrication de compléments alimentaires à l'échelle internationale.

Le Maqui est considéré à la fois comme aliment traditionnel et nouvel aliment. La commission européenne l'a notifié en tant qu'**aliment nouveau traditionnel** (Brauch *et al.*, 2016 ; Site internet n°11). Du fait de son fort potentiel antioxydant, le Maqui possède un rôle dans la lutte contre la sécheresse oculaire, rôle que nous allons présenter dans cette partie de notre travail.

Des études ont été réalisées sur l'animal et l'homme, dont nous allons détailler le contenu un peu plus loin dans le texte.

Afin de mieux comprendre la place qu'occupe le Maqui sur le plan nutritionnel, il est intéressant de rappeler quelques définitions.

1. Rappels de quelques définitions

NUTRACEUTIQUE : le terme « nutraceutique » ne possède pas de définition officielle mais provient de la contraction des deux mots « nutrition » et « pharmaceutique ».

Un nutraceutique est un produit fabriqué à partir d'un aliment, qui en plus d'avoir un rôle nutritionnel, est capable de fournir au corps certains ingrédients actifs bénéfiques pour la santé (Araos, 2015). Un nutraceutique ne possède pas par définition d'effets thérapeutiques.

Les deux termes nutraceutique et complément alimentaire (CA*) se recoupent et sont utilisés dans la plupart des cas en tant que synonymes.

ALIMENT FONCTIONNEL : un aliment fonctionnel est un aliment qui a prouvé, au-delà de ses qualités nutritionnelles, un effet bénéfique sur une ou plusieurs fonctions de l'organisme. Il peut avoir la capacité de maintenir, voire d'améliorer l'état de santé et de bien-être ou de réduire le risque de maladie (aliment santé) (Site internet n°5).

ALICAMENT : un alicament est un terme qui résulte de la contraction des deux termes « aliment » et « médicament » et désigne des aliments ayant des vertus médicamenteuses et possédant des effets thérapeutiques.

DENRÉE ALIMENTAIRE (ou aliment) : le règlement de la Commission Européenne (CE*) numéro 178/2002 du parlement européen et du conseil du 28 janvier 2002 définit une denrée alimentaire ou un aliment comme : « toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain ».

NOUVEL ALIMENT (ou Novel food pour les Anglo-Saxons): tout aliment ayant été très peu consommé dans l'Union Européenne (UE*) avant mai 1997 est considéré comme un nouvel aliment (arrêté du 15 mai 1997). Cette catégorie contient les aliments provenant de nouvelles sources (huile de Krill par exemple), de nouvelles substances à visée alimentaire (stérols végétaux), ainsi que de nouveaux moyens technologiques de production tel que les nanotechnologies.

Les Bananes, les Tomates, les pâtes, les fruits tropicaux, le Maïs, le Riz et la plupart des épices que nous connaissons aujourd'hui en Europe, furent considérés comme de nouveaux aliments en leur temps. Parmi les arrivées récentes figurent les graines de Chia, les aliments à base d'algues, le fruit du Baobab ou le Physalis (Alkékenge du Pérou ou Groseille du Cap), **le Maqui** etc. (Sites internet n°2 et 13).

ALIMENT TRADITIONNEL : un aliment traditionnel est un aliment d'origine animale ou végétale prélevé dans un milieu local, d'un pays extérieur à l'UE, faisant l'objet dans ce pays, d'utilisations anciennes jugées culturellement acceptables. Les aliments traditionnels forment donc un sous-ensemble des nouveaux aliments.

COMPLEMENT ALIMENTAIRE : selon la Directive 2002/46/CE du parlement Européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les compléments alimentaires, la définition officielle d'un complément alimentaire est la suivante :

« Les CA sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, généralement sous forme de gélules, pastilles ou comprimés » (Site internet n°17).

Par définition, un CA ne peut ni avoir ni revendiquer d'effets thérapeutiques. Il ne peut que présenter des allégations.

Présentés sous forme de doses, les CA ou nutraceutiques existent sous plusieurs formes galéniques : gélules, comprimés, sirops, ampoules, capsules, sachets... Ils peuvent être composés de divers ingrédients ayant un effet nutritionnel et physiologique. Les ingrédients peuvent être des vitamines et minéraux, des substances à but nutritionnel ou physiologique (acides aminés, oméga-3...), des plantes ou préparations de plantes, des ingrédients d'origine animale (huiles de poissons, propolis...), des ferments et levures (probiotiques, levure de bière...), des fruits (Maqui, Myrtille...) et des légumes.

Les CA permettent dans la plupart des cas une rationalisation de la consommation de médicaments puisqu'ils sont recommandés généralement en prévention avant l'utilisation de ces derniers.

Leurs principaux rôles sont :

- Pallier aux déficiences alimentaires pour répondre au mieux aux besoins spécifiques de certaines populations telles que les femmes enceintes ou les personnes âgées.
- Aider à éliminer ou atténuer les inconforts quotidiens comme par exemple le stress, les problèmes digestifs, les douleurs articulaires, le manque de sommeil, etc...
- Agir sur la diminution des facteurs de risques de maladies chroniques (baisse du cholestérol, renforcement de la densité minérale osseuse, etc...)

ALLÉGATION SANTÉ : une allégation santé est une promesse figurant sur l'emballage d'un produit. Il s'agit d'un message qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles intéressantes. Ces propriétés doivent être véridiques et justifiées pour ne pas induire le consommateur en erreur.

Ces dernières doivent être reliées à l'ingrédient permettant de les utiliser. Ainsi, la communauté européenne rappelle que l'allégation santé doit être utilisée uniquement pour un nutriment ou un aliment pour lequel elle a été autorisée et non pour le produit qui les contient.

2. Application au Maqui

2.1. Maqui en tant que nouvel aliment

Depuis le 1^{er} janvier 2018, le nouveau règlement (UE) 2015/2283 sur les nouveaux aliments est applicable. Il abroge et remplace le règlement (CE) n°258/97 et le règlement (CE) n°1852/2001 qui étaient en vigueur jusqu'au 31 décembre 2017 (Sites internet n°7, 8 et 9). La nouvelle législation confère de nouvelles responsabilités à la communauté européenne qui devient chargée de l'autorisation des nouveaux aliments après une évaluation de leur sécurité alimentaire par l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA*).

Les pétitionnaires qui présentent une demande pour un nouvel aliment doivent soumettre un dossier décrivant le produit. Ce dernier doit inclure des données sur la composition et sur les propriétés nutritionnelles, toxicologiques et allergènes du nouvel aliment, ainsi que des informations relatives au processus de production, aux utilisations et aux niveaux d'utilisations proposés.

Ce nouveau règlement facilite l'introduction d'aliments nouveaux et innovants pour les entreprises du secteur alimentaire sur le marché de l'UE, tout en maintenant un niveau élevé de sécurité alimentaire pour les consommateurs européens (Voir détails annexe n°4).

Ce n'est qu'en mai 2018, que la CE a décidé d'inclure le Maqui dans le catalogue des « nouveaux aliments ou novel foods » avec la mention « non considéré comme nouveau dans les compléments alimentaires » (cf. annexe n°5 & site internet n°6).

Notons que le Maqui ne rentre pas dans le catalogue des aliments destinés à l'alimentation animale, et n'est donc pas considéré comme « feed » (food pour les hommes et feed pour les animaux).

2.2. Maqui en tant qu'aliment traditionnel

Depuis mai 2018, le Maqui fait partie des aliments traditionnels. Il satisfait aux exigences de l'UE demandant une preuve de son utilisation sans danger dans au moins un pays hors UE durant 25 ans.

Remarque : le Maqui possède également une approbation : « Halal » et « Casher » (cf. annexes n°6 et n°7).

2.3. Maqui et compléments alimentaires

2.3.1. Législation des allégations de santé

Les allégations utilisées ne doivent pas avoir la prétention d'attribuer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni d'évoquer ces propriétés, comme l'interdit le cadre général de l'étiquetage des aliments (site internet n°10).

Par ailleurs, les allégations ne doivent pas être trompeuses ou mensongères. Les allégations nutritionnelles et de santé doivent aussi être justifiées scientifiquement comme le stipule le règlement (CE) N° 1924/2006 relatif aux allégations nutritionnelles et de santé, qui entraîne entre autres la nécessité d'obtenir une autorisation (visée par l'EFSA) préalable à l'utilisation d'allégations avant toute mise sur le marché.

2.3.2. Allégation santé oculaire

Tout ce qui vient d'être énoncé concernant les allégations nutritionnelles de santé, est vrai pour l'allégation santé oculaire. Pour avoir une allégation santé oculaire, un CA doit contenir au minimum trois ingrédients bénéficiant de cette approbation (cf. tab. 12).

Ces allégations de santé oculaire ont été autorisées par l'Article 13.1 du règlement CE 1924/2006 et apparaissent dans le journal de l'EFSA.

Tableau 12: Liste des ingrédients possédant une allégation santé oculaire en Europe d'après l'EFSA.

Ingrédients	Revendications autorisées
Vit B2 (Riboflavine)	Contribue au maintien d'une vision normale
Zinc	
Omega 3 (acide alpha linoléique, acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque) [Omega 3 (ALA*, EPA*, DHA*)]	
Vit A (Rétinol) [Béta carotène]	
Vit E (tocophérols et tocotriénols)	Protège les cellules du stress oxydatif

Au sein de l'UE, le Maqui ne possède à ce jour aucune allégation à l'exception de l'Italie, où il bénéficie de la mention « antioxydant ».

En tant que nouvel aliment traditionnel, le Maqui est intégré dans la composition des CA.

Dans le paragraphe suivant, nous ferons un rappel sur les conditions de commercialisation d'un CA.

2.3.3. Conditions de commercialisation d'un complément alimentaire (CA)

La commercialisation d'un CA dépend du code de la consommation. Il fait l'objet de déclarations auprès de la Direction de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF*) qui prend en charge le volet administratif (Exemple d'autorisation de commercialisation délivrée par la DGCCRF pour le CA Lacrymaq® : cf. annexe n°8) et de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (Anses*) qui s'occupe des informations scientifiques notamment en ce qui concerne les risques pour la santé.

Un dispositif de nutrivigilance a été mis en place en 2009 par l'Anses, permettant d'identifier et de collecter les effets indésirables déclarés par les professionnels de santé, les fabricants ou distributeurs et ainsi que tout particulier. Ces données serviront par la suite pour évaluer les risques liés à la consommation de ces produits et permettre de fixer une teneur limite spécifique à chaque ingrédient présent dans la formule du CA.

En ce qui concerne la mise sur le marché d'un CA, il est possible de rencontrer 3 cas de figure :

- Si le CA est conforme à la législation française une simple déclaration suffit.
- Si le CA contient des ingrédients non autorisés en France, mais qui sont légalement autorisés dans un état membre de l'UE ou de l'espace économique européen, le principe de la libre circulation des marchandises s'applique, permettant une simplification de la démarche administrative.
- En revanche, si les composants du CA ne sont pas autorisés en Europe, il fait l'objet d'une évaluation sanitaire par les experts de l'ANSES.

Contrairement aux médicaments, la mise sur le marché des CA ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché (AMM*), fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. L'industriel est le seul responsable de la conformité des CA qu'il met sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que de transparence vis-à-vis du consommateur (Sites internet n°3 et 9).

Le poids financier du marché mondial des nutraceutiques en santé oculaire ne cesse d'augmenter. Les chiffres enregistrés proviennent en partie de l'explosion de la consommation

des CA à base de Maqui par l'Amérique du sud, la Corée du sud et l'Europe principalement (Voir détails annexe n°10).

3. Principaux compléments alimentaires commercialisés à base de Maqui

Les formes de commercialisation du Maqui diffèrent d'un pays à un autre. Nous pouvons citer par exemple :

- les confitures, barres de céréales ou glaces
- les jus de fruit mélangés à la myrtille, à la baie d'açaí, à la grenade ou à la rose musquée
- les infusions à base de fruit déshydraté
- la liqueur à base de fruit (Chicha de Maqui ou « Teku »)
- la poudre de fruit lyophilisée

En France, les formes à base d'extrait sec de Maqui (MBE) ou de Maqui total lyophilisé sont disponibles sur le marché. La poudre totale lyophilisée est obtenue selon le procédé suivant :

Après récolte, les baies sont triées et congelées rapidement puis placées dans un appareil de lyophilisation, afin d'en extraire l'eau par sublimation. Elles sont ensuite broyées afin d'obtenir la poudre lyophilisée.

Selon la société Honeymann, le rapport de production est de 1/5 (1 Kg de poudre totale lyophilisée pour 5 Kg de fruits frais) (Site internet n°16).

Les CA à base de Maqui commercialisés à l'échelle internationale sont listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13: Liste des CA contenant de l'extrait de Maqui en France et à l'international.

Pays de commercialisation	Nom du laboratoire commercial	Nom commercial	Quantité de MBE en mg	Conditionnement	Posologie
France	LSJ Pharma	Lacrymaq	30 mg	60 gélules	2 capsules/j
	NHCO	Visiocare	30 mg	40 gélules	2 capsules/j
Etats-Unis	Life Extension	Tear support with MaquiBright	60 mg	30 gélules	1 capsule/j
	Carotec	Eye Nourish Plus	30 mg	60 gélules	2 capsules/j
	Swanson Health products	MaquiBright	60 mg	30 gélules	1 capsule/j
	Eyecare complete	Dry Eye	60 mg	60 gélules	1 capsule/j
	Vitasight	O3+ Maqui	100 mg	120 gélules	1 capsule/j
	EyeCheck	Pristene	60 mg	60 gélules	2 capsules/j
Espagne	AEI24	Hydroculaire	30 mg	30 comprimés	1 à 2 comprimés/j

	Integrating Healthcare				
	Phidinut	Humectular	30 mg	30 comprimés	1 comprimé/j
	Cien Por Cien Natural (100% Natural)	MaquiComfort	60 mg	30 gélules	1 capsule/j
	Cien Por Cien Natural (100% Natural)	OcuProtect	60 mg	30 gélules	1 capsule/j
	Vecos Nuocentical A Luxury for health	Visión Vecos - Oculhum	30 mg	60 gélules	1 capsule/j
	Dietisia Te Ayuda. Te Cuida	Mega Hydra Visión	30 mg	30 gélules	1 capsule/j
Australie Allemagne Suisse	Nouvellune	Maquidry	30 mg	30 gélules	1 à 2 capsules/j
Allemagne Grèce	IatroVision Gesundheit zum leben	Xevakrin	30 mg	30 gélules	1 à 2 capsules/j
Allemagne	Sanoctua	Purposan	30 mg	30 gélules	2 capsules/j
	Aportha Natürlich. Pur.	Augen Moisture Balance	30 mg	60 gélules	1 capsule/j
	SinoPlasan	MaquiBright+Sanddorn + Algenöl	30 mg	30 gélules	1 capsule/j
Italie	VISUfarma The eye health company	VisuComplex Plus	30 mg	30 gélules	1 à 2 capsules/j
Russie	Delphanto	Delphanto	60 mg	30 gélules	1 capsule/j
Japon	DHC	Moist Eye Berry	30 mg	30 gélules	1 capsule/j
	Fordays HK	I Refre Clear	30 mg	30 gélules	2 capsules/j
	Kabaya	Pural Gummy	5mg	-	1 capsule/j
	Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd	Blueberry & Nikko Maple EX	-	-	2 capsules/j
	Tokiwa Pharmaceutical Co., Ltd Noevir Group	Eye Lutein Plus	30 mg	30 gélules	2 capsules/j
	Unimat Riken	DHA Absorption-type blueberries Lutein	-	-	3 capsules/j
	Kanaro	Non sugar Maquiberry Candy	-	-	-
	SunnyHealth Online shopping	Blueberry 300 times power EX	-	-	1 capsule/j
	Charle CO., LTD	Nanolutebesight	-	-	1 capsule/j
Amity	Eye Luck	-	-	1 capsule/j	
Chine	LIWANLI Innovation Co., ltd	Marigolds™ Lutein Plus	30 mg	30 sachets	1 sachet/j
Taiwan	LIWANLI Innovation Co., ltd	MaquiBright™ Lutein	30 mg	30 sachets	1 sachet/j
Inde	Lavue	Maqvue	30 mg	10 comprimés	1 comprimé/j
Israël	Nutri Care	MaquiBright	60 mg	30 gélules ou 30 sachets	1 capsule/j ou 1 sachet/j

Nous avons fait le choix de concentrer nos études sur le Lacrymaq®, un CA à base de MBE fabriqué en France.

4. Maqui et sécheresse oculaire : études expérimentales

4.1. Expérimentations *in vitro* et chez l'animal

4.1.1. Études *in vitro* de Nakamura et collaborateurs (2014)

Première étude

Cette étude a été réalisée sur modèle murin, afin d'étudier les effets de quelques anthocyanosides témoins (cf. fig. 37) sur des cellules de la glande lacrymale de rat, et de les comparer aux effets de ceux présents dans le MBE, dans l'extrait de Cassis et dans l'extrait de Myrtille.

Deux axes de recherche ont été menés. D'une part, déterminer la faculté d'absorption des différents anthocyanosides présents (témoins+MBE+extrait de Cassis+extrait de Myrtille) par la glande lacrymale, et d'autre part, étudier leur impact sur la production d'espèces réactives de l'oxygène (Ros) au sein des tissus lacrymaux.

Méthodologie

6 échantillons tissulaires de glandes lacrymales de rats ont été incubés avec de la dichlorodihydrofluorescéine (H2DCFH-DA*) pendant 1h à 37°C. Ce réactif, non fluorescent au départ, devient fluorescent après oxydation par les Ros éventuellement présentes dans le milieu, ce qui permet leur quantification indirecte (mesure de l'intensité de la fluorescence comparée à un échantillon témoin (cf. fig. 37).

Après rinçage, les mêmes échantillons tissulaires ont été traités à la collagénase de type 3 (exotoxine extraite de *Clostridium histolyticum* – facilitant la destruction des structures extra tissulaires) puis filtrés afin d'isoler les cellules acineuses qui seront ensuite incubées dans une solution saline en présence des anthocyanosides témoins (D3G5G, D3G, D3S5G et D3R*) pendant 30 min. Une analyse par HPLC puis lecture spectrophotométrique de la solution préparée a été réalisée à une longueur d'onde de 520 nm.

La D3S5G et la D3G5G sont deux anthocyanosides spécifiques du Maqui qui ne sont retrouvés ni dans la Myrtille ni dans le Cassis (Escribano *et al.*, 2006).

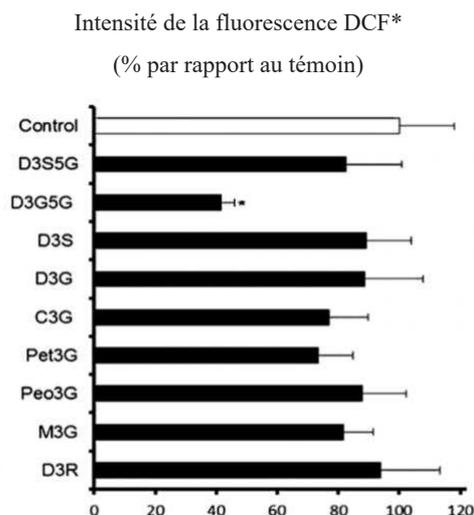
La D3G est l'anthocyanoside principal de la Myrtille. La D3R est l'anthocyanoside principal du Cassis (Nakamura *et al.*, 2014).

Objectifs

- Étudier les effets des anthocyanosides témoins sur la formation de Ros dans la glande lacrymale.
- Identifier l'anthocyanoside le plus actif au niveau de la glande lacrymale (cf. fig. 38).

Résultats

La figure suivante montre l'effet des anthocyanosides sur la formation de Ros au niveau de la glande lacrymale.



D3S5G: delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside

D3S: delphinidine-3-O-sambubioside

C3G: cyanidine-3-O-glucoside

Peo3G: péonidine-3-O-glucoside

D3R : delphindine-3-O-rutoside

D3G5G: delphinidine-3,5-O-glucoside

D3G: delphinidine-3-O-glucoside

Pet3G: pétunidine-3-O-glucoside

M3G: malvidine-3-O-glucoside

Figure 37: Effets des anthocyanosides sur la formation de Ros dans la glande lacrymale d'après Nakamura *et al.*, 2014.

Les résultats ci-dessus montrent que tous les anthocyanosides possèdent un effet inhibiteur sur la formation de Ros au sein de la glande lacrymale, en particulier la D3G5G, avec une efficacité deux fois supérieure aux autres anthocyanosides et une réduction de 60% de l'intensité de la fluorescence DCF par rapport au témoin.

La figure suivante étudie le taux d'incorporation de la D3S5G, de la D3G5G, de la D3G et de la D3R au niveau de la glande lacrymale (cf. fig. 38).

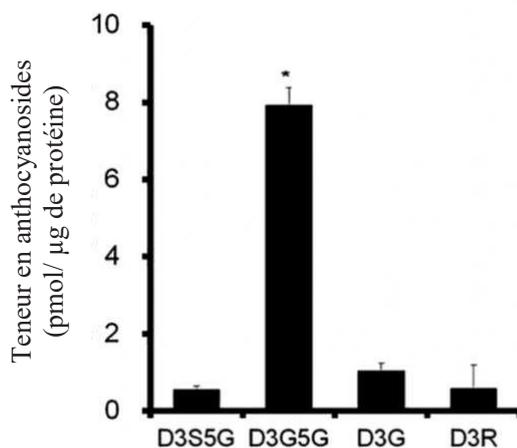


Figure 38: Taux d'incorporation des anthocyanosides dans la glande lacrymale d'après Nakamura *et al.*, 2014.

La figure ci-dessus montre que le taux d'incorporation de la D3G5G (≈ 8 pmol/ μg de protéine) au niveau des cellules de la glande lacrymale est 8 fois supérieur à celui de la D3S5G (0,6 pmol/ μg), de la D3R (0,7 pmol/ μg) et de la D3G (1 pmol/ μg).

Conclusion

Les résultats *in vitro* ont révélé l'effet inhibiteur du MBE sur la production de Ros dans la glande lacrymale, plus puissant qu'avec l'extrait de Myrtille ou de Cassis.

La D3G5G est l'anthocyanoside le plus actif au niveau des cellules de la glande lacrymale, son taux d'incorporation dépassant largement ses concurrentes.

Autre étude

Une autre étude a été réalisée par Nakamura et ses collaborateurs consistant à observer les cellules acineuses extraites des échantillons tissulaires des rats témoins traités par une solution neutre, puis à les comparer avec celles des rats traités par MBE.

Ils ont remarqué que dans le groupe témoin, le cytoplasme des cellules acineuses était occupé par des acini ou vésicules sécrétoires plus élargis que la normale. En effet, la densité cellulaire était plus faible que la normale étant donné les conditions de l'expérimentation. Il a été noté que l'administration du MBE a permis la restauration de la densité des cellules de la glande lacrymale tout en préservant leur fonctionnement (Nakamura *et al.*, 2014).

4.1.2. Études chez l'animal de Nakamura et collaborateurs (2014)

Test à la fluorescéine

Principe : ce test permet de dépister une abrasion cornéenne par fluorescence à l'aide d'un collyre à base de fluorescéine. En effet, l'épithélium cornéen normal ne retient pas la fluorescéine. En cas de lésion et donc exposition du stroma sous-jacent, la fluorescéine se fixera sur ce dernier, permettant de visualiser la lésion cornéenne.

Méthodologie : le test à la fluorescéine a été réalisé chez 2 groupes de 3 rats, le premier groupe traité par 40 mg/kg de MBE, et le second par un témoin.

Objectif : le but de cette étude était de déterminer si l'administration de MBE chez le rat permettait de corriger l'altération de l'épithélium cornéen en rétablissant une sécrétion lacrymale normale.

Résultats : Après dix jours de traitement :

↳ On note la présence de ponctuations colorées réparties sur toute la surface de la cornée chez les rats témoins, ce qui n'était pas le cas des rats traités par MBE (cf. fig. 39).

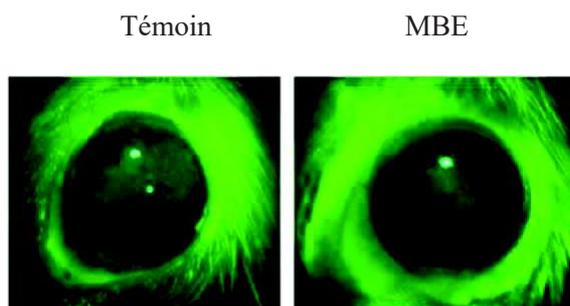


Figure 39: Comparaison entre l'état de la cornée d'un rat Témoin et de la cornée d'un rat traité par MBE après 10 jours d'après Nakamura *et al.*, 2014.

↳ Par ailleurs, les résultats ont montré qu'après 10 jours, la coloration à la fluorescéine était significativement plus élevée dans le groupe témoin (3.5) que celui traité par MBE à 40 mg/kg (1.5). Les résultats obtenus avec le MBE à partir du 5^{ème} jour, ont été stables jusqu'à la fin de l'expérimentation (J10), avec des valeurs de fluorescence toujours inférieures à celles du groupe témoin.

Conclusion : l'absence de coloration cornéenne observée chez les rats traités par MBE confirme le rôle que joue le Maqui dans le maintien de la couche épithéliale de la cornée. Cette observation confirme l'action du Maqui dans la réduction des lésions cornéennes liées à la sécheresse oculaire.

Test de Schirmer

Principe : Le test de Schirmer est un des nombreux tests visant à mesurer la sécrétion lacrymale. Il permet d'apprécier le réflexe de larmoiement lié à une stimulation conjonctivale (Schirmer I), nasale (Schirmer II) ou rétinienne (Schirmer III).

Une bandelette graduée de papier buvard de 30 millimètres est placée dans le cul-de-sac lacrymal inférieur, en évitant tout contact cornéen, avec ou sans anesthésie locale, pendant 5 minutes.

Au bout de 5 mn une imbibition rapide du papier buvard est constatée (liée à l'absorption du réservoir de larmes) puis une baisse progressive ensuite en fonction du temps.

On parle d'hyposécrétion lorsque l'imprégnation du papier buvard est inférieure à 10 millimètres en 5 minutes. Ce test est sensible aux effets de la chaleur et de l'évaporation et il est considéré parmi les tests les plus importants pour distinguer les différentes causes de sécheresse oculaire (Muselier & Creuzot-Garcher, 2014)

Méthodologie : 4 modèles de rats ont été immobilisés sur une planche pivotante et exposés à des facteurs provocateurs de sécheresse oculaire (température élevée, ventilateur à air sec).

Les 4 modèles étaient répartis comme suit : groupe témoin traité par un véhicule (substance inoffensive, par exemple sérum physiologique), groupe traité par l'extrait de Cassis, groupe traité par l'extrait de Myrtille et groupe traité par le MBE. La sécheresse oculaire des rats a été évaluée à l'aide du test de Schirmer.

Objectif : l'objectif de cette étude était double. D'une part, évaluer l'intérêt de l'administration orale du MBE, par rapport à d'autres extraits dans la prévention de la sécheresse oculaire, et d'autre part, utiliser le modèle de sécheresse oculaire induite par le stress chez la souris pour confirmer la relation entre le

taux d'incorporation (étude *in vitro* : cf. fig. 38) et l'effet de la D3G5G sur la capacité de sécrétion lacrymale et sur la formation de Ros.

Résultats : Les résultats obtenus par le test de Schirmer montrent qu'après 3 jours de ventilation, la valeur du test était de 13,2mm/min pour le groupe traité par MBE alors qu'elle n'était que de 10,3 et de 9,9 mm/min pour les groupes traités respectivement par de l'extrait de Myrtille et par de l'extrait de Cassis, ce qui laisse à penser que le MBE stimule la sécrétion lacrymale plus efficacement que les autres extraits (cf. fig. 40).

La suppression de la sécheresse des yeux s'est accompagnée d'une réduction des taux de production de Ros.

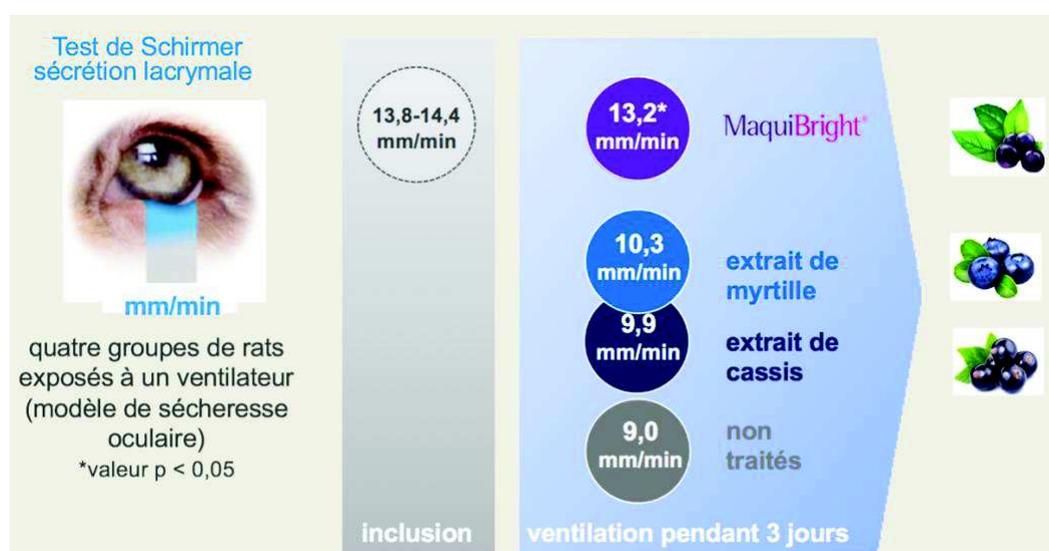


Figure 40: Évaluation de la sécrétion lacrymale à l'aide du test de Schirmer après 3jours de ventilation chez 4 groupes de rats d'après Nakamura *et al.*, 2014.

Conclusion :

Il a été démontré précédemment que le MBE administré par voie orale rétablit la capacité de sécrétion lacrymale dans l'œil sec. Cet effet s'associe à la modulation du système sécrétoire de la glande lacrymale par l'anthocyanoside D3G5G. Cette molécule est responsable de la majorité des bienfaits observés sur les cellules de la glande lacrymale à savoir la restauration d'une sécrétion normale avec une baisse de production de Ros.

4.2. Expérimentations chez l'homme

4.2.1. Étude pilote de Hitoe et collaborateurs (2014)

Une étude pilote a été réalisée par Hitoe et collaborateurs sur 13 volontaires répartis en 2 groupes mixtes, avec une prévalence d'hommes sur une tranche d'âge située entre 25 et 60 ans. Le premier groupe a été traité avec 30 mg/j de MBE et le second groupe 60 mg/j.

Objectif : évaluer le taux de larmoiement des personnes grâce au test de Schirmer, suite à la prise d'un traitement par MBE (cf. fig. 41).

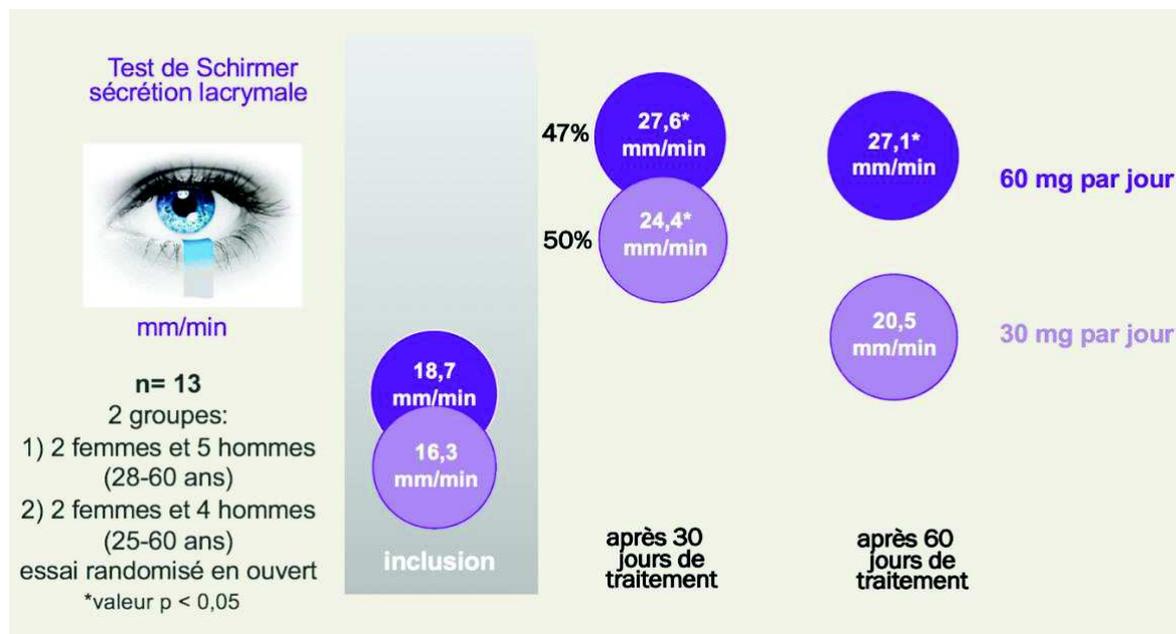


Figure 41: Evaluation de la sécrétion lacrymale à l'aide du test de Schirmer après 4 et 8 semaines de traitement chez 13 patients d'après Hitoe *et al.*, 2014.

Résultats : les résultats du test de Schirmer obtenus après 30 jours de traitement montrent une augmentation de la production de larmes de 50% pour le premier groupe et de 47% pour le deuxième, les résultats obtenus après 60 jours étant moins concluants. Ceci pourrait s'expliquer par un manque d'observance des patients vis-à-vis du traitement ou alors une conséquence de la prise d'autres types de médicaments susceptibles d'induire naturellement une sécheresse oculaire.

4.2.2. Étude clinique de Yamashita et collaborateurs (2019)

Une étude clinique a été réalisée par Yamashita et collaborateurs en accord avec le laboratoire Anklam Extrakt GmbH sur 74 personnes volontaires, traitées par 60 mg de MBE par jour pendant 4 semaines. Les résultats ont été évalués à l'aide du test de Schirmer (cf. fig. 42).

Objectif : Évaluer la sécrétion lacrymale après 4 semaines de traitement par MBE.

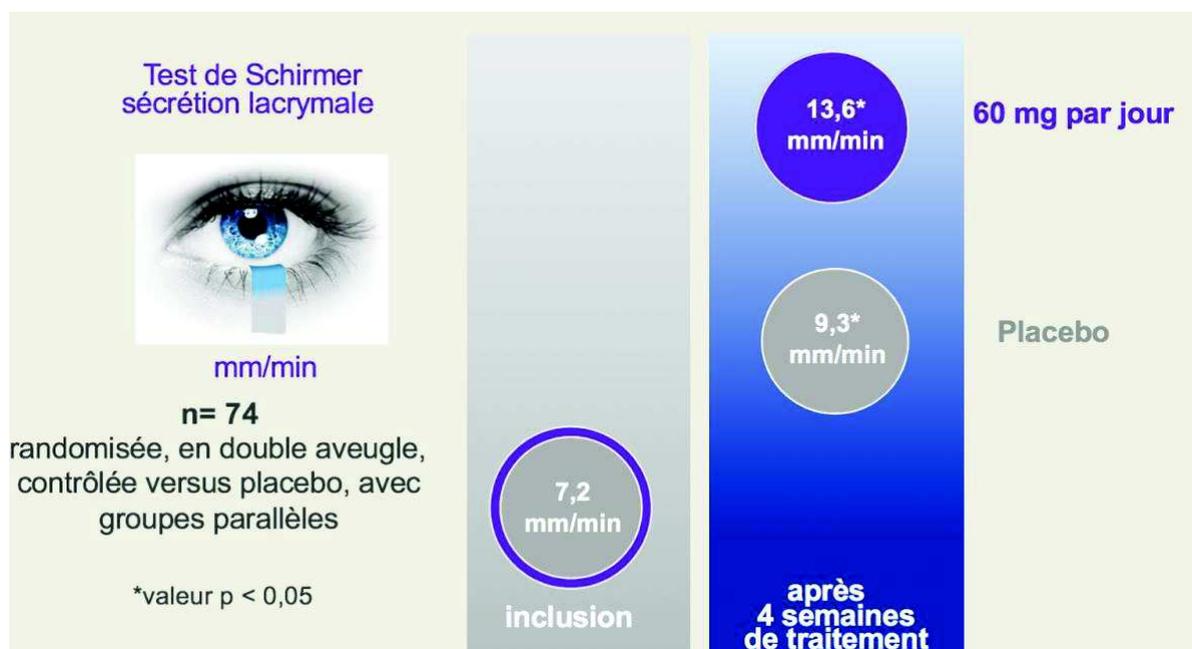


Figure 42: Évaluation de la sécrétion lacrymale à l'aide du test de Schirmer après 4 semaines de traitement chez 74 patients d'après Yamashita *et al.*, 2019.

Résultats : Les valeurs ont montré une augmentation de 88% (7,2 → 13,6 mm/min) de la production du liquide lacrymal chez les participants ayant reçu un traitement de MBE durant 4 semaines. La production des larmes a quasiment doublé par rapport aux patients placebo, qui malgré l'absence de traitement ont manifesté une légère surproduction lacrymale d'une valeur de 2,1 mm/min.

5. Travaux personnels : étude du Lacrymaq®

5.1. Composition et intérêts du Lacrymaq®

Le **Lacrymaq®** est un complément alimentaire élaboré par le laboratoire LSJ Pharma, et fabriqué en France par les laboratoires Rodael situés à Dunkerque, avec une AMM datant de novembre 2018. Il est fabriqué à partir d'un **extrait sec de poudre de Maqui (MBE)**.

Composition pour une gélule :

- MBE	15 mg
- Oméga-3 DHA (acide docosahexaénoïque)	22 mg
- Zinc	3.5 mg
- Vitamine A (ou bêta carotène)	216.5 µg

La dose journalière recommandée est de 30 mg de MBE, soit 2 gélules en une prise unique, en cures de trois mois.

Le Lacrymaq® est commercialisé avec la mention « prévient la sécheresse oculaire » car il contient trois ingrédients ayant l'allégation santé oculaire (Vitamine A, Zinc, DHA).

Le principal intérêt du Lacrymaq® est de prévenir l'instabilité du film lacrymal provoquée par les agressions environnementales.

Selon le laboratoire Anklam Extrakt GmbH, le Lacrymaq® préserve l'équilibre lacrymal selon deux axes préférentiels :

1/ **Une action osmoprotectrice** : grâce à sa composition en acides gras oméga-3, le Lacrymaq® rééquilibre l'osmolarité tissulaire en empêchant la rétention d'eau au niveau de l'œil. Il empêche ainsi l'atteinte tissulaire de la glande lacrymale en inhibant l'apoptose cellulaire et par là même la libération de radicaux libres dans le milieu interstitiel. Par ailleurs, il empêche la stimulation des cellules du système nerveux central par les Ros.

2/ **Une action anti-inflammatoire** : le Lacrymaq® possède une action anti-inflammatoire au niveau de la glande lacrymale. Cette action passe par l'inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires responsables de la destruction des cellules caliciformes autrement appelées cellules acineuses de l'œil. Ces cellules se situent au niveau de la conjonctive de la paupière inférieure et supérieure et ont pour rôle la production de mucine qu'on retrouve ensuite dans les larmes. Cette mucine sert à lubrifier la surface oculaire et les paupières.

La destruction des cellules acineuses passe par l'activation des métallo-protéases matricielles (MMP*) qui sont des enzymes protéolytiques capables de dégrader tous les composants de la matrice extracellulaire. Elles sont peu exprimées dans les tissus sains, mais leur expression augmente sous l'effet de certains facteurs capables de moduler l'expression de leurs gènes (Cytokines) suite à un processus de

remodelage tissulaire physiologique ou pathologique comme l'inflammation par exemple (cf. annexe n°11).

5.2. Études d'Eurosafe

↳ Une étude de satisfaction a été réalisée par Eurosafe (laboratoire de testing de produits cosmétiques, dispositifs médicaux et CA) (Site internet n°14) sous forme d'un questionnaire (questionnaire OSDI*) sur 35 volontaires (33 femmes et 2 hommes) entre 30 et 60 ans, déclarant souffrir de sécheresse oculaire.

Score OSDI global

Le degré de sécheresse oculaire a été évalué grâce à un index spécifique ou score OSDI (Ocular Surface Disease Index) (cf. annexe n°12) à partir de symptômes cliniques (degré de gêne oculaire et ressenti des patients à J0, J7 et J28).

$$\text{Score OSDI} = \frac{\text{nombre de points} \times 25}{\text{nombre de questions répondues}}$$

Les valeurs obtenues ont été ensuite reportées sur une courbe de référence afin de déterminer le degré de sévérité (normal, moyen, modéré, sévère) du syndrome de l'œil sec.

Le tableau suivant indique l'évolution du score OSDI moyen ainsi que les valeurs du test de student (Δ) qui compare les moyennes des valeurs observées entre J0 et J7, J7 et J28 ainsi qu'entre J0 et J28.

Tableau 14: Évolution du score OSDI

	Score moyen OSDI	Δ J7-J0	Δ J28-J7	Δ J28-J0
J0	68	-28,1 (-41,3%)		-40,6 (-59,7%)
J7	39,9		-12,5 (-31,4%)	
J28	27,4			

La valeur du score OSDI global a évolué tout au long de l'étude, avec une diminution entre J0 et J7 de 41%, entre J7 et J28 de 31% ainsi qu'entre J0 et J28 de 60%.

Sous-scores du test OSDI

Le questionnaire OSDI a été divisé en trois parties, avec possibilité de calculer pour chacune un sous-score 5= somme des points attribués à chaque réponse) permettant de cibler l'évolution des symptômes.

Partie 1 : ressenti au niveau des yeux (5 questions)

Partie 2 : conséquences sur les activités quotidiennes (4 questions)

Partie 3 : effets de l'environnement (3 questions)

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15: Sous-scores moyens du test OSDI

	Δ J7-J0	Δ J28-J7	Δ J28-J0
Ressenti au niveau des yeux	-5,12 (-40,4%)	-2,26 (-29,9%)	-7,38 (-58,2%)
Conséquences sur les activités quotidiennes	-4,57 (-41,5%)	-2,23 (-34,7%)	-6,8 (-61,8%)
Effets de l'environnement	-3,95 (-44,6%)	-1,4 (-28,5%)	-5,35 (-60,4%)

Nous constatons que les sous-scores moyens de chaque partie du questionnaire OSDI ont diminué significativement entre J0 et J7, entre J0 et J28 et entre J7 et J28.

↳ Une autre étude a été réalisée dans un deuxième temps par Eurosafe sur le même groupe de volontaires pour évaluer l'évolution de la consommation des gouttes oculaires suite à la supplémentation par le Lacrymaq®.

A J0, J7 et J28, les volontaires indiquaient combien de fois par jour en moyenne ils utilisaient des gouttes pour les yeux.

A J0, 25 volontaires ont déclaré utiliser des gouttes lacrymales quotidiennement (de 1 à 7 gouttes/j).

Après traitement par Lacrymaq®, le nombre moyen de gouttes utilisées avait diminué entre J0 et J7 ainsi qu'entre J7 et J28. L'amélioration s'est donc ressentie dès la première semaine de consommation de Lacrymaq®.

Conclusion : le protocole réalisé lors d'une partie de cette étude a permis de mettre en évidence une diminution significative de -33% du nombre de gouttes lacrymales utilisées dès la première semaine et une diminution de -27% après 28 jours de traitement par Lacrymaq®.

5.3. Travaux personnels

5.3.1. Matériels et méthodes

↳ En collaboration avec le docteur Charles Saad, ophtalmologue à la clinique Mathilde de Rouen, nous avons procédé à la réalisation d'un essai clinique sur 10 patients âgés de 65 à 80 ans (9 femmes + 1 homme), sélectionnés selon certains critères d'inclusion tel que la polymédication, les comorbidités, les antécédents d'opérations ophtalmiques ou encore la présence de certaines maladies oculaires susceptibles de laisser apparaître un état de sécheresse oculaire.

↳ Nous avons utilisé le questionnaire DEQ5* (Dry Eye Questionnaire) (cf. annexe n°13) basé sur les mêmes principes que le questionnaire OSDI utilisé par Eurosafe (composé des mêmes sous-parties), mais qui nous a permis d'obtenir des résultats plus approfondis. Nous avons demandé à ces personnes de répondre à des questions diverses concernant leurs symptômes, leur ressenti ainsi que leur satisfaction.

↳ Les patients ont été examinés sur le plan ophtalmologique, sur deux consultations. La première à J0 avant d'entamer le traitement et la deuxième à J28 après un mois de traitement par Lacrymaq®. Nous n'avons malheureusement pas pu examiner les patients à J7 faute de disponibilités respectives du praticien et des patients.

↳ Le questionnaire était composé de trois parties : la première, à remplir à J0, visant à estimer l'état de gêne oculaire des patients avec les symptômes ressentis, une semaine avant le rdv, et la seconde à remplir à J28, permettant une réévaluation de l'état de leurs yeux ainsi que leur degré de satisfaction vis-à-vis du traitement.

Questions à renseigner à J0 (avant le début du traitement) :

- Sensation de sable dans l'œil, yeux secs, yeux douloureux, yeux fatigués, paupières lourdes et/ou yeux rouges.

- Difficultés pour garder les yeux ouverts, vision floue, photophobie, difficulté à rester concentré et/ou une perte de l'équilibre.
- Ensuite, le patient sera amené à exprimer son degré de gêne par rapport aux symptômes déclarés.
- Il sera demandé en dernier au patient d'évaluer son ressenti durant la semaine passée en considérant ses symptômes oculaires et leur incidence sur sa vie quotidienne.

Questions à renseigner à J28

- Le patient est amené à répondre à certaines questions qui vont nous permettre d'évoquer ou non une amélioration au niveau de ses symptômes oculaires.
- Le patient doit exprimer sa satisfaction concernant la forme galénique du produit (taille et mode d'emploi) et exprimer sa volonté d'achat par rapport aux autres compléments alimentaires (prix indicatif du Lacrymaq® = 23 euros la boîte de 60 gélules).

5.3.2. Résultats

SCORE GLOBAL DEQ5

Le tableau suivant indique l'évolution du score global moyen du questionnaire DEQ5 ainsi que les valeurs du test de student (Δ) qui compare les moyennes observées à J28 par rapport à J0.

Tableau 16: Évolution du score DEQ5

	Score moyen DEQ5	Δ J28-J0
J0	87	-52 (-40,3%)
J28	35	

↳ L'évolution du score DEQ5 est significative entre J0 et J28 avec une diminution du score DEQ5 moyen de -40% (cf. fig. 43). Le protocole réalisé a permis de mettre en évidence une amélioration du confort oculaire des volontaires lors des activités quotidiennes après 28 jours de traitement par Lacrymaq®.

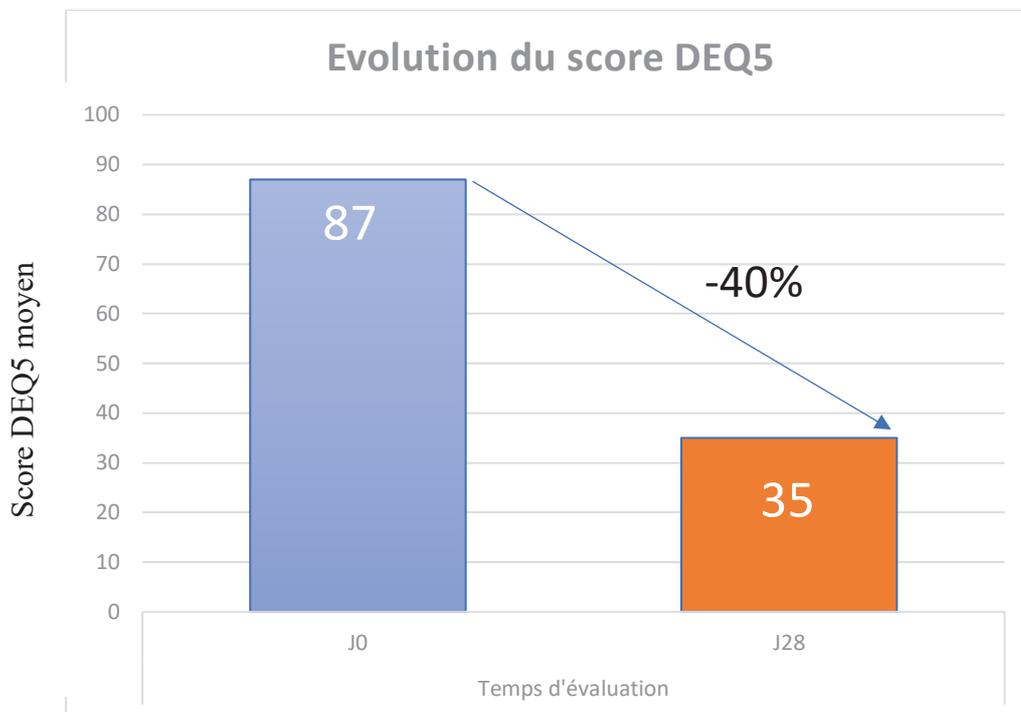


Figure 43: Évolution du score DEQ5

SOUS-SCORES DU TEST DEQ5

Le questionnaire DEQ5 était divisé en trois parties :

Partie 1 : ressenti au niveau des yeux (6 questions)

Partie 2 : conséquences sur les activités quotidiennes (9 questions)

Partie 3 : ressenti global (1 question)

- Si score global moyen < à 40 : réponse « bien »
- Si score $40 < \text{global moyen} < 70$: réponse « mal »
- Si score global moyen > 70 : réponse « très mal »

Nous présentons ci-dessous dans le tableau 17 l'évolution des sous-scores DEQ5 entre J0 et J28.

Tableau 17: Évolution des sous-scores DEQ5 moyens entre J0 et J28

	Sous-score moyen à J0	Sous-score moyen à J28	Δ J28-J0
Partie 1	78,3	38,1	-40,2 (-48,7%)
Partie 2	57,8	17	-40,8 (-29,4%)
Partie 3	80	37,2	-42,8 (-46,5%)

Résultats des sous-scores (cf. fig. 44)

Les sous-scores moyens de chaque partie du questionnaire DEQ5 ont diminué significativement entre J0 et J28.

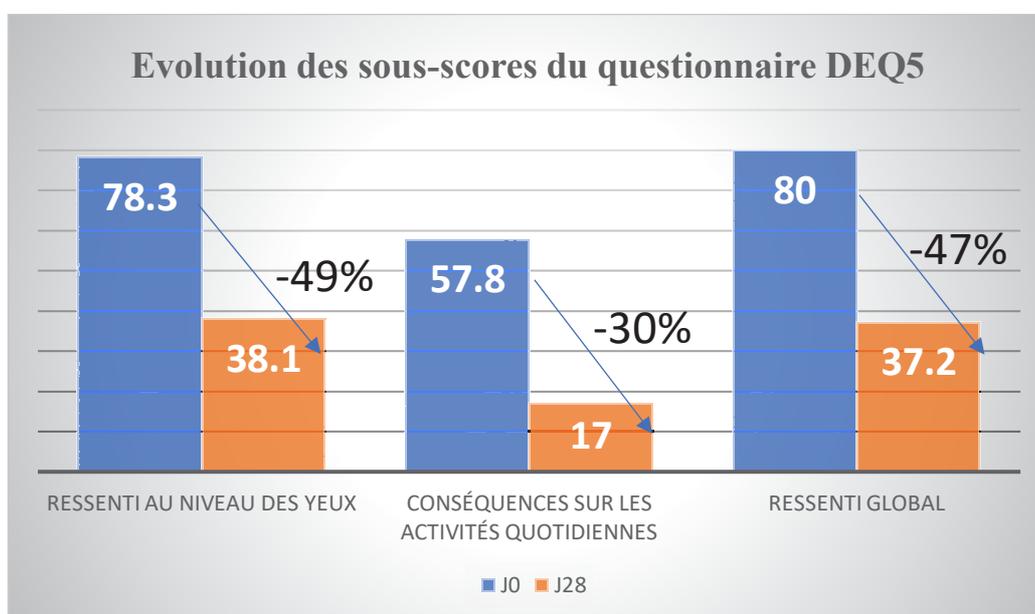


Figure 44: Évolution des sous-scores du questionnaire DEQ5

- *Partie 1 :*

Le score global moyen à J28 a nettement diminué par rapport à J0 (-48,7%) soit 40,2. Cette diminution témoigne d'une amélioration du ressenti au niveau des yeux.

- *Partie 2 :*

Le score global moyen à J28 a nettement diminué par rapport à J0 (-29,4%) soit 40,8. Cette diminution témoigne d'une amélioration du retentissement sur la réalisation des activités quotidiennes.

- *Partie 3 :*

Le score global moyen à J0 était de 80 donc supérieur à 70, ce qui veut dire que la plupart des patients se sentaient « très mal » avant la prise du CA.

Le score global moyen à J28 a nettement diminué par rapport à J0 (-46,5%) soit 37,2. Cette valeur est inférieure à 40 ce qui veut dire que la plupart des patients se sentaient « bien » après 28 jours de traitement par Lacrymaq®.

Conclusion :

Le protocole réalisé a permis de mettre en évidence une baisse globale significative de la gêne oculaire avec une amélioration du confort oculaire ressenti au niveau des yeux notamment lors de la réalisation des activités quotidiennes.

Nous présentons dans les tableaux 18 et 19 ci-dessous l'efficacité perçue et la satisfaction exprimée par les participants après 28 jours de traitement.

Tableau 18: Efficacité perçue à J28

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Vos yeux ont gagné en confort	0%	10%	80%	10%
Vos yeux sont moins secs	0%	10%	90%	0%
Vos yeux sont moins irrités	0%	20%	80%	0%
Vos yeux sont moins rouges	0%	50%	50%	0%
Vos yeux vous gênent moins	0%	30%	70%	0%
Vos yeux sont moins fatigués	0%	50%	50%	0%
Vos yeux sont soulagés	0%	20%	70%	10%
Votre vision s'est améliorée	10%	50%	40%	0%
Votre confort de vie s'est amélioré	0%	0%	100%	0%

Tableau 19: Satisfaction exprimée à J28

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Les gélules ont une taille adaptée	0%	0%	70%	30%
Le mode d'emploi n'est pas contraignant	0%	0%	60%	40%
Vous êtes satisfait(e) de ce produit	0%	0%	100%	0%
Vous achèteriez ce produit s'il était sur le marché à un prix raisonnable	0%	0%	100%	0%

5.3.3. Conclusion

Dans le cadre du protocole réalisé, le CA Lacrymaq®, consommé pendant 28 jours par 10 personnes, a permis une diminution significative du score DEQ5 de -40% après un mois de consommation.

Le Lacrymaq® a prouvé son efficacité sur tous les symptômes oculaires après un mois de traitement.

Après 28 jours de traitement, 100% des patients étaient satisfaits du produit et l'achèteraient s'il était sur le marché à un prix raisonnable.

Pour résumer, nous comparons les résultats d'Eurosafe par rapport aux résultats de nos travaux personnels dans le tableau suivant.

Tableau 20: Tableau comparatif des résultats Eurosafe /travaux personnels après 28 jours de traitement par Lacrymaq®

	Ressenti au niveau des yeux	Conséquences sur les activités quotidiennes	Score moyen OSDI	Score moyen DEQ5
	Δ J28-J0			
Eurosafe	-7,38 (-58,2%)	-6,8 (-61,8%)	-40,6 (-59,7%)	-
Travaux personnels	-40,2 (-48,7%)	-40,8 (-29,4%)	-	-52 (-40,3%)

Après 28 jours de traitement, les deux études ont montré une nette amélioration du ressenti au niveau des yeux chez les patients. On note une diminution de la gêne oculaire de -58,2 % pour Eurosafe, valeur qui se rapproche de la valeur de -48,7 % obtenu au cours de nos travaux personnels.

Nous signalons toutefois que le l'échantillon de personnes impliquées dans notre test est restreint (10 personnes). Il serait souhaitable de pouvoir réaliser à nouveau ce test sur un nombre plus important de personnes.

L'efficacité du Lacrymaq® laisserait entrevoir une future allégation possible en santé oculaire pour le Maqui en France et/ou en Europe.

L'étude menée par Eurosafe a montré que par rapport aux autres traitements externes qui existent aujourd'hui tels que les larmes artificielles ou les collyres hydratants d'appoint, le Lacrymaq® pourrait trouver parfaitement sa place. Son mode d'emploi permet une meilleure observance des patients en supprimant la contrainte des gouttes journalières.

CONCLUSION

Le Maqui est considéré en Europe comme un nouvel aliment traditionnel. Il est proposé sous différentes formes commerciales, à base d'extrait sec. Le Maqui est le fruit de l'espèce *A. chilensis* (Elaeocarpaceae) originaire du Chili. Cette plante est historiquement consommée par le peuple Mapuche du Chili et doit son appellation à Stuntz en 1914.

La culture d'*A. chilensis* est très pratiquée dans les zones rurales chiliennes avec des parcelles entières dédiées à cette plante. Le Chili est le premier producteur et exportateur mondial de Maqui.

La composition chimique d'*A. chilensis* est différente selon les parties de la plante. En effet, les feuilles sont riches en alcaloïdes alors que le fruit (Maqui) contient de fortes teneurs en flavonoïdes. Notre travail de recherche s'est orienté principalement vers les métabolites secondaires du Maqui (anthocyanosides) qui sont à l'origine de ses propriétés contre le stress oxydatif au niveau de l'œil. Par ailleurs, des études sont en cours de développement et concernent d'autres propriétés du Maqui tels que des vertus anti-inflammatoires, antidiabétiques, cardioprotectrices, anticancéreuses, etc...

Depuis quelques années, le Maqui est utilisé dans la production industrielle de compléments alimentaires. Deux compléments alimentaires, Lacrymaq® et Visiocare® sont actuellement proposés dans les officines en France.

Les résultats obtenus lors de notre enquête sur le Lacrymaq®, nous ont permis de mettre en évidence une nouvelle propriété du Maqui qui est son effet sur le syndrome de l'œil sec.

Le pharmacien d'officine se place en première ligne dans le conseil et la prévention de cette pathologie. De par sa formation scientifique et sa proximité avec les patients, il saura identifier cette pathologie et évaluer sa gravité. Ainsi, le pharmacien pourrait recommander le Lacrymaq® en expliquant les propriétés du Maqui et les vertus de ce complément alimentaire.

Notre travail pourrait fournir un support à de futures recherches sur les propriétés du Maqui pour d'autres pathologies oculaires voire même de la sphère ORL.

ANNEXES

ANNEXE n°1 : Compléments alimentaires ayant une allégation santé oculaire sur le marché

Français (Source personnelle)

Nom de la spécialité	Composition
Arkolutéine®	<ul style="list-style-type: none"> • Extrait sec de Myrtille (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.) • Extrait de parties aériennes de Rose d'Inde (<i>Tagetes erecta</i> L.) • Cellulose • Stéarate de magnésium • Dioxyde de silicium • Enveloppe d'origine végétale : hydroxypropylméthylcellulose
Dioptec®	<ul style="list-style-type: none"> • Extrait de Raisin (<i>Vitis vinifera</i> L.) • Huile d'Onagre • Huile de poisson • Vitamines C, E, B6, B12 • Zinc & Sélénium
Nutrof®	<ul style="list-style-type: none"> • Extrait de Raisin (<i>Vitis vinifera</i> L.) : Resvératrol • Huile de poisson OMEGAVIE® TG : Omega 3 ; DHA – EPA – DPA* • Lutéine • Zéaxanthine • Vitamines C – E • Zinc & cuivre
Preservisison®	<ul style="list-style-type: none"> • Huile de poisson : Omega 3 (DHA) • Vitamines E, C, D3 • Zinc • Lutéine • Zéaxanthine
Visiobiane®	<ul style="list-style-type: none"> • Extrait de <i>Porphyra umbilicalis</i> • Huile de Bourrache : Omega 6 – Acide linoléique – acide gamma linoléique • Vitamines A, E, C, B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12 • Acide pantothénique • Zinc
Visiocare®	<ul style="list-style-type: none"> • Extrait de Maqui (MaquiBright™) d'<i>Aristotelia chilensis</i> • Extrait de Myrtille (Premium-myrticyane™) de (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.) • N-acétyl-cystéine • Carnitine • Vitamines A, B2, C, D3 • Taurine • Zinc

® : Registered : marque enregistrée opposable (sans valeur légale en France)

™ : Trade mark : Nom commercial, nom de marque propre à son propriétaire (sans valeur légale en France)

ANNEXE n°2 : Liste des espèces appartenant à la famille des Elaeocarpaceae

(Site internet n°23)

Les espèces de la famille

ACERADUM	<i>Dicraspidia donnell-smithii</i>	<i>Elaeocarpus arfakensis</i>	<i>Elaeocarpus capuronii</i>
<i>Aceradum brassii</i>	DUBOUZELIA	<i>Elaeocarpus argenteus</i>	<i>Elaeocarpus castanaefolius</i>
ACERATIUM	<i>Dubouzelia guillauminii</i>	<i>Elaeocarpus aristatus</i>	<i>Elaeocarpus chinensis</i>
<i>Aceratium archboldianum</i>	DUBOUZETIA	<i>Elaeocarpus atropunctatus</i>	<i>Elaeocarpus colnettianus</i>
<i>Aceratium ferrugineum</i>	<i>Dubouzetia acuminata</i>	<i>Elaeocarpus auricomus</i>	<i>Elaeocarpus coloides</i>
<i>Aceratium ledermannii</i>	<i>Dubouzetia campanulata</i>	<i>Elaeocarpus austroyunnanensis</i>	<i>Elaeocarpus comptonii</i>
<i>Aceratium muellerianum</i>	<i>Dubouzetia caudiculata</i>	<i>Elaeocarpus bachmaensis</i>	<i>Elaeocarpus coodei</i>
<i>Aceratium oppositifolium</i>	<i>Dubouzetia confusa</i>	<i>Elaeocarpus badius</i>	<i>Elaeocarpus corallococcus</i>
<i>Aceratium pachypetalum</i>	<i>Dubouzetia dentata</i>	<i>Elaeocarpus bakaianus</i>	<i>Elaeocarpus coriaceus</i>
<i>Aceratium parvifolium</i>	<i>Dubouzetia elegans</i>	<i>Elaeocarpus balansae</i>	<i>Elaeocarpus costatus</i>
<i>Aceratium pittosporoides</i>	<i>Dubouzetia galorei</i>	<i>Elaeocarpus baudouinii</i>	<i>Elaeocarpus crenulatus</i>
<i>Aceratium sericeum</i>	<i>Dubouzetia kairoi</i>	<i>Elaeocarpus bifida</i>	<i>Elaeocarpus cruciatus</i>
<i>Aceratium sinuatum</i>	<i>Dubouzetia novoguineensis</i>	<i>Elaeocarpus biflorus</i>	<i>Elaeocarpus culminicola</i>
<i>Aceratium sphaerocarpum</i>	ELAEOCARPUS	<i>Elaeocarpus bilobatus</i>	<i>Elaeocarpus cupreus</i>
<i>Aceratium tomentosum</i>	<i>Elaeocarpus acmosepalus</i>	<i>Elaeocarpus bilongvinas</i>	<i>Elaeocarpus dasycarpus</i>
ARISTOTELIA	<i>Elaeocarpus acuminatus</i>	<i>Elaeocarpus blascoi</i>	<i>Elaeocarpus debruyunii</i>
<i>Aristotelia australasica</i>	<i>Elaeocarpus alaternoides</i>	<i>Elaeocarpus blepharoceras</i>	<i>Elaeocarpus decandrus</i>
<i>Aristotelia chilensis</i>	<i>Elaeocarpus ahnifolius</i>	<i>Elaeocarpus bojeri</i>	<i>Elaeocarpus decipiens</i>
<i>Aristotelia fruticosa</i>	<i>Elaeocarpus altigenus</i>	<i>Elaeocarpus braceanus</i>	<i>Elaeocarpus densiflorus</i>
<i>Aristotelia peduncularis</i>	<i>Elaeocarpus altisectus</i>	<i>Elaeocarpus brachypodus</i>	<i>Elaeocarpus dentatus</i>
<i>Aristotelia serrata</i>	<i>Elaeocarpus ambemicus</i>	<i>Elaeocarpus brachystachyus</i>	<i>Elaeocarpus dognyensis</i>
CRINODENDRON	<i>Elaeocarpus amoenus</i>	<i>Elaeocarpus bracteatus</i>	<i>Elaeocarpus dolichodactylus</i>
<i>Crinodendron hookerianum</i>	<i>Elaeocarpus amplifolius</i>	<i>Elaeocarpus branderhorstii</i>	<i>Elaeocarpus dolichostylus</i>
<i>Crinodendron patagua</i>	<i>Elaeocarpus angustifolius</i>	<i>Elaeocarpus buderi</i>	<i>Elaeocarpus dubius</i>
DICRASPIDIA	<i>Elaeocarpus apiculatus</i>	<i>Elaeocarpus bullatus</i>	<i>Elaeocarpus duclouxii</i>

<i>Elaeocarpus reticulatus</i>	<i>Elaeocarpus sylvestris</i>	<i>Sericolea bramii</i>	<i>Sloanea caudata</i>
<i>Elaeocarpus robustus</i>	<i>Elaeocarpus symingtonii</i>	<i>Sericolea calophylla</i>	<i>Sloanea cavicola</i>
<i>Elaeocarpus rotundifolius</i>	<i>Elaeocarpus tariensis</i>	<i>Sericolea collinsii</i>	<i>Sloanea changii</i>
<i>Elaeocarpus rubescens</i>	<i>Elaeocarpus tectorius</i>	<i>Sericolea gaultheria</i>	<i>Sloanea chingiana</i>
<i>Elaeocarpus rufovestitus</i>	<i>Elaeocarpus toninensis</i>	<i>Sericolea lamii</i>	<i>Sloanea cordifolia</i>
<i>Elaeocarpus rugosus</i>	<i>Elaeocarpus tuberculatus</i>	<i>Sericolea micans</i>	<i>Sloanea crassifolia</i>
<i>Elaeocarpus sallehiana</i>	<i>Elaeocarpus ulianus</i>	<i>Sericolea pachyphylla</i>	<i>Sloanea dasycarpa</i>
<i>Elaeocarpus sarcanthus</i>	<i>Elaeocarpus undulatus</i>	<i>Sericolea puilei</i>	<i>Sloanea davidsei</i>
<i>Elaeocarpus sayeri</i>	<i>Elaeocarpus vaccinioides</i>	<i>Sericolea ridleyana</i>	<i>Sloanea dentata</i>
<i>Elaeocarpus schlechteranus</i>	<i>Elaeocarpus valetonii</i>	SLOANEA	<i>Sloanea dussii</i>
<i>Elaeocarpus schoddei</i>	<i>Elaeocarpus varunua</i>	<i>Sloanea aberrans</i>	<i>Sloanea eichleri</i>
<i>Elaeocarpus sepikanus</i>	<i>Elaeocarpus venustus</i>	<i>Sloanea ampla</i>	<i>Sloanea faginea</i>
<i>Elaeocarpus sericoloides</i>	<i>Elaeocarpus vieillardii</i>	<i>Sloanea anacantha</i>	<i>Sloanea floribunda</i>
<i>Elaeocarpus seringii</i>	<i>Elaeocarpus wallichii</i>	<i>Sloanea australis</i>	<i>Sloanea forbesii</i>
<i>Elaeocarpus serratus</i>	<i>Elaeocarpus weibelianus</i>	<i>Sloanea bathiei</i>	<i>Sloanea fragrans</i>
<i>Elaeocarpus sikkimensis</i>	<i>Elaeocarpus whartonensis</i>	<i>Sloanea berteriana</i>	<i>Sloanea garckeana</i>
<i>Elaeocarpus spathulatus</i>	<i>Elaeocarpus williamsianus</i>	<i>Sloanea billardieri</i>	<i>Sloanea geniculata</i>
<i>Elaeocarpus speciosus</i>	<i>Elaeocarpus womersleyi</i>	<i>Sloanea bolivarensis</i>	<i>Sloanea grandiflora</i>
<i>Elaeocarpus sphaericus</i>	<i>Elaeocarpus yateensis</i>	<i>Sloanea brachystyla</i>	<i>Sloanea granulosa</i>
<i>Elaeocarpus sphaerocarpus</i>	<i>Elaeocarpus zeylanicus</i>	<i>Sloanea brachytepala</i>	<i>Sloanea guapilensis</i>
<i>Elaeocarpus staprianus</i>	MUNTINGIA	<i>Sloanea brenesii</i>	<i>Sloanea guianensis</i>
<i>Elaeocarpus stipularis</i>	<i>Muntingia calabura</i>	<i>Sloanea brevipes</i>	<i>Sloanea gymnocarpa</i>
<i>Elaeocarpus subpetiolatus</i>	NEOTESSMANNIA	<i>Sloanea caribaea</i>	<i>Sloanea hainanensis</i>
<i>Elaeocarpus subserratus</i>	<i>Neotessmannia uniflora</i>	<i>Sloanea carrenoi</i>	<i>Sloanea haplopoda</i>
<i>Elaeocarpus subvillosus</i>	SERICOLEA	<i>Sloanea cataniapensis</i>	<i>Sloanea hemsleyana</i>

<i>Elaeocarpus elatus</i>	<i>Elaeocarpus harmandii</i>	<i>Elaeocarpus lingualis</i>	<i>Elaeocarpus occidentalis</i>
<i>Elaeocarpus eribotryoides</i>	<i>Elaeocarpus hartleyi</i>	<i>Elaeocarpus longifolius</i>	<i>Elaeocarpus oriomensis</i>
<i>Elaeocarpus eumundi</i>	<i>Elaeocarpus hayatae</i>	<i>Elaeocarpus longilingensis</i>	<i>Elaeocarpus orohensis</i>
<i>Elaeocarpus fairchildii</i>	<i>Elaeocarpus heffari</i>	<i>Elaeocarpus lucidus</i>	<i>Elaeocarpus ovigerus</i>
<i>Elaeocarpus ferrugineus</i>	<i>Elaeocarpus heptadactyloides</i>	<i>Elaeocarpus luteolus</i>	<i>Elaeocarpus pachyanthus</i>
<i>Elaeocarpus filiformidentatus</i>	<i>Elaeocarpus hildebrandtii</i>	<i>Elaeocarpus macrocerus</i>	<i>Elaeocarpus palembanicus</i>
<i>Elaeocarpus floribundus</i>	<i>Elaeocarpus holopetalus</i>	<i>Elaeocarpus mamfunganus</i>	<i>Elaeocarpus pedunculatus</i>
<i>Elaeocarpus floridanus</i>	<i>Elaeocarpus homalloides</i>	<i>Elaeocarpus mastersii</i>	<i>Elaeocarpus perrieri</i>
<i>Elaeocarpus fuscooides</i>	<i>Elaeocarpus hookerianus</i>	<i>Elaeocarpus miegei</i>	<i>Elaeocarpus petiolatus</i>
<i>Elaeocarpus gaussonii</i>	<i>Elaeocarpus hortensis</i>	<i>Elaeocarpus millarii</i>	<i>Elaeocarpus plestocarpus</i>
<i>Elaeocarpus geminiflorus</i>	<i>Elaeocarpus howii</i>	<i>Elaeocarpus montanus</i>	<i>Elaeocarpus poculiferus</i>
<i>Elaeocarpus glaber</i>	<i>Elaeocarpus hygrophyllus</i>	<i>Elaeocarpus moratii</i>	<i>Elaeocarpus poilanei</i>
<i>Elaeocarpus glabrescens</i>	<i>Elaeocarpus integrifolius</i>	<i>Elaeocarpus multiflorus</i>	<i>Elaeocarpus polyandrus</i>
<i>Elaeocarpus glabripetalus</i>	<i>Elaeocarpus japonicus</i>	<i>Elaeocarpus multisectus</i>	<i>Elaeocarpus polydactylus</i>
<i>Elaeocarpus glandulifer</i>	<i>Elaeocarpus kaalensis</i>	<i>Elaeocarpus mumkkai</i>	<i>Elaeocarpus polystachyus</i>
<i>Elaeocarpus glandulosus</i>	<i>Elaeocarpus kaniensis</i>	<i>Elaeocarpus munroii</i>	<i>Elaeocarpus pratiensis</i>
<i>Elaeocarpus grandiflorus</i>	<i>Elaeocarpus kirtonii</i>	<i>Elaeocarpus myrmecophyllus</i>	<i>Elaeocarpus prunifolioides</i>
<i>Elaeocarpus grandifolius</i>	<i>Elaeocarpus lacunosus</i>	<i>Elaeocarpus nanus</i>	<i>Elaeocarpus prunifolius</i>
<i>Elaeocarpus grandis</i>	<i>Elaeocarpus lanceifolius</i>	<i>Elaeocarpus neobritannicus</i>	<i>Elaeocarpus pseudopaniculatus</i>
<i>Elaeocarpus griffithii</i>	<i>Elaeocarpus laoticus</i>	<i>Elaeocarpus nitentifolius</i>	<i>Elaeocarpus ptilanthus</i>
<i>Elaeocarpus guillainii</i>	<i>Elaeocarpus latescens</i>	<i>Elaeocarpus nitidus</i>	<i>Elaeocarpus pulchellus</i>
<i>Elaeocarpus gummatous</i>	<i>Elaeocarpus ledermannii</i>	<i>Elaeocarpus nodosus</i>	<i>Elaeocarpus pullenii</i>
<i>Elaeocarpus gymnogynus</i>	<i>Elaeocarpus leratii</i>	<i>Elaeocarpus nouhuysii</i>	<i>Elaeocarpus pycnanthus</i>
<i>Elaeocarpus habbemensis</i>	<i>Elaeocarpus limitaneioides</i>	<i>Elaeocarpus oblongilimbus</i>	<i>Elaeocarpus recurvatus</i>
<i>Elaeocarpus hainanensis</i>	<i>Elaeocarpus limitaneus</i>	<i>Elaeocarpus obovatus</i>	<i>Elaeocarpus reticosus</i>

<i>Sloanea insularis</i>	<i>Sloanea malayana</i>	<i>Sloanea pubescens</i>	<i>Sloanea stipitata</i>
<i>Sloanea integrifolia</i>	<i>Sloanea marcescens</i>	<i>Sloanea pulchra</i>	<i>Sloanea streimannii</i>
<i>Sloanea javanica</i>	<i>Sloanea massoni</i>	<i>Sloanea pullei</i>	<i>Sloanea suaveolens</i>
<i>Sloanea koghiensis</i>	<i>Sloanea medusula</i>	<i>Sloanea pulleniana</i>	<i>Sloanea subpsilocarpa</i>
<i>Sloanea laevigata</i>	<i>Sloanea megacarpa</i>	<i>Sloanea quadrivalvis</i>	<i>Sloanea subsphaerocarpa</i>
<i>Sloanea lamii</i>	<i>Sloanea meianthera</i>	<i>Sloanea ramiflora</i>	<i>Sloanea sulcata</i>
<i>Sloanea latifolia</i>	<i>Sloanea merevariensis</i>	<i>Sloanea raynaliana</i>	<i>Sloanea synandra</i>
<i>Sloanea latistipula</i>	<i>Sloanea mollis</i>	<i>Sloanea rhodantha</i>	<i>Sloanea terniflora</i>
<i>Sloanea laurifolia</i>	<i>Sloanea montana</i>	<i>Sloanea robusta</i>	<i>Sloanea tieghemii</i>
<i>Sloanea laxiflora</i>	<i>Sloanea nymanii</i>	<i>Sloanea rufa</i>	<i>Sloanea tomentosa</i>
<i>Sloanea ledennannii</i>	<i>Sloanea obtusifolia</i>	<i>Sloanea rugosa</i>	<i>Sloanea tuerckheimii</i>
<i>Sloanea lepida</i>	<i>Sloanea palmana</i>	<i>Sloanea sigun</i>	<i>Sloanea velutina</i>
<i>Sloanea leptocarpa</i>	<i>Sloanea paradisearum</i>	<i>Sloanea sinemariensis</i>	<i>Sloanea venezuelana</i>
<i>Sloanea ligulata</i>	<i>Sloanea parvifructa</i>	<i>Sloanea sinensis</i>	<i>Sloanea woollsii</i>
<i>Sloanea longiaristata</i>	<i>Sloanea petenensis</i>	<i>Sloanea sipapoana</i>	<i>Sloanea wurdackii</i>
<i>Sloanea longipes</i>	<i>Sloanea picapica</i>	<i>Sloanea sogerensis</i>	<i>Sloanea xichouensis</i>
<i>Sloanea longisepala</i>	<i>Sloanea pilosa</i>	<i>Sloanea spathulata</i>	<i>Sloanea zuliaensis</i>
<i>Sloanea macrophylla</i>	<i>Sloanea pittieriana</i>	<i>Sloanea speciosa</i>	VALLEA
<i>Sloanea macropoda</i>	<i>Sloanea ptariana</i>	<i>Sloanea sterculiacea</i>	<i>Vallea stipularis</i>
<i>Sloanea magnifolia</i>		<i>Sloanea steyermarkii</i>	

ANNEXE N°3 : Méthodes d'évaluation de la capacité antioxydante du Maqui

(Turchetti & Paz, 2019)

- L'indice ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) permet d'évaluer la capacité antioxydante des polyphénols, révélés par une technique de fluorescence.
- Le test FRAP (Ferric reducing antioxydant power) permet également de mesurer la capacité antioxydante des polyphénols par leur capacité à réduire les ions ferriques en ions ferreux.
- Le test TRAP (Total Radical Trapping Antioxydant Parameter assay) est basé sur la protection fournie par les antioxydants sur la décroissance de la fluorescence de la R-phycoérythrine (R-PE)
- Le test DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle) mesure le pouvoir anti radicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle. Il mesure la capacité d'un antioxydant à réduire le radical chimique DPPH par transfert d'un hydrogène, cette réaction s'accompagnant d'un virage de couleur du violet vers le jaune.

ANNEXE N°4 : Les axes d'amélioration du nouveau règlement (Site internet n°9)

- **L'élargissement des catégories de nouveaux aliments** : En plus des sources classiques d'aliments (plantes, animaux, vitamines, minéraux) le nouveau règlement inclut les aliments provenant de processus et de pratiques de production et de technologies de pointe, de microorganismes, de cultures cellulaires, d'insectes...
- **L'autorisation générique de nouveaux aliments** : en vertu du nouveau règlement, toutes les autorisations (nouvelles et anciennes) pourront être génériquées.
- **L'extension de la liste des nouveaux aliments autorisés** : Un nouvel aliment n'est autorisé à figurer sur cette liste que s'il répond aux règlements d'exécution de la Commission européenne. Une fois ajouté, il est automatiquement considéré comme autorisé et peut être mis sur le marché de l'UE.
- **Une procédure d'autorisation simplifiée et centralisée** gérée par la Commission européenne à l'aide d'un système de soumission de candidatures en ligne.
- **Une évaluation centralisée de la sécurité des nouveaux aliments** effectuée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). Le résultat de cette évaluation servira de base d'autorisation pour la Commission européenne.
- **Une procédure d'autorisation efficace et transparente** permettant la réduction des délais d'approbation.
- **Un système de notification rapide et structuré** pour les aliments traditionnels en provenance de pays tiers sur la base d'un historique d'utilisation sûre des aliments (exemple : le Maqui d'origine traditionnelle chilienne). Pour faciliter la commercialisation des aliments traditionnels en provenance de pays extérieurs à l'UE, qui sont considérés comme de nouveaux aliments dans l'UE, le nouveau règlement introduit une procédure d'évaluation simplifiée pour les aliments nouveaux dans l'UE. Si la sécurité de l'aliment traditionnel en question peut être établie sur la base de la preuve d'un historique de consommation dans le pays tiers (absence de problèmes de sécurité soulevés par les pays de l'UE ou l'EFSA), l'aliment traditionnel pourra être placé sur le marché de l'UE.

- **La promotion de l'innovation et la protection de données** sont garanties par le nouveau règlement. Cela signifie qu'un demandeur peut se voir accorder une autorisation individuelle pour la mise sur le marché d'un nouvel aliment sur la base de preuves scientifiques nouvellement développées associées à des données exclusives. Cette autorisation est limitée à une durée de 5 ans.

ANNEXE n°5 : Attestation d'aliment nouveau traditionnel pour le Maqui

(Anklam Extrakt GmbH)



TO WHOM IT MAY CONCERN

Novel Food status of *Aristotelia chilensis*

Foods or food ingredients that were not consumed to a significant extent in the European Union prior to May 15, 1997 may under certain circumstances fall under the novel food regulation (EC) 258/97 (until December 31, 2017) or (EC) 2015/2283 (after January 1, 2018). Products to which these regulations apply require a pre-market authorization.

We, Anklam Extrakt GmbH, manufacturer of *Aristotelia chilensis* standardized extract confirm, that Maqui berry extract does not fall under the novel food regulation because Maqui was consumed in Germany and the Netherlands prior to May 15, 1997, the date when the Novel Food Regulations (EC) 258/97 (until December 31, 2017) and (EU) 2015/2283 (after January 1, 2018) entered into force.

Since 01.01.2018 the new Novel Food Regulation (EU) 2015/2283 is in force. In May 2018 the European Commission added Maqui Berries to the novel food catalogue with the status "considered not novel in food supplements".

Anklam Extrakt GmbH, 24. Mai, 2018

Sharon Duhr
Project & Regulatory Affairs Manager

Dr. Anja Bretschneider
Head of Quality Assurance

ANKLAM EXTRAKT
MAKI BERRY

© Anklam Extrakt GmbH, Parkstraße 14, 42699 Soltau, Germany | Tel.: +49 (0) 385 440 140 | anklam@anklam.com | www.anklam.com

ANNEXE n°6 : Attestation HALAL pour le Maqui (Anklam Extrakt GmbH)



HALAL VOEDING EN VOEDSEL KEURINGSDIENST
 HALAL FEED AND FOOD INSPECTION AUTHORITY

مؤسسة الحلال الطيب

للخدمات ومراقبة المواد الغذائية قسم الرقابة على المواد الغذائية

Telephone: 00 31 (0)70 204 0131 Fax: 00 31 (0)70 251 3420 E-mail: certification@hhs.halal
 Address: Netherkade 3140 12521 VX The Hague / H.O. BOX 16766 25003 The Hague / The Netherlands

HALAL CERTIFICATE

Processing Plant Anklam Extrakt GmbH Jonasstr. Friesdorf Bahgen Straße 4 17299 Anklam, Germany	Plant code BNR Andam 18002005	Halal logo number H00213 01511 3 00207 AD
---	----------------------------------	--

Investigation:

1. The production of the below-mentioned product is taking place in a clean and Halal approved processing system. The ingredients raw materials used to produce this product mentioned below are sourced from Halal being and Halal approved.
2. The processing plant Anklam Extrakt GmbH, Germany produces Halal products according to the HFFIA Halal products.
3. The following products are Halal.

Article description
 Yequisign® *Asiaticus officinalis*
 standardized extract

Confirmation:

The processing plant Anklam Extrakt GmbH, Germany is an approved plant under the supervision of the Majelis A. H. I. A. (Council of Food and Nutrition in the Netherlands/FTI). These products are Halal and suitable for the Muslim consumer.

These products are Halal as long as a HFFIA Halal certification is attached to the consignment and/ or a HFFIA Halal logo is labelled on the packaging.

Validity	Registration Number	Expiry date of the Halal Certificate
12 Months	ANK-18002/H00213/002	After 30-04-2019 /new application is required.

The Hague, 16 April 2018
 Halal Feed and Food Inspection Authority.

AL
 1502/3
 190420



Muhammad Nazki, Director
 Official functions of Halal Feed and Food Inspection Authority.

The products mentioned in this Halal Certificate are Halal Certified in conformity with the standards HAS 23000:1-2012 LPPOM-MUI Indonesia and the Malaysian Halal Standard MS 1500:2009, second revision.

ANNEXE n°7 : Attestation Kasher pour le Maqui (Anklam Extrakt GmbH)



Orthodox Union

Letter of Certification

בס"ד
 Union of Orthodox Jewish Congregations of America
 איחוד קהילות האורתודוקסים באמריקה

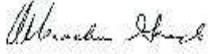
January 05, 2018

This is to certify that the following product(s) prepared by
Anklam Extrakt GmbH, Johann- Friedrich- Böttger Strasse 4, Mecklenburg Vorpommern, - 17389 GERMANY
 at the following facility(ies) are under the supervision of the Kashruth Division of the Orthodox Union and are kosher as indicated below.

Anklam Extrakt GmbH-Anklam, Anklam, Mecklenbrg Vorpommern, GERMANY

Product Name	UKD-ID	Status	Certification Requirements
Brand: Anklam Extrakt			
• MaquiBright® Aristorelin ciliensis berry standardized extract	OUV5-B/A/D/H/F	Pareve	Ⓢ Symbol required.

Placing the OU logo on products not listed above constitutes an unauthorized use of the OU symbol, which is a federally registered trademark.



Rabbi Menachem Genack, Rabbinic Administrator, OUO

This certification is valid through 12/31/2018

Page 1 of 1

Eleven Broadway - New York, NY 10004 - (212) 613-2382 - Fax: (212) 613-8654 - Email: KosherLetter@ou.org - www.oukosher.org

ANNEXE n°8 : Attestation de déclaration d'un CA (LSJ Pharma)



Paris, le 16/11/2018

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA CONCURRENCE,
DE LA CONSOMMATION ET DE LA RÉPRESSION DES FRAUDES
59 BD VINCENT AURIOL - TÉLÉDOC 223
75703 PARIS CEDEX 13

Bureau 4A - Nutrition et information sur les denrées alimentaires
Tél : 01 44 97 31 51
Mél : bureau-4A@dgccrf.finances.gouv.fr

ATTESTATION DE DÉCLARATION D'UN COMPLÉMENT ALIMENTAIRE

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) atteste que :

LSJ PHARMA

a effectué la déclaration mentionnée à l'article 16 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires pour le produit :

LACRYMAQ Gélule

Cette déclaration, acceptée, est enregistrée sous le numéro : 2018-10-705

La déclaration prévue à l'article 16 du décret n°2006-352 repose sur un examen de la composition du complément alimentaire en ingrédients ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Elle n'a pas pour objectif de procéder à un contrôle de la conformité du produit à l'ensemble des dispositions qui lui sont applicables, notamment en matière d'hygiène ou d'information du consommateur.

Cette attestation ne constitue donc pas une garantie de conformité aux dispositions en vigueur.

Conformément aux dispositions de l'article 17 du règlement (CE) n° 178/2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire et à celles de l'article L. 411-1 du Code de la consommation, il incombe à l'exploitant du secteur alimentaire de veiller à ce que le complément alimentaire qu'il met sur le marché répond aux prescriptions du droit alimentaire qui lui sont applicables.

Pour tout renseignement d'ordre général sur la procédure de déclaration des compléments alimentaires, rendez-vous sur le site de la DGCCRF à l'adresse suivante :

<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Securite/Produits-alimentaires/Compléments-alimentaires>



Flasher le QR-Code ou saisir le code de vérification du document
1A5p6q sur le site <https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr/verif/1A5p6q>



MaquiBright® (Anklam Extrakt GmbH)

MaquiBright®



TO WHOM IT MAY CONCERN

FOOD SUPPLEMENT STATEMENT

MaquiBright®, *Aristotelia chilensis* berry standardized extract

Art.-No.: 00-115-1234-00

Due to the confidential nature of the manufacture of the MaquiBright® extract, we, Anklam Extrakt GmbH, cannot provide the questionnaire relating to the France plants order. In the event of control by the authorities of the company SPLP or its customers, we undertake to make the information available to the authorities.

We guarantee that the MaquiBright® extract complies with European regulations for use in food supplement.

Consumer safety and customer satisfaction are our primary concern.

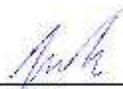
This statement is not limited in time.

Reviewed and released:
Dr. Anja Bretschneider
Head of Quality Assurance

Created:
Josefine Jurisch
Quality Assurance

Date of release:
10-Jan-20


Signature


Signature

Version: 01 Page 1 of 1

TO WHOM IT MAY CONCERN

Food Grade

We hereby confirm that

MAQUI BERRY EXTRACTS (Art.-No.: 00-115-1234-00)

manufactured by Anklam Extrakt GmbH under the registered brands of MAQUIBRIGHT® and DELPHINOL® are food grade and safe for human consumption at max dose of 450mg per day.

Consumer safety and customer satisfaction are our primary concern.

This statement is not limited in time.

Reviewed and released:
Dr. Stefan Lakonig
Deputy Head of Quality Assurance



Signature

Created:
Johannes Baur
Quality Assurance



Signature

Date of release:

8/7/2018

Version: 03 Page: 1 of 1

**ANNEXE n°10 : Évolution du marché mondial des compléments alimentaires à base de Maqui
(sites internet n° 21 et 23)**

Le poids financier du marché mondial des nutraceutiques en santé oculaire était évalué à 1,5 milliard de dollars en 2019 avec une perspective d'augmentation annuelle de 6,1% pour atteindre les 2,38 milliards de dollars d'ici 2027.

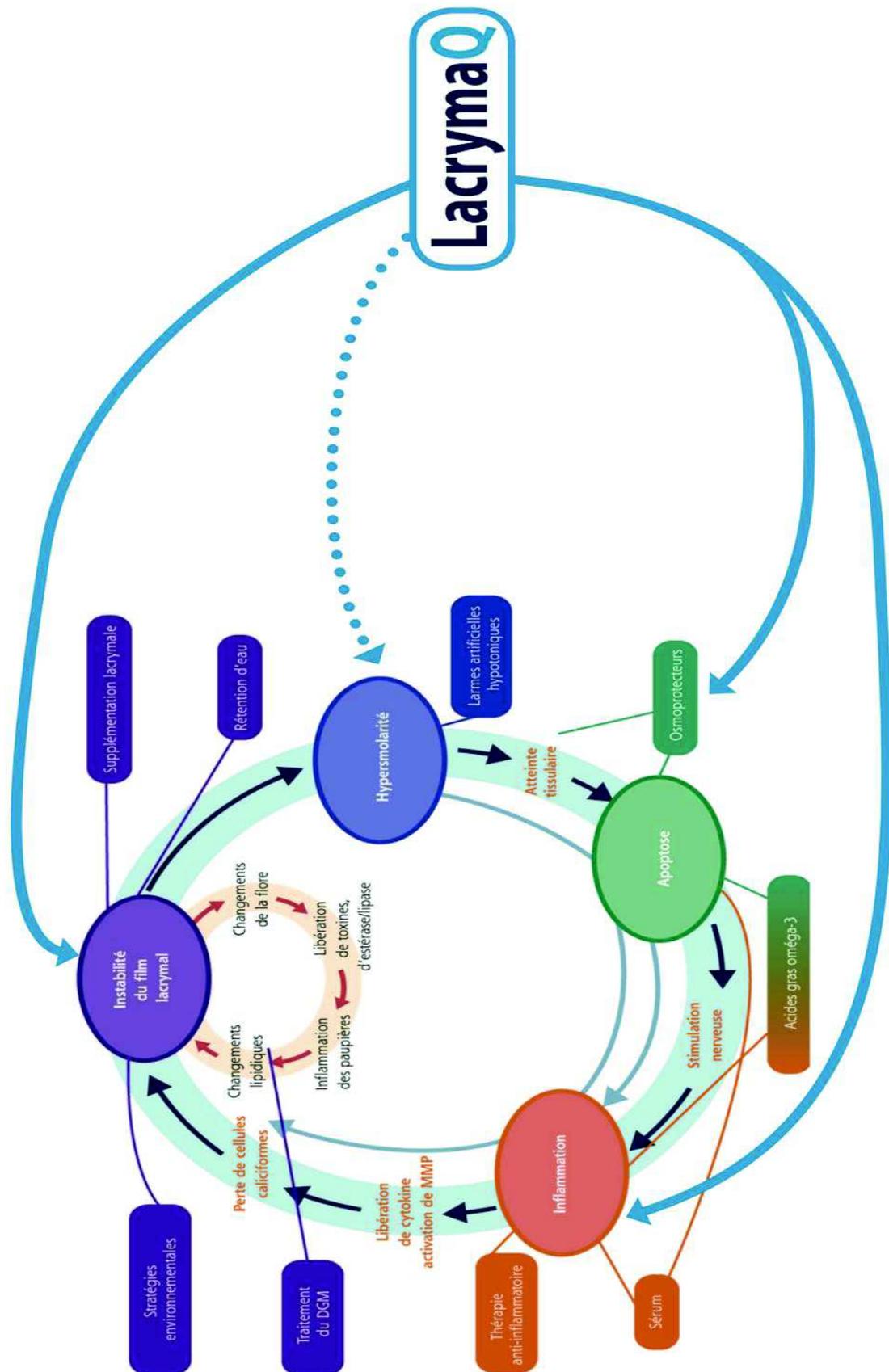
Notre travail ainsi que nos loisirs reposent de plus en plus sur l'utilisation des écrans ce qui engendre une augmentation de la consommation de nutraceutiques dans le domaine de la santé oculaire. La pandémie de Covid-19 incitant les gens à rester chez eux en télétravail, ne fait que renforcer cette tendance.

En 2019, l'Amérique du Nord représentait la part de revenus la plus élevée du marché avec 35,6%. La prévalence croissante des troubles oculaires chroniques, principalement la DMLA*, la rétinopathie diabétique, le glaucome et le syndrome de l'œil sec.

La forte consommation des compléments alimentaires à base de Maqui enregistrée en Amérique du Nord avec une valeur de 31% supérieure aux autres pays du monde.

En deuxième et en troisième position se positionnent respectivement la Corée du sud avec 21% et le Japon avec 19%.

En ce qui concerne le marché européen du Maqui, l'Allemagne et la Belgique dominant avec 6% d'exportations entre l'année 2009 et 2015. Ils sont suivis par la France avec 4% de valeur exportée sur les années 2009 et 2015.



ANNEXE n°12 : OSDI : Questionnaire utilisé par Eurosafe (Site internet n°14)

Date :



Code volontaire :

Evaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité du complément alimentaire LACRYMAQ

QUESTIONNAIRE J0/J7/J28

Pour chaque question ci-dessous, cochez dans la case appropriée.

1. La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

Sensibilité des yeux à la lumière ?

<input type="radio"/>				
4	3	2	1	0
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais

Sensation de sable dans les yeux ?

<input type="radio"/>				
4	3	2	1	0
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais

Douleur ou irritation au niveau des yeux ?

<input type="radio"/>				
4	3	2	1	0
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais

Vision trouble ?

<input type="radio"/>				
4	3	2	1	0
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais

Mauvaise vision ?

<input type="radio"/>				
4	3	2	1	0
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais

Date :



Code volontaire :

2. La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

lire ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

conduire de nuit ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billets ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

regarder la télévision ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

3. La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

quand il y avait du vent ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

quand vous étiez dans un endroit climatisé ?

<input type="radio"/>					
4	3	2	1	0	-
Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)

Merci pour votre participation



QUESTIONNAIRE J28 - 20089 COMPLEMENT ALIMENTAIRE LACRYMAQ

Ces informations font l'objet d'un traitement informatisé destiné à recueillir votre ressenti par rapport à l'efficacité et l'acceptabilité du produit.
Les informations portées sur ce formulaire sont obligatoires, seules celles portant un astérisque sont facultatives.
Le responsable du traitement et le destinataire des données est Eurosafe.

Identifiant (ex: MARDEM01)

Prénom

Nom

Date de naissance

AGE

Vous êtes:

Un homme

Une femme

◀ Précédent

Suivant ▶



Le recueil des renseignements vous concernant est conforme aux règles de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en ce qui concerne la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel. Nous sommes inscrits à la CNIL, sous la déclaration N° 1788310.

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez à tout moment accéder à vos données personnelles ou les rectifier sur votre espace personnel. Vous pouvez également à tout moment demander la suppression de votre compte en nous appelant au 02 99 23 46 40 aux horaires d'ouverture ou par mail (volontaires@eurosafe.fr). Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Les données personnelles relatives aux études auxquelles vous participerez seront conservées 5 ans. A l'issue de cette période, elles seront détruites.

Attention: Vous avez coché non, cela veut dire que vous ne souhaitez pas que nous utilisions vos données personnelles.

Vous ne pouvez donc pas participer à l'étude.

Merci de nous appeler pour annuler votre participation si c'est vraiment votre souhait.

Consentez-vous au traitement de l'ensemble de vos informations personnelles ?

Oui

Non





Efficacité perçue après 28 jours de consommation

Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes :

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Vos yeux ont gagnés en confort	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins secs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins irrités	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins rouges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux vous gênent moins	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins fatigués	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont soulagés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre vision s'est améliorée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre confort de vie s'est amélioré	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes:

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Les gelules ont une taille adaptée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le mode d'emploi n'est pas contraignant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes:

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Vous êtes satisfait(e) de ce produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous achèteriez ce produit s'il était sur le marché à un prix raisonnable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

◀ Précédent

Suivant ▶

ANNEXE n°13 : DEQ5 : Questionnaire utilisé lors de nos travaux personnels

(Site internet n°14)

Date :



Code volontaire :

Evaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité du complément alimentaire LACRYMAQ

QUESTIONNAIRE J0/J7/J28

Pour chaque question ci-dessous, cochez dans la case appropriée dans la colonne A.
 Si votre réponse est 0 ("Jamais") dans la colonne A → Passez à la question suivante.
 Si votre réponse est entre 1 et 4 dans la colonne A → Cochez également dans la colonne B.

La semaine dernière, avez-vous eu les symptômes suivants :

	Colonne A						Colonne B			
	Jamais (0)	Occasionnellement (1)	De temps en temps (2)	Souvent (3)	Toujours (4)		Cela m'a à peine dérangé (1)	Cela m'a dérangé un peu (2)	Cela m'a dérangé (3)	Cela m'a beaucoup dérangé (4)
Sensation de sable dans l'œil						⇔				
Yeux secs						⇔				
Yeux douloureux						⇔				
Yeux fatigués						⇔				
Paupières lourdes						⇔				
Yeux rouges						⇔				

Date :



Code volontaire :

La semaine dernière, avez-vous ressenti les événements suivants :

	Colonne A						Colonne B			
	Jamais (0)	Occasionnellement (1)	De temps en temps (2)	Souvent (3)	Toujours (4)		Cela m'a à peine dérangé (1)	Cela m'a dérangé un peu (2)	Cela m'a dérangé (3)	Cela m'a beaucoup dérangé (4)
Difficultés pour garder les yeux ouverts (dus aux symptômes décrits dans le 1 ^{er} tableau)						⇓				
La vision est devenue floue lorsque vous vous êtes engagé dans des activités nécessitant une attention visuelle soutenue (travail sur ordinateur, lecture, tricot, etc.).						⇓				
La lumière était trop forte						⇓				
Les symptômes oculaires sont aggravés lors de la lecture de journaux, magazines ou livres						⇓				
Les symptômes oculaires sont aggravés quand je regarde la télé ou quand j'utilise un ordinateur ou téléphone portable						⇓				
Les symptômes oculaires ont réduit ma capacité de concentration						⇓				
Les symptômes oculaires ont perturbé mon travail, mes travaux ménagers ou mes études						⇓				
J'ai eu tendance à éviter de quitter la maison à cause de symptômes oculaires						⇓				
Je suis tombé(e) à cause des symptômes oculaires						⇓				

Pour finir, dites-nous comment vous vous êtes sentis dans l'ensemble au cours de la semaine passée, en considérant vos symptômes oculaires et leur incidence sur votre vie quotidienne. Parmi les réponses ci-dessous, veuillez cocher la case qui décrit le mieux votre condition.

Extrêmement bien (1)	Très bien (2)	Bien (3)	Mal (4)	Très mal (5)	Extrêmement mal (6)

Merci pour votre participation



QUESTIONNAIRE J28 - 20089 COMPLEMENT ALIMENTAIRE LACRYMAQ

Ces informations font l'objet d'un traitement informatisé destiné à recueillir votre ressenti par rapport à l'efficacité et l'acceptabilité du produit.
Les informations portées sur ce formulaire sont obligatoires, seules celles portant un astérisque sont facultatives.
Le responsable du traitement et le destinataire des données est Eurosafe.

Identifiant (ex: MARDEM01)

Prénom

Nom

Date de naissance

AGE

Vous êtes:

Un homme

Une femme

◀ Précédent

Suivant ▶



Le recueil des renseignements vous concernant est conforme aux règles de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en ce qui concerne la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel. Nous sommes inscrits à la CNIL, sous la déclaration N° 1788310.

Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez à tout moment accéder à vos données personnelles ou les rectifier sur votre espace personnel. Vous pouvez également à tout moment demander la suppression de votre compte en nous appelant au 02 99 23 46 40 aux horaires d'ouverture ou par mail (volontaires@eurosafe.fr). Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant. Les données personnelles relatives aux études auxquelles vous participerez seront conservées 5 ans. A l'issue de cette période, elles seront détruites.

Attention: Vous avez coché non, cela veut dire que vous ne souhaitez pas que nous utilisions vos données personnelles.

Vous ne pouvez donc pas participer à l'étude.

Merci de nous appeler pour annuler votre participation si c'est vraiment votre souhait.

Consentez-vous au traitement de l'ensemble de vos informations personnelles ?

Oui

Non



Efficacité perçue après 28 jours de consommation

Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes :

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Vos yeux ont gagnés en confort	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins secs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins irrités	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins rouges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux vous gênent moins	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont moins fatigués	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vos yeux sont soulagés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre vision s'est améliorée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre confort de vie s'est amélioré	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes:

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Les gelules ont une taille adaptée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le mode d'emploi n'est pas contraignant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Après 28 jours de consommation du produit, êtes-vous d'accord avec les affirmations suivantes:

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Vous êtes satisfait(e) de ce produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous achèteriez ce produit s'il était sur le marché à un prix raisonnable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

◀ Précédent



Suivant ▶

BIBLIOGRAPHIE

- Anklam Extrakt GmbH (2016). Dosage des anthocyanes du Maqui. Head of quality control of Anklam Extrakt GmbH, 1 - 9. Document personnel.
- Araos J.P. (2015). *Aristotelia chilensis*: A possible Nutraceutical or Functional Food. *J Med Chem*, 5(8): 378 - 382.
- Barbier C. L'huile essentielle de Cannelle de Ceylan (*Cinnamomun zeylanicum*). Th D Pharm, Picardie Jules Verne, 2014.
- Beylerian M. (2017). Qualité de vie et qualité de vue chez le patient présentant une sécheresse oculaire. *Les cahiers d'ophtalmologie*, 212: 23 - 29.
- Botineau M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. Tec&Doc-Lavoisier, 2010.
- Boullard B. *Plantes & champignons*. Estem, 1997.
- Boullard B. *Dictionnaire de botanique*. Marqueting-Ellipses, 1993.
- Brauch J.E., Buchweitz M. et Schweiggert R.M. (2016). Detailed analyses of fresh and dried Maqui (*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz) berries and juice. *Food Chem*, 190: 308 - 316.
- Bruneton J. *Pharmacognosie Phytochimie Plantes Médicinales*. Tec&Doc-Lavoisier, 2016.
- Buckingham J., Munasinghe N. et Ranjit V. *Dictionary of flavonoïds*. CRC Press, 2015.
- Buonocore G., Perrone S. et Tataranno M.-L. (2010). Toxicité de l'oxygène : chimie et biologie des espèces réactives de l'oxygène. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15 (4): 186 - 190.
- Céspedes C.L., Alarcon J., Avila J.G. et Nieto A. (2010). Anti-inflammatory Activity of *Aristotelia chilensis* Mol. (Stuntz) (Elaeocarpaceae). *Bol Latinoam Caribe*, 9 (2): 127 - 135.
- Chase M.W., Christenhusz M.J.M., Fay M.F., Byng J.W., Judd W.S., Mabberley J. *et al.* (2016). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Bot J Linn Soc*, 181 (1): 1 - 20.
- Coode M. J. E. (1985). *Aristotelia* and *Vallea*, closely related in Elaeocarpaceae. *Kew bull*, 40 (3): 479 - 507.
- Damascos M. A., Arribere M., Svriz M. et Bran D. (2008). Teneur en minéraux de fruits de six espèces sauvages du nord Patagonie Andine, Argentine. *Biol Trace Elem Res*, 125: 72 - 80.
- Dimitri M.J. *La región de los bosques Andino-Patagónicos*. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (Argentina), 1972.
- Doan S. *La sécheresse oculaire de la clinique au traitement*. Med'Com, 2009.
- Duprez J. Traitements innovants dans la sécheresse oculaire : revue de la littérature et des études en cours. Th D Pharm, Picardie Jules Verne, 2017.
- Escribano-Bailón M.T., Alcalde-Eon C., Muñoz O., Rivas-Gonzalo J-C et Santos-Buelga C. (2006). Anthocyanins in berries of Maqui [*Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz]. *Phytochem Anal*, 17 (1): 8 - 14.
- Espitalier J. La Myrtille (*Vaccinum myrtillus*) : Botanique, chimie et intérêts thérapeutiques. Th D Pharm, Lorraine, 2010.

- Fernández M. P., Doll U. et Vallejos C. *El Maqui : fruto forestal chileno famoso a nivel mundial*. Universidad de Talca, 2019.
- Fuentealba J., Dibarrart A., Saez-Orellana F., Fuentes-Fuentes M.C., Oyanedel C.N., Guzmán J.L. *et al.* (2012). Synaptic silencing and plasma membrane dyshomeostasis induced by amyloid- β peptide are prevented by *Aristotelia chilensis* enriched extract. *J Alzheimer Dis*, 31 (4): 879 - 889.
- Gatin C. L. *Dictionnaire de Botanique*. Lechevalier, 1975.
- Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes : Structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 4: 162 - 169.
- González B., Vogel H., Razmilic I. et Wolfram E. (2015). Polyphenol, anthocyanin and antioxidant content in different parts of Maqui fruits (*Aristotelia chilensis*) during ripening and conservation treatments after harvest. *Ind Crops Prod*, 76: 158 - 165.
- Guerrero C.J., Ciampi P.L., Castilla C.A., Medel S.F., Schalchli S.H., Hormazabal U.E. *et al.* (2010). Antioxidant Capacity, Anthocyanins, and Total Phenols of Wild and Cultivated Berries in Chile. *Chil J Agric Res*, 70 (4): 537 - 544.
- Henning W. *Grundzüge einer Theorie der phylogenetischen Systematik*. Deutscher Zentralverlag, 1950.
- Hitoe S., Tanaka J. et Shimoda H. (2014). MaquiBright increases tear fluid and decreases symptoms related to dry eyes. *Panminera Medica*, 56 (3 Suppl 1): 1 - 6.
- Horsley V. et Pavlath G.K. (2002). NFAT : régulateur omniprésent de la différenciation et de l'adaptation cellulaire. *J Cell Biol*, 156 (5): 771 - 774.
- Kosir Joze I., Lapomik B., Andresek S., Wondra A.G., Vrhovsek U. et Kidric J. (2004). Identification des anthocyanes dans les vins par chromatographie liquide-spectrométrie de masse et résonance magnétique nucléaire. *Anal Chim Acta*, 513 (1): 277 - 282.
- Leyrer J., Hunter R., Rubilar M., Pavez B., Morales E. et Torres S. (2016). Development of dye-sensitized solar cells based on naturally extracted dye from the Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). *Opt Mater (Amst)*, 60: 411 - 417.
- Mazza G. et Miniati E. *Anthocyanins in fruits, vegetables, and grains*. Clifford, 1993.
- Miranda-Rottmann S., Aspillaga Augusto A., Pérez Druso D., Vasquez L., Martínez Alvaro L.F. et Leighton F. (2002). Le jus et les fractions phénoliques de la baie *Aristotelia chilensis* inhibent l'oxydation des LDL *in vitro* et protègent les cellules humaines contre le stress oxydatif. *J Agric Food Chem*, 50 (26): 7542 - 7547.
- Muñoz Pizarro C. *Sinopsis de la flora chilena Claves para la identificación de familias y generos*, Ediciones de la universidad de Chile, 1959.
- Muselier A. et Creuzot-Garcher C. (2014). Examen de la sécrétion lacrymale. *EMC - Ophtalmologie*, 11(2) : 1 - 7.
- Nakamura S., Tanaka J., Imada T., Shimoda H. et Tsubota K. (2014). Delphinidin 3,5-O-diglucoside, a constituent of the Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*) anthocyanin, restores tear secretion in a rat dry eye model. *J Funct Foods*, 10: 346 - 354.
- Nowak E., Nachajski M-J. et Zgoda M-M. (2014). Produits d'extraction de feuilles de Maidenhair (*Ginkgo bilobae*) à la lumière des exigences du système de classification biopharmaceutique (BCS) et du milieu de polarité diversifiée. *Herba pol.*, 60 (1): 18 - 28.

Pelletier S.W. *Alcaloids: chemical and biological perspectives*. Pergamon, 1983.

Reyes-Farias M., Vasquez K., Ovalle-Marin A., Fuentes F., Parra C., Quitral V. *et al.* (2015). Les extraits de fruits indigènes chiliens inhibent l'inflammation liées à l'interaction pathogène entre les adipocytes et les macrophages. *J Med Food*, 18 (5): 601 - 608.

Rojo L.E., Ribnicky D., Logendra S., Poulev A., Rojas-Siha P., Kuhn P. *et al.* (2012). *In vitro* and *in vivo* anti-diabetic effects of anthocyanins from Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*). *Food Chem*, 131 (2): 387- 396.

Ruiz A., Hermosín-Gutiérrez I., Mardones C., Vergara C., Herlitz E., Vega M. *et al.* (2010). Polyphenols and antioxidant activity of calafate (*Berberis microphylla*) fruits and other native berries from southern Chile. *J Agric Food Chem*, 58 (10): 6081- 6089.

Ruiz A., Pastene E., Vergara C., Von Baer D., Avello M., Mardones C. (2016). Hydroxycinnamic acid derivatives and flavonol profiles of Maqui (*Aristotelia chilensis*) fruits. *J Chil Chem Soc*, 61 (1): 2791 - 2796.

Schmeda-Hirschmann G., Jiménez-Aspee F., Theoduloz C. et Ladio A. (2019). Patagonian berries as native food and medicine. *J Ethnopharmacol*, 241: 111979.

Schön C., Wacker R., Micka A., Steudle J., Lang S., Bonnländer B. (2018). Bioavailability Study of Maqui Berry Extract in Healthy Subjects. *Nutrients*, 10 (11): 1720.

Schreckinger M.E., Wang J., Yousef G., Lila M.A. et Gonzalez de Mejia E. (2010). Antioxidant Capacity and *in vitro* Inhibition of Adipogenesis and Inflammation by Phenolic Extracts of *Vaccinium floribundum* and *Aristotelia chilensis*. *J Agric Food Chem*, 58 (16): 8966 - 8976.

Singleton V.L. et Rossi J.A. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. *Am J Enol Vitic*, 1965.

Speisky H., López-Alarcón C., Gómez M., Fuentes J. et Sandoval-Acuña C. (2012). Premières bases de données en ligne sur la capacité d'absorption radicale des composés phénoliques et oxygénés totaux (ORAC) des fruits produits et consommés dans la région des Andes du Sud en Amérique du Sud. *J Agric Food Chem*, 60 (36): 8851- 8859.

Stuntz S.C. *Inventory of seeds and plants imported by the office of foreign seed and plant introduction*. U.S.D.A. Bureau of plant industry, 1914.

Suffee N., Moore-Morris T., Jagala B., Mougenot N., Dilanian G., Berthet M. *et al.* (2017). Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114 (5): E771- E780.

Talavera S., Felgines C., Texier O., Besson C., Manach C., Lamaison J. *et al.* (2004). Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats. *J Nutr.*, 134 (9): 2275 - 2279.

Tanaka J., Kadekaru T., Ogawa K., Hitoie S., Shimoda H. et Hara H. (2013). Maqui Berry (*Aristotelia chilensis*) and the constituent delphinidin glycoside inhibit photoreceptor cell death induced by visible light. *Food Chem*, 139 (1-4): 129 - 137.

Tsuda T., Ueno Y., Aoki H., Koda T., Horio F., Takahashi N. *et al.* (2004). Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte-specific gene expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 316 (1): 149 -157.

Turchetti G. et Paz C. (2019). *Aristotelia chilensis* (Mol.) Stuntz: A Natural Source of Bioactive Compounds. *Current Traditional Medicine*, 5 (1): 66 -74.

Víctor J.S.S. et Bernardo O.B. *Dans la région Aysén*. Ist For Sade Patagon, 2011.

William A.T. *Inventory of seeds and plants imported*. Washington: Government Printing Office, 1914.

Yamashita S., Suzuki N., Yamamoto K., Iio S. et Yamada T. (2019). Effects of MaquiBright® on improving eye dryness and fatigue in humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Tradit Complement Med*, 9 (3): 172 - 178.

Yaneva Z., Ivanova D. et Oopov N. (2021). Clinoptilolite microparticles as carriers of catechin-rich *Acacia catechu* Extracts: microencapsulation and *in vitro* release study. *Molecules*, 26 (6): 1655.

SITOGRAPHIE

- 1- Ameli. Yeux secs : symptômes et causes. www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes, consulté en janvier 2020.
- 2- Anses. Que sont les nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (novel foods). <https://www.anses.fr/en/content/what-are-novel-foods-and-food-ingredients>, consulté en février 2021.
- 3- Anses. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>, consulté en février 2021.
- 4- Belov M. Description and images of *Aristotelia chilensis* (Maqui), a native Chilean plant, provided by the supplier of native exotic Chilean seeds. <http://www.chileflora.com/Florachilena/FloraEnglish/HighResPages/EH0230.htm>, consulté le 16 avril 2020.
- 5- CERIN. Aliment fonctionnel. www.cerin.org/glossaire/aliment-fonctionnel/, consulté en Février 2021.
- 6- Commission européenne. *A. chilensis*, catalogue européen des nouveaux aliments. https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm, consulté en février 2021.
- 7- Commission européenne. Document information. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32002L0046>, consulté en février 2021.
- 8- Commission européenne. Allégations nutritionnelles et de santé. http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search, consulté en février 2021.
- 9- Commission européenne. Législation nouveaux aliments. https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/legislation_en, consulté en février 2021.
- 10- Commission européenne. Système d'information sur l'étiquetage des aliments (FLIS). https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/food-labelling-information-system_en, consulté en février 2021.
- 11- Commission européenne. Application for consultation to determine the status of a novel food, pursuant to Article 4(2) of the above Regulation, Maqui berries (fruit of the *Aristotelia chilensis* plant). https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/novel-food_consult-status_maqui-berries_20180719.pdf, consulté en mars 2021.
- 12- Cronquist A. Système de classification d'Arthur Cronquist (1981). www.follavoine.cherzalice.fr/documents/Classification_A.Cronquist.pdf, consulté en novembre 2020.
- 13- EFSA. Nouveaux aliments. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/novel-food>, consulté en Février 2021.
- 14- Eurosafe. Site officiel. www.eurosafecro.com, consulté en mars 2020.
- 15- Grand View Research. Eye Health Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report By Ingredient Type, By Indication (AMD, Cataract, Dry Eye Syndrome,

- Inflammation), By Formulation, By Region, And Segment Forecasts, 2020 – 2027. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/eye-health-supplements-market>, consulté en février 2021.
- 16- Honeyman E. Maqui – Trésor de Patagonie et baie sacrée du peuple Mapuche. <https://www.honeyman.fr/maqui-tresor-patagonie-tradition-bienfaits/>, consulté en novembre 2020.
 - 17- Legifrance. Directive 2002/46/CE du parlement européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les compléments alimentaires. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32002L0046>, Consulté en février 2021.
 - 18- L’Héritier C.L. et Redouté P-J. Description de *Aristotelia chilensis* par l’Héritier. www.gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k965777, consulté en novembre 2020.
 - 19- Mauric N. *Aristotelia chilensis* - Maqui du Chili. Jardin ! L’encyclopédie. www.nature.jardin.free.fr/2017/aristotelia_chilensis.html, consulté en avril 2020.
 - 20- Mes arbustes. *Aristotelia chilensis* « Variegata » - Maqui du Chili panaché à baies noires. www.mesarbustes.fr/aristotelia-chilensis-variegata-maqui-du-chili-panache.html, consulté en mai 2020.
 - 21- MNL. Maqui. www.mnl-group.com/origin/?lang=en, consulté en décembre 2020.
 - 22- Moriwaki S., Suzuki K., Muramatsu M., Nomura A., Inoue F., Into T. *et al.* (2014). Delphinidin, One of the Major Anthocyanidins, Prevents Bone Loss through the Inhibition of Excessive Osteoclastogenesis in Osteoporosis Model Mice. *Plos one*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097177>, consulté en juin 2021.
 - 23- Morlhon P. Plantes et botanique - Famille des Elaeocarpaceae. www.plantes-botanique.org/famille_elaeocarpaceae, consulté en avril 2020.
 - 24- Perse M. Accompagnement réglementaire compléments alimentaires et produits nutraceutiques. <https://www.e-for-healthcare.fr/fr/actualites/accompagnement-reglementaire-complements-alimentaires-et-produits-nutraceutiques/>, consulté en Mai 2021.
 - 25- Tropicos. *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz. www.legacy.tropicos.org/Name/11700096, consulté en février 2020.
 - 26- Tropicos. Synonyms of *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz. www.legacy.tropicos.org/Name/11700096?tab=synonyms, consulté en novembre 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.



JAAFAR Azza

Syndrome de l'œil sec : *Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, aspect botanique et intérêt nutraceutique

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 147 p.

RESUME

La sécheresse oculaire est une pathologie fréquente qui touche plus de 20% de la population française avec une prévalence féminine. Le début des troubles ressentis tend à être de plus en plus précoce, en lien avec l'utilisation des écrans (télétravail, digitalisation des outils de communication). Si la sécheresse oculaire est une pathologie bénigne, elle impacte toutefois la qualité de vie de nombreux patients, ce qui en fait un vrai problème de santé publique.

Les compléments alimentaires permettent de limiter les complications liées à ces troubles. De nombreuses spécialités existent sur le marché, tant français qu'international. Notre travail s'est plus particulièrement intéressé aux compléments à base de Maqui, et notamment le Lacrymaq®.

Le Maqui est le fruit d'*Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz, plante ligneuse chilienne, traditionnellement utilisée par le peuple autochtone Mapuche comme plante alimentaire et pour ses nombreuses vertus thérapeutiques. Sa richesse en polyphénols suscite l'intérêt des chercheurs depuis une dizaine d'années et fait de lui un redoutable concurrent sur le marché des nutraceutiques.

De nombreuses études ont été menées sur la composition chimique du Maqui, mettant en évidence plusieurs anthocyanosides, dont les plus importants sont de type cyanidol et delphinidol, comme la delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside (D3S5G), majoritaire, et la delphinidine-3,5-O-diglucoside (D3G5G).

Des recherches *in vitro* et *in vivo* sur l'animal et l'homme, ont mis en évidence des effets antioxydants et antiinflammatoires.

Le pharmacien d'officine se positionne comme un acteur privilégié de conseil et de prévention de la sécheresse oculaire, de par sa formation scientifique, sa proximité, et la connaissance de ses patients et de leurs besoins. Il pourra à bon escient proposer des compléments alimentaires où le Maqui pourra trouver toute sa place.

MOTS CLES : *A. chilensis* (Molina) Stuntz – Maqui – Complément alimentaire – Sécheresse oculaire – Anthocyanoside – Delphinidine-3-O-sambubioside-5-O-glucoside - Delphinidine-3,5-O-diglucoside – Lacrymaq®

JURY

Président : Mr ELOMRI, Abdelhakim, Professeur

Membres : Mme GROULT, Marie-Laure, Maître de conférences

Mr DHIMOLEA, Michel, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 28 Juin 2021