



**HAL**  
open science

## Développement de compléments alimentaires. Application sur certains troubles digestifs

Laetitia Luquet

► **To cite this version:**

Laetitia Luquet. Développement de compléments alimentaires. Application sur certains troubles digestifs. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03634140

**HAL Id: dumas-03634140**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634140v1>**

Submitted on 7 Apr 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11/03/2022

PAR

LAETITIA LUQUET

Née le 22/11/1991 à Cagnes sur Mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### **TITRE :**

Développement de compléments alimentaires

-

Application sur certains troubles digestifs

### **JURY :**

Directeur de thèse : Véronique ANDRIEU  
Président du jury : Béatrice BAGHDIKIAN

Membres : Pascale SEITE  
Pauline VEYRUNE



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

### A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

### MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

### DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

### PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME



## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN  
**F. DIGNAT-GEORGE**

## Remerciements

**Merci,**

**A ma Directrice de Thèse et ma Présidente de jury,**

**Mme Véronique Andrieu et Mme Béatrice Baghdikian,**

Avec tout mon respect et ma reconnaissance, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse qui arrive plutôt tardivement, et pour votre enseignement de qualité au cours de mes études.

**A mon jury,**

**Pascale Séité, Docteur en Pharmacie,** merci de m'avoir appris ce métier et encore merci de me soutenir aujourd'hui dans l'écriture de cette thèse.

**Pauline Veyrune, Docteur en Pharmacie,** Beb, pour toutes ces années passées avec toi (on ne compte pas ...) en pharma et bien après ! Merci pour ta motivation, tes conseils et relectures de cette thèse.

**A ma famille,**

A mon père, qui depuis le début de mes études compare ma vie à un marathon pour me donner la foi de continuer jusqu'au bout. Ce que, grâce à lui, je fais toujours !

A ma mère, qui m'a donné depuis petite le goût de 'soigner' et notamment avec des plantes. La première que j'admire exercer son métier avec tant de passion depuis toutes ces années.

A mon frère, qui malgré nos douze années de différence est mon principal pilier et a su me supporter tout au long de ces études (et encore plus dans la vie de tous les jours).

A mes grands-parents,

Papi Re et Mamie Clo, qui ont toujours cru en moi (parfois un peu trop ...) et qui m'ont toujours poussé vers le haut avec l'habituel « Allez Laetitia »,

Papi Mond et Mamie Ja, qui m'ont toujours encouragée avec différentes méthodes (bougies, gâteau au yaourt ...)

A Mireille, Laurence, et les deux Jean-Pierre, mes oncles et tantes par procuration, toujours fiers de moi dans toutes les situations.

***A mes amis,***

Chatou, Juju, Laeti, Jessie, mes bombas marseillaises, merci d'être là au quotidien depuis tant d'années et merci pour vos nombreux encouragements pour écrire cette thèse.

A Loïc, avec qui on partage des bières depuis plus de 15 ans dans nos moments de joie mais aussi ceux d'échec. Merci pour ton soutien sans faille depuis toutes ces années.

A Tracy, qui était là avec ses carrés de chocolat après mon échec en P1, qui sera là aujourd'hui avec une coupe de champagne pour fêter cette thèse, et qui sera toujours près de moi.

Aux 10kg 963, Amande, Ali, Anna, Azou, Marin, Flo, July, Doud, Matou, Léa, qui me prennent pour un grand marabout depuis le lycée et qui ont une confiance aveugle en tous les remèdes que je leur donne. Merci à vous de m'apporter que du bonheur et des souvenirs inoubliables.

A Julia et Sophie, qui sont les amies que j'ai rencontrées en P1 et qui ne me quittent plus depuis malgré la distance géographique qui a pu nous séparer.

A Rayan, mon binôme qui a grandement participé à ma vie étudiante et qui reste toujours mon binôme de fête des années plus tard.

A Anne, auprès de moi tous les jours depuis plus de 4 ans, qui sait me redonner le sourire et la motivation dans toutes les situations.

A Clem, qui de collègue s'est rapidement transformée en amie et me soutient au quotidien.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

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

ATP : acide adénosine-triphosphorique

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

DGS : Direction générale de la santé

DJM : Dose journalière maximale

DLC : Date limite de consommation

EFSA : European Food Safety Agency (Autorité européenne de sécurité des aliments)

INCO : INformations Consommateurs sur les denrées alimentaires

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

OGM : Organisme génétiquement modifié

R&D : Recherche et Développement

RGO : Reflux gastro-œsophagien

VNR : Valeurs nutritionnelles de Référence



## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
PARTIE 1 : les troubles digestifs et leurs traitements médicamenteux.....	3
1) Les étapes de la digestion .....	3
2) Les troubles digestifs.....	7
a. RGO.....	7
b. Digestion difficile .....	12
c. Constipation.....	15
PARTIE 2 Développement de compléments alimentaires et applications dans la sphère digestive .....	20
1) Les compléments alimentaires .....	20
a) Définition .....	20
b) Composition des compléments alimentaires .....	21
c) Etiquetage des compléments alimentaires .....	22
d) Allégations nutritionnelles de santé .....	23
e) Instances réglementaires des compléments alimentaires .....	24
2) Le développement de compléments alimentaires .....	25
a) Processus de développement d'un complément alimentaire .....	25
1- Phase de conception de projet .....	26
2- Phase de lancement du projet .....	29
3- Phase de projet .....	32
4- Mise sur le marché .....	36
b) Application : Développement d'une gamme de compléments alimentaires dans la sphère du tube digestif.....	36
1- Phase de conception de projet.....	37
2- Phase de lancement du projet.....	38
3- Présentation de la gamme .....	67
CONCLUSION .....	68



## INTRODUCTION

A priori bénins, les problèmes de digestion et de transit peuvent très vite devenir handicapants au quotidien.

Une partie importante de la population française est directement concernée. En effet, reflux gastro œsophagien (33,33% de la population en France), problèmes de digestion (48% de la population en France) et constipation (35% de la population en France),<sup>74</sup> sont des affections récurrentes qui font l'objet de nombreuses consultations médicales et de multiples demandes de conseils en officine.

A l'origine, on cible une mauvaise hygiène alimentaire et le stress du quotidien, comme causes principales. Les patients se dirigent de prime abord vers des médicaments suite à leur visite chez le médecin, mais ils ont de plus en plus tendance à se diriger vers l'automédication grâce aux compléments alimentaires. Le premier achat fait suite à un conseil d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien) et l'attrait du consommateur vers une médication plus douce est clairement observé.

De fait aujourd'hui, la place des compléments alimentaires ne cesse de croître dans notre pays.

Les consommateurs, soucieux de se rapprocher de méthodes dites « douces » ou « alternatives » se tournent vers des matières plus écologiques, plus naturelles. Les compléments alimentaires font partie de cette tendance, face aux médicaments qui ont la réputation d'être obtenus par synthèse chimique dans la plupart des cas.

Le complément alimentaire se situe entre l'aliment et le médicament, tant au niveau réglementaire que dans l'opinion des Français.

En conséquence, cette étude va dans un premier temps décrire les traitements médicamenteux disponibles dans les pathologies courantes du tube digestif (RGO, digestion difficile, constipation). Ensuite, nous décrirons le déroulement du développement d'un complément alimentaire.

Puis, pour plus de clarté, nous illustrerons cette description grâce à des exemples sélectionnés dans le domaine étudié en première partie. Nous pourrions ainsi faire le parallèle entre

médicaments et compléments alimentaires aussi bien en termes de développement que de composition.

## PARTIE 1 : les troubles digestifs et leurs traitements médicamenteux

### 1) Les étapes de la digestion<sup>1,2</sup>

La digestion est un processus pendant lequel les aliments sont progressivement transformés en nutriments avant d'être absorbés. Ces nutriments serviront alors à assurer les fonctions énergétiques du corps.

Les étapes de la digestion se font grâce à des actions mécaniques et chimiques.

En premier lieu se déroule l'ingestion de la nourriture (bouche et organes associés). Ensuite s'effectuent des mécanismes de propulsion : la déglutition et le péristaltisme, qui sont couplés à la digestion chimique grâce aux enzymes digestives. Les substances peuvent alors être absorbées par la muqueuse digestive pour rejoindre la circulation sanguine et, pour finir, la défécation correspond à l'évacuation des substances qui n'ont pas été absorbées sous forme de fèces.

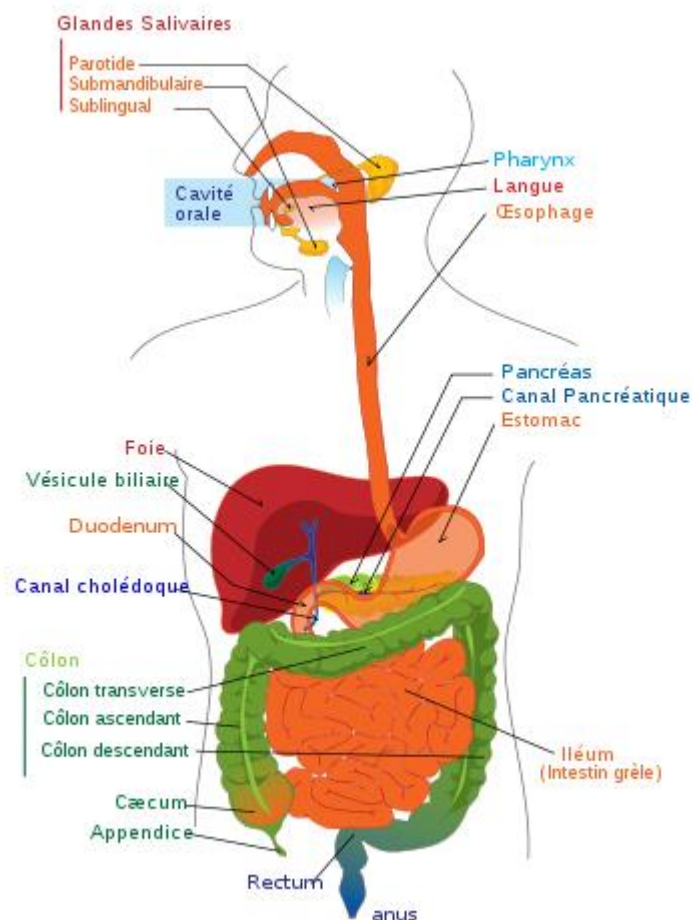


Figure 1 Schéma détaillé de l'appareil digestif, d'après Vikidia.org (2021)



Le trajet du bol alimentaire<sup>1,2</sup> :

1. **La bouche** et ses organes annexes (dents, langue, glandes salivaires) : ces organes assurent l'ingestion des aliments grâce à la mastication (aliments coupés et broyés) et la déglutition. L'amylase, une enzyme sécrétée par les glandes salivaires permet de dégrader chimiquement les aliments qui pourront ensuite être plus facilement absorbés lors de leur trajet.
2. **L'œsophage** sert de canal pour acheminer le bol alimentaire de la bouche à l'estomac.
3. **L'estomac**, situé entre l'œsophage et l'intestin, est un réservoir qui permet :
  - De réguler le débit du bol alimentaire,
  - De former le 'chyme' gastrique (produit de la digestion par les enzymes)
  - La sécrétion du suc gastrique (liquide composé d'eau, d'acide chlorhydrique et d'enzymes) pour décomposer les aliments.
4. C'est dans **l'intestin grêle** que se déroulent les étapes les plus importantes de la digestion : c'est à ce niveau que les nutriments sont absorbés.

Le passage dans le duodénum peut être comparé à un carrefour avec l'action de trois sucs digestifs qui vont dégrader différentes molécules en fonction de leur composition.

- Le suc intestinal (maltase, saccharase, lactase, peptidase)
- Le suc pancréatique (bicarbonates, trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase, amylase, lipase)
- La bile (sels biliaires).

Les nutriments essentiels sont absorbés à travers les microvillosités intestinales et déversés dans la circulation sanguine pour les besoins des différents organes.

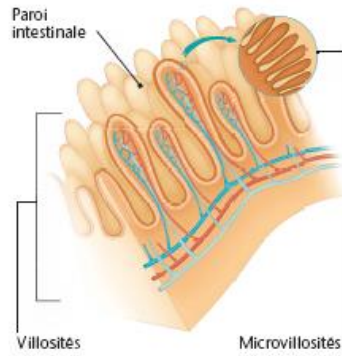


Figure 2 Paroi intestinale et microvillosités, d'après Vidal.fr (2021)

5. Le **côlon**, absorbe l'eau et les électrolytes, il déshydrate le contenu déversé par l'intestin grêle et permet de créer les matières fécales à partir des résidus non digérés.

Les bactéries présentes dans le colon qu'on appelle « **microbiote** » permettent de dégrader des nutriments qui n'ont pas été absorbés ou digérés par l'intestin grêle. Ces réactions donnent lieu à la création de gaz et de résidus qui peuvent soit être réutilisés en énergie par le côlon soit être expulsés via les fèces.

6. Le **foie** fait partie de l'appareil digestif et non du tube digestif, il agit en parallèle du trajet décrit précédemment.

Le foie a de nombreuses fonctions et joue un rôle majeur dans la digestion.

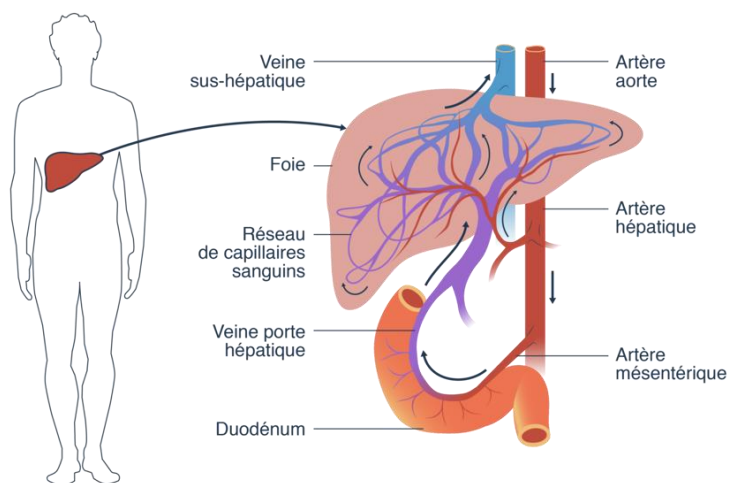


Figure 3 Schéma descriptif du foie, d'après schoolmouv.fr (2021)

C'est le seul organe de l'être humain à être alimenté par une artère et par une veine, il a donc une double irrigation sanguine. La veine porte conduit au foie le sang provenant de la rate et du tube digestif, et l'artère hépatique approvisionne le foie en sang richement oxygéné.

Les trois fonctions du foie sont la fonction de synthèse, de stockage et d'épuration, c'est un véritable carrefour métabolique.

**a) La fonction de synthèse :**

Le foie sécrète la bile qui est un liquide jaune composé d'eau, de bilirubine, d'acides, de sels biliaires, de cholestérol et d'ions. Elle intervient dans la digestion des graisses dans l'intestin grêle et dans le transport du cholestérol et des déchets jusqu'à l'intestin.

Le foie est capable de synthétiser :

- la bile,
- du glucose à partir de protéines,
- du cholestérol,
- certains facteurs de coagulation,
- des facteurs immunitaires,
- des enzymes et diverses protéines.

C'est un lieu de synthèse biochimique exceptionnel.

**b) La fonction de stockage :**

Cette fonction a une grande importance car le foie peut stocker des matières issues de la digestion (des sucres, des lipides, des vitamines et minéraux) qu'il pourra ensuite libérer lorsque le corps en a besoin.

**c) La fonction d'épuration :**

Le foie filtre les déchets. Ceux-ci sont soit évacués vers le tube digestif, via la vésicule biliaire, soit transformés et dirigés vers les reins.

Ayant passé en revue le fonctionnement normal du tube digestif, nous allons maintenant décrire trois dysfonctionnements qui peuvent survenir dans la sphère digestive : le reflux gastro-œsophagien (RGO), la digestion difficile et la constipation. Nous traiterons également dans un second temps les traitements médicamenteux de ces troubles digestifs.

## 2) Les troubles digestifs

### a. RGO

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), correspond à une remontée d'une partie plus ou moins importante du contenu de l'estomac vers l'œsophage. La fréquence de cette pathologie va logiquement déterminer le degré de sévérité des symptômes (brûlure gastrique, régurgitations, nausées, vomissements, éructations, hoquet, toux).

Le RGO est une brûlure rétrosternale ascendante se terminant par un pyrosis (brûlures acides dans l'œsophage, depuis l'estomac vers la bouche) et est dû à une remontée acide. Le RGO est souvent la cause d'une défaillance du sphincter de l'œsophage, d'une hernie hiatale, ou encore d'une hypo motricité gastrique.

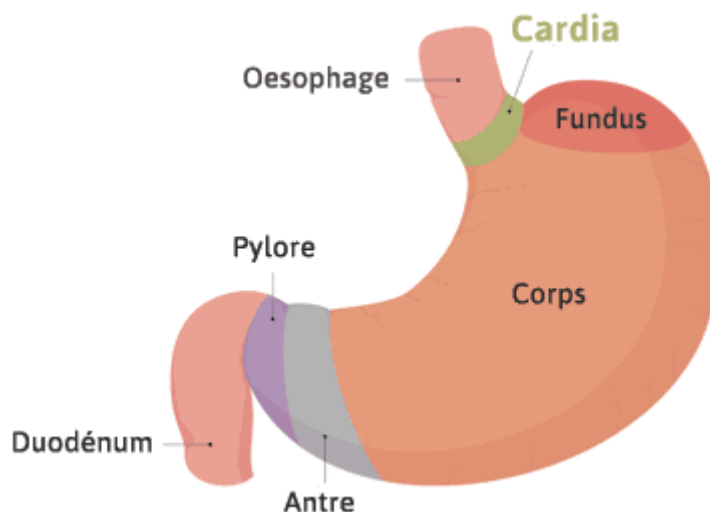


Figure 4 Schéma descriptif de l'estomac, d'après reflux-gastro-oesophagien.com (2021)

Dans des conditions normales, l'étanchéité de la jonction œsogastrique est assurée par<sup>3</sup> :

- **Le tonus permanent du sphincter inférieur de l'œsophage** : muscle lisse dont la relaxation se produit automatiquement à chaque déglutition (particulièrement marquée au cours de la prise alimentaire et de la période postprandiale)
- **La position intra-abdominale stricte du cardia** : portion supérieure de l'estomac, qui assure mécaniquement la fermeture du sphincter (fermeture de l'angle de His), du fait d'une différence de pression entre la région thoracique et la région abdominale.

Le RGO pathologique survient :

- **En cas d'insuffisance sphinctérienne (cas le plus fréquent)** : qui se traduit par des relaxations spontanées du sphincter inférieur de l'œsophage, en dehors de toute déglutition.
- **En cas d'anomalie anatomique (plus rarement)** : la protrusion du cardia dans le thorax à travers le hiatus œsophagien du muscle diaphragmatique, appelée hernie hiatale, participe à la défaillance du sphincter inférieur de l'œsophage.

### *i. Causes<sup>5</sup>*

Les causes du reflux gastro œsophagien sont en général anatomiques : mauvais fonctionnement du sphincter œsophagien inférieur, hernie hiatale, hypertension abdominale. Certains facteurs extrinsèques peuvent également altérer les fonctions digestives et amener à une évolution vers un RGO.

Facteurs favorisant le RGO :

- Stress
- Surpoids
- Médicaments à éviter : Aspirine, AINS, ...
- Tabac

### *ii. Conséquences*

Le passage trop fréquent ou trop prolongé du contenu gastrique acide a un effet corrosif sur la muqueuse œsophagienne qui n'est pas protégée contre l'acidité. Par ordre décroissant de fréquence, une agression répétée de la muqueuse œsophagienne est responsable<sup>4</sup> :

- **Fréquemment** : d'une simple irritation de la muqueuse responsable du symptôme le plus fréquent (pyrosis)
- **Parfois** : d'une inflammation de la muqueuse œsophagienne (œsophagite), responsable de douleurs, ou parfois asymptomatique, parfois compliquée d'hémorragie digestive avec hématomèse ou de rétrécissement du diamètre œsophagien (sténose peptique)



- **Exceptionnellement** : d'altérations profondes de la structure cellulaire de la muqueuse pouvant aboutir à une métaplasie : on parle d'endobrachyœsophage (ou « œsophage de Barrett ») pouvant évoluer vers une dysplasie et une cancérisation.

### *iii. Traitement*

#### **1. Mesures hygiéno-diététiques<sup>6</sup>**

Pour limiter les désagréments liés au RGO, de simples mesures hygiéno-diététiques peuvent être mises en place :

Les premiers conseils concernent les règles posturales comme :

- Eviter de se coucher immédiatement après le repas (attendre 2 heures avant de s'allonger)
- Surélever les pieds de la tête de lit en plaçant des cales
- Manger lentement et faire attention à bien mâcher les aliments
- Etre bien assis lors de la prise des repas

En cas de reflux, il est rappelé d'éviter :

- Le port de vêtements trop serrés (corset, ceintures)
- Le tabagisme et la consommation trop abondante d'aliments susceptibles de provoquer de l'acidité : graisses, alcool, chocolat, épices, menthe, café et boissons gazeuses...
- Certains médicaments dans la mesure du possible (aspirine, ibuprofène)

Il convient également d'essayer de maîtriser son stress en pratiquant des exercices de respiration ou une activité physique régulière.

#### **2. Prise en charge médicamenteuse<sup>7</sup>**

En cas de reflux occasionnels, il est possible de recourir à l'automédication en prenant un médicament sans ordonnance pour neutraliser l'acide gastrique. Il est indispensable de

rappeler au patient de consulter son médecin si les symptômes persistent. Il existe les « traitements de fond » et les « traitements occasionnels ».

**a) Action locale :**

Les antiacides sont utilisés pour leur pouvoir neutralisant sur les sécrétions acides ou pour leur rôle de protection de la muqueuse. En cas de RGO sans œsophagite, ils peuvent être utilisés en première intention. Ils ont une action immédiate mais brève.

Ce sont des protecteurs de la muqueuse œsogastroduodénale, ils vont la 'plâtrer' et permettre de remédier aux brûlures douloureuses<sup>8</sup>.

Les médicaments antiacides sont à base de sels, parfois associés à un alginat (polymères visqueux extraits des algues brunes) qui forment un gel protecteur dans l'estomac.

La plupart se trouve sous la forme de préparations galéniques contenant plusieurs sels minéraux associés. Il y a les sels d'aluminium, les sels de magnésium, les sels de calcium, et les sels de sodium.

Ces sels ont la capacité de réduire les variations de pH et de neutraliser rapidement l'acide chlorhydrique de l'estomac<sup>9</sup>.

Les alginates forment une barrière physique qui protège la muqueuse gastrique en cas d'épisode de RGO.

- Sels d'aluminium : Phosphalugel<sup>®</sup>, Rocgel<sup>®</sup>
- Sels de magnésium : Carbosymag<sup>®</sup> (associe de l'oxyde de magnésium avec du charbon actif et de la diméticone)
- Sels de sodium : Bi-citrol<sup>®</sup>
- Acide alginique : Gaviscon<sup>®</sup>

Les anti-acides peuvent modifier l'absorption d'autres médicaments et par mesure de précaution il convient de prendre les anti-acides à distance (2h) des autres médicaments. Ceci est dû à leur effet topique qui entraîne une baisse de la résorption des médicaments et en modifiant le pH gastrique ils peuvent modifier l'ionisation des principes actifs.

L'activité anti-acide est fonction de la miscibilité du médicament dans le contenu gastrique. Les formes galéniques les plus adaptées sont la suspension buvable, le gel visqueux puisqu'en adhérant à la muqueuse l'effet est prolongé, cette adhésivité est potentialisée par les sels d'aluminium. Il existe d'autres formes galéniques comme le comprimé (mis en suspension dans l'eau ou mastiqué) et la poudre dont l'activité anti-acide est variable et fonction du degré de dispersion de la poudre.

**b) Les antisécrétoires gastriques :**

Les antisécrétoires gastriques<sup>10</sup> occupent une place majeure dans la prise en charge thérapeutique du RGO étant donné la corrélation entre durée d'exposition acide et sévérité des lésions œsophagiennes. Ils ont, contrairement aux antiacides topiques, une action retardée mais intense et prolongée.

Le but d'un traitement antisécrétoire au cours du RGO est donc de diminuer l'acidité du contenu gastrique et de réduire le volume du liquide refluant vers l'œsophage. Ceci est particulièrement important au cours de la nuit, lorsque l'acidité gastrique n'est pas tamponnée par les aliments et que le malade est allongé.

La longue durée d'action des différents antisécrétoires actuellement disponibles permet cette inhibition nocturne de la sécrétion gastrique.

Nous retrouvons :

- Les anti- histaminiques H<sub>2</sub>
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui sont les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

Ils ont la propriété commune de diminuer la sécrétion acide réduisant le volume et la concentration acide du suc gastrique.

- Les anti-H<sub>2</sub> : (Ranitidine®, Famotidine®)

Ils inhibent la sécrétion acide en bloquant les récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine au niveau des cellules pariétales de l'estomac.

- Les IPP : (Oméprazole®, Lanzoprazole®, Pantoprazole®, Rabéprazole®, Esoméprazole®)

Ils bloquent la pompe à protons ou l'enzyme gastrique  $H^+/K^+$  ATPase qui est responsable de l'excrétion d'ions  $H^+$  du milieu intracellulaire vers la lumière gastrique en les échangeant contre les ions  $K^+$ .

## **b. Digestion difficile**

Pendant le long processus de la digestion, un certain nombre de dysfonctionnements peut survenir : ce sont les **troubles digestifs fonctionnels**. La digestion difficile (dyspepsie) désigne des troubles divers caractérisés par une difficulté ou une lenteur à digérer<sup>8</sup>.

### *i. Causes<sup>11</sup>*

Les problèmes de mauvaise digestion sont causés le plus souvent par des facteurs externes.

Une mauvaise alimentation, le surpoids, le tabac et les excès alimentaires sont les premières causes d'inconfort digestif. Souvent, le fait d'ingurgiter des aliments gras, salés ou épicés, des boissons gazeuses, du café ou de l'alcool irrite le système digestif et provoque des douleurs. Un repas trop copieux peut également être source de troubles fonctionnels digestifs.

Certains médicaments rendent souvent la digestion plus difficile ou provoquent un inconfort digestif (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de la pompe à protons, certains antibiotiques, etc.).

Les troubles digestifs<sup>12</sup> peuvent aussi survenir chez les personnes ayant des problèmes psychiques. Les individus souffrant d'anxiété présentent fréquemment des difficultés à digérer.

### *ii. Conséquences*

- **Les symptômes<sup>13</sup> :**
  - impression de pesanteur gastrique
  - maux d'estomac

- sensation de trop plein qualifiée à tort de « crise de foie » ou « d'indigestion » après un repas trop riche en graisses, en alcool, ou trop copieux (le foie ne joue aucun rôle dans ces symptômes)
- nausées, impression d'aliments qui « restent sur l'estomac » ou « qui ne passent pas »
- maux de tête
- ballonnements, flatulences
- éructations
- mauvaise haleine.

### ***iii. Traitement***

Les troubles auxquels on attribue communément le terme de 'crise de foie' ne reflètent pas un mauvais fonctionnement propre du foie, mais des manifestations digestives dues à une alimentation trop riche en graisses et/ou en sucres.

Il s'agit généralement de symptômes consécutifs à un remplissage de l'estomac plus important qu'habituellement, avec des aliments qui ralentissent la vidange gastrique<sup>14</sup>.

#### **1. Mesures hygiéno-diététiques**

Dans tous les cas de mauvaise digestion, il est indispensable d'agir sur les facteurs de risque voire de les supprimer. Il est aussi nécessaire de porter une attention particulière aux traitements en cours ou aux médicaments auto-administrés. Certains médicaments (les AINS en particulier) pouvant causer la mauvaise digestion, il est indispensable d'en changer, voire de les supprimer.

En cas de troubles digestifs fréquents, il est recommandé d'arrêter la cigarette et de réduire la consommation d'alcool et de café<sup>15</sup>.

On peut également réduire le risque de mauvaise digestion en :

- mangeant en prenant le temps de bien mâcher ;
- prenant des petits repas légers plutôt que des festins trop copieux ;
- évitant les aliments trop gras ou épicés ;
- évitant les boissons gazeuses ou alcoolisées.

## 2. Prise en charge médicamenteuse

Les traitements proposés en cas de digestion difficile agissent sur le foie et sur l'estomac. Ils facilitent la production de la bile ou sa sécrétion dans l'intestin.

On retrouve des médicaments pour faciliter l'évacuation de la bile vers l'intestin (cholagogues) et qui favorisent la sécrétion de la bile (cholérétiques). On appelle un médicament « hépatotrope » quand il exerce une action spécifique sur le foie par ses actions à la fois cholérétique et cholagogue. On retrouve d'autres médicaments, moins spécifiques du foie qui apaisent les ballonnements et les douleurs qui sont liées à une digestion difficile.

Ces médicaments peuvent être achetés sans ordonnance. En cas de persistance des symptômes après plusieurs jours, une consultation chez le médecin est nécessaire<sup>16</sup>.

- Médicaments cholérétiques :

Augmentation de la cholérèse, stimulant de la fonction biliaire : Cantabiline<sup>®</sup>, Sulfarlem<sup>®</sup>.

- Médicaments hépatotropes :

- Action sur la motilité gastrique, ils participent à la synthèse des phospholipides : Citrate de bétaine<sup>®</sup>
- Détoxification et élimination de l'ammoniac : Arginine<sup>®</sup>
- Favorise la conservation de l'intégrité des hépatocytes : Legalon<sup>®</sup>

- Sorbitol :

Action sur la sphère hépatobiliaire, il favorise la contraction de la vésicule biliaire et la sécrétion du suc pancréatique : Hepargitol<sup>®</sup>

- Enzymes digestives :

Pancréase<sup>®</sup> enzyme qui dégrade en partie les fibres alimentaires (cellulose) contenues dans les féculents pour en favoriser leur digestion.

## **c. Constipation**

### ***i. Causes et conséquences***

La constipation est l'émission trop rare (moins de 3 fois par semaine) de selles trop dures qui peuvent être difficiles à expulser (efforts de poussée, sensation d'une gêne au passage des selles, évacuation incomplète, temps anormalement prolongé).

La constipation touche environ 36% des Français dont une majorité de femmes. Elle commence vers l'âge de 30 ans et devient plus rare après 50 ans<sup>17</sup>.

C'est un symptôme fréquent qui peut parfois révéler une maladie digestive ou extra digestive.

- **La constipation passagère** est souvent liée à une modification brutale de l'alimentation (voyage, régime restrictif, manque d'exercice, déshydratation des selles à cause de fortes chaleurs, manque de fibres) et ne dure que quelques jours. La cause doit être évitée pour que cette constipation ne devienne permanente<sup>8</sup>.
- **La constipation chronique** (> 6mois) est le plus souvent idiopathique, c'est-à-dire sans cause déterminée et nécessite essentiellement des mesures hygiéno-diététiques. Les causes peuvent être : l'anxiété, un manque d'activité physique, un mauvais régime alimentaire, une hydratation insuffisante, etc...

En cas d'aggravation soudaine d'une constipation chronique, il est nécessaire de consulter un médecin (coloscopie).

### ***ii. Traitement***

Pour soulager une constipation, le premier traitement consiste tout d'abord en des mesures hygiéno-diététiques très simples.

#### **1. Mesures hygiéno-diététiques**

Il est conseillé dans un premier temps d'appliquer des règles simples afin de ne pas favoriser la constipation.

Tout d'abord, adopter un régime alimentaire sain, sans carence, sans abus de protéines ou de lipides. Il est de rigueur d'augmenter la portion d'aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales, ...). La ration hydrique elle aussi devra être augmentée (1,5 à 2 litres d'eau par jour).

Adopter une bonne hygiène de vie au quotidien, permettra également de retrouver un transit normal<sup>18</sup> :

- a) Manger à des heures fixes,
- b) Se présenter à la selle à des heures régulières, ou tout simplement répondre au besoin d'aller à la selle dès qu'il se présente,
- c) Pratiquer une activité physique régulière.

Si la situation ne s'améliore pas après ces changements d'habitudes, il sera nécessaire d'utiliser des laxatifs.

## 2. Prise en charge médicamenteuse

### Les laxatifs<sup>19</sup>:

Le recours aux laxatifs doit toujours intervenir en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et il faudra dans un premier temps privilégier des laxatifs doux dits de lest ou osmotiques.

#### **a) Laxatifs osmotiques :**

##### *a. Osmotiques salins ou minéraux :*

Ce sont des laxatifs qui forment en présence d'eau des solutions hypertoniques, qui vont créer un appel d'eau dans la lumière intestinale.

Avec ces laxatifs osmotiques salins la durée de traitement ne doit pas dépasser dix jours de traitement (risque de problèmes cardiaques si on les utilise sur une longue durée).

- A base de magnésium : Chlorumagene®

##### *b. Osmotiques sucrés et polyols :*

Ils constituent le traitement de base d'une constipation. Ils agissent en hydratant les selles, et en augmentant le volume des selles.

- Le sorbitol, préparé industriellement à partir de glucose, agit par son action osmotique et cholagogue : Sorbitol Delalande®, Hépagrume®, Hépagitol®.



- Le mannitol, préparé à partir du glucose : Manicol®
- Le lactulose, préparé à partir de lactose : Duphalac® (Lactulose) et associé à l'huile de paraffine (Melaxose® et Transulose®).
- Les polyéthylènes glycols ou macrogols : molécules qui ne sont ni absorbées ni métabolisées : Forlax®, Movicol®, Transipeg®.

#### b) Laxatifs de lest :

Ils sont tous d'origine naturelle, constitués par des polysaccharides (métabolites primaires), de fibres végétales solubles et insolubles.

- Les **fibres insolubles** : elles sont constituées essentiellement par de la cellulose (par exemple le son de blé : 50% de cellulose), fibres peu digérées par la flore bactérienne colique, elles accélèrent le transit par une action sur la motricité colique.
- Les **fibres solubles** : elles sont plutôt dispersibles dans l'eau et vont être en partie dégradables par la flore bactérienne colique.

Il s'agit de polysaccharides absorbant un grand volume d'eau, agissant en ramollissant les selles et en augmentant leur volume. Ils augmentent la masse bactérienne fécale par dégradation partielle des fibres par les bactéries. Ce sont des fibres ayant un délai d'action de un à trois jours.

Il s'agit de :

- Mucilages de graines comme le psyllium et l'ispaghul (Psylia®, Transilane®, Spagulax®)
- Gommages végétales comme la *Sterculia* (Poly-Karaya®, Normacol®)

#### c) Laxatifs lubrifiants :

Ils sont à base d'huile et enduisent les selles d'une fine couche lubrifiante, ce qui permet une évacuation plus facile.

- Les **huiles végétales** comme l'huile d'olive à la posologie de 20 à 30 grammes par jour. Elles ont une action cholagogue, et sont déconseillées en cas de calculs et de lithiases biliaires.

- Les **huiles minérales** comme l'huile de paraffine ne sont pas absorbées au niveau digestif (pas d'apport calorique) et agissent de manière mécanique en retardant l'absorption intestinale de l'eau, en ramollissant la masse fécale et en lubrifiant. Elles favorisent la progression des selles. Le début de l'action s'effectue au bout de 6 à 8 heures.

Spécialités : Lubentyl<sup>®</sup>, Laxamalt<sup>®</sup>.

#### **d) Laxatifs stimulants :**

Ces médicaments agissent sur les muqueuses intestinales en stimulant et augmentant la production d'eau. Leur effet est très rapide (en 6 à 10 heures) mais ils ont des effets indésirables. Ils sont irritants pour le côlon et peuvent créer des inflammations. C'est pour cela qu'on recommande d'utiliser ces laxatifs sur une très courte durée.

- Le bisacodyl : Contalax<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup> et Prépacol<sup>®</sup>
- Le picosulfate de sodium : Fructines<sup>®</sup>.
- Le docusate sodique : Jamlene<sup>®</sup>

On retrouve également dans cette catégorie les dérivés d'origine anthracénique issus de plantes comme le séné, la bourdaine ou l'aloès : Modane<sup>®</sup>, Dragée Fuca<sup>®</sup>, Ideolaxyl<sup>®</sup>.

#### **e) Laxatifs locaux :**

Utilisés dans la constipation basse (dyschésie rectale), c'est un traitement occasionnel.

- Suppositoires à dégagement gazeux : Eductyl<sup>®</sup>
- Suppositoires irritants : suppositoires à la glycérine, micro-lavements Rectopanbiline<sup>®</sup>
- Suppositoires stimulants : Dulcolax<sup>®</sup>
- Gel stimulant : Norgalax<sup>®</sup>
- Gel liquéfiant les selles : Microlax<sup>®</sup>

Nous venons de passer en revue différents dysfonctionnements du tube digestif et les traitements médicamenteux qui leurs sont souvent associés par prescription médicale.

La tendance actuelle se dirige vers des solutions moins chimiques. On voit de nombreux « remèdes de grand-mères » avoir le vent en poupe comme la réalisation de ses propres cosmétiques, ou encore des produits de nettoyage notamment à base de plantes.

Les consommateurs se tournent de plus en plus vers les solutions qu'ils considèrent comme plus naturelles, et notamment vers les compléments alimentaires<sup>20</sup> qui se positionnent entre l'aliment et le médicament.

Nous avons choisi dans cette thèse de décrire le développement d'un complément alimentaire et dans un second temps d'appliquer les étapes décrites à des cas concrets autour de la sphère digestive et de ses dysfonctionnements décrits en première partie.

## PARTIE 2 Développement de compléments alimentaires et applications dans la sphère digestive

### 1) Les compléments alimentaires

#### a) Définition <sup>21</sup>

Les compléments alimentaires sont des aliments apportant sous une forme concentrée des vitamines, des minéraux et d'autres ingrédients utilisés pour leur effet bénéfique sur l'organisme. Ces aliments font l'objet d'un encadrement réglementaire strict visant à garantir la sécurité de leur emploi et la loyauté de l'information donnée aux consommateurs.

Les compléments alimentaires sont soumis à l'ensemble des dispositions générales du droit alimentaire mais aussi aux règles spécifiques définies par la directive 2002/46/CE<sup>72</sup> du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, transposée en droit français par le décret n°2006-352<sup>22</sup>.

Ces produits sont vendus sans ordonnance et sont distribués dans les pharmacies, les parapharmacies, les grandes surfaces, les magasins spécialisés en diététique ou sur Internet.

Ils font partie du domaine des denrées alimentaires et relèvent donc du domaine de compétences de l'ANSES et, comme tout produit de consommation, de la DGCCRF.

### Les 3 composantes qui caractérisent les compléments alimentaires

#### 1. *Leur objectif*

Les compléments alimentaires permettent de compléter le régime alimentaire, ils ne se substituent en aucun cas à l'alimentation.

#### 2. *Leur composition*

Ils sont formulés à base d'ingrédients ayant un effet nutritionnel ou physiologique (plantes, nutriments, autres ...).

### **3. Leur présentation**

Les compléments alimentaires sont commercialisés sous forme de doses mesurables. Des unités de prise sont définies et doivent être formulées en faible quantité en comparaison avec les quantités d'aliments consommés au quotidien.

#### **b) Composition des compléments alimentaires :**

Les compléments alimentaires peuvent être formulés à l'aide de différents ingrédients. On retrouvera les ingrédients dits « actifs » et des ingrédients « non actifs » ayant un but technique ou d'aromatisation.

Parmi les ingrédients actifs, on retrouve :

**a) Vitamines et minéraux** : indispensables au fonctionnement de l'organisme, ils sont souvent utilisés en synergie dans les compléments alimentaires disponibles sur le marché afin de pallier les carences observées dans notre société actuelle<sup>23</sup>.

**b) Substances à but nutritionnel ou physiologique** : elles ont une structure chimique définie, un rôle nutritionnel ou physiologique, mais on ne parle pas de vitamines ou minéraux. Il s'agit par exemple d'acides aminés, d'enzymes, de molécules comme la caféine ou le lycopène<sup>24</sup>.

**c) Les plantes et préparations de plantes** : il s'agit d'ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci. On y inclut les algues, les champignons et les autres plantes (gymnospermes, angiospermes...).

Nous pouvons utiliser la plante entière, un organe de la plante (racines, fleurs, ...) ou une fraction de la plante (résine, huile essentielle)<sup>25</sup>.

La préparation de plante est obtenue par pulvérisation ou par un traitement spécifique (extraction, distillation, fermentation...) de la matière première végétale.

Les plantes ou préparations de plantes ne peuvent pas posséder des propriétés pharmacologiques ou être destinées à un usage exclusivement thérapeutique, sinon elles

risquent d'être considérées comme médicament à base de plantes et ne plus rentrer dans le cadre du complément alimentaire.

d) **Les autres ingrédients** utilisés sont principalement des ingrédients d'origine animale non purifiés (chimiquement non définis). Il s'agit par exemple du cartilage de requin, ou encore de la gelée royale<sup>26</sup>.

### c) **Etiquetage des compléments alimentaires :**

Comme pour toute autre denrée alimentaire, l'information concernant ces produits ne doit pas tromper le consommateur, et elle doit mentionner la présence éventuelle d'ingrédients particuliers tels que les arômes, additifs, OGM ou encore nouveaux ingrédients. Ces informations sont listées dans Le Règlement (UE) N° 1169/2011 ou dit Règlement INCO (INformation au COnsommateur). L'objectif de cette règle d'étiquetage est de donner au consommateur des informations claires sur le complément alimentaire acheté.

On y trouve notamment :

- Une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;
- La liste des ingrédients ;
- Les allergènes mis en exergue (en gras ou italique) ;
- L'origine animale ou végétale des huiles et graisses ;
- Etc ..

Ces règles d'étiquetage sont prévues pour éviter tout abus ou confusion pour le consommateur.

Il existe des mentions particulières à l'attention des personnes qui devraient éviter de consommer le complément alimentaire en question en fonction des ingrédients de la formule (ex : complément alimentaire contenant du curcuma : ne pas utiliser en cas de traitement anticoagulant)<sup>27,28</sup>.

#### **d) Allégations nutritionnelles de santé :**

Les allégations sont les représentations et messages non obligatoires figurant sur certains emballages des compléments alimentaires qui énoncent, suggèrent ou impliquent que le produit possède des propriétés particulières. Elles doivent toujours être sérieusement et scrupuleusement justifiées, complètes, véridiques et ne pas induire le consommateur en erreur.

Deux types d'allégation sont décrits<sup>29</sup> :

- une allégation est dite **nutritionnelle** quand elle est relative à des propriétés nutritionnelles spécifiques. Elle indique par exemple « riche en ... », « représente 30 % des apports journaliers recommandés en ... », « pauvre en sucre », etc.. ;
- une allégation est dite **de santé** quand elle suggère ou implique l'existence d'une relation entre une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et la santé (ex : pour la mauve : 'reconnue pour favoriser un bon transit intestinal'). Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit.

C'est l'EFSA qui évalue les allégations sur les vitamines, les minéraux, les substances et les plantes.

Plus de 200 allégations, majoritairement sur les vitamines et les minéraux, ont été validées par l'EFSA et ont été publiées dans le Règlement (UE) N° 432/2012.

Les allégations de santé relatives aux plantes sont dites « en attente ». Ces allégations en attente sont toujours en cours de discussion et peuvent continuer à être appliquées en respectant les conditions d'utilisation associées. Le Règlement (CE) N° 1924/2006 exige d'avoir un dossier scientifique de justification de ces allégations à tenir à disposition de l'administration en cas de contrôle.

Les allégations sont utiles pour que le consommateur s'oriente vers le complément alimentaire dont il a besoin (ex : un complément alimentaire à base de carvi, la mise en avant de l'allégation « réduit les ballonnements » est nécessaire pour l'orientation du consommateur).

## **e) Instances réglementaires des compléments alimentaires :**

### ***i. DGCCRF***<sup>30</sup>

La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) est une administration française relevant du ministère de l'Économie. Elle veille au bon fonctionnement des marchés, au bénéfice des consommateurs et des entreprises.

La DGCCRF assure trois grandes missions : la régulation concurrentielle des marchés, la protection économique des consommateurs et la sécurité et conformité des produits et des services.

Elle est présente sur tous les champs de consommation (produits alimentaires et non-alimentaires, services) et à tous les stades de l'activité économique (production, transformation, importation, distribution).

C'est auprès de la DGCCRF (par le biais d'une télé-procédure : Télécare) que se fait la déclaration d'un complément alimentaire, afin de pouvoir le commercialiser sur le marché<sup>31</sup>.

### ***ii. ANSES***

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) apporte l'expertise scientifique nécessaire pour protéger la santé des citoyens contre les risques liés à l'alimentation, l'environnement et le travail, ou qui affectent la santé des animaux et des plantes. L'Agence porte un regard global sur les menaces sanitaires pesant sur les organismes vivants et les écosystèmes et met en place une approche interdisciplinaire pour évaluer les risques d'aujourd'hui et anticiper ceux de demain.

Elle assure des missions de veille, d'alerte, de vigilance et de référence. L'ANSES est notamment responsable d'un système de nutrivigilance. C'est un dispositif qui vise à améliorer la sécurité du consommateur en identifiant les éventuels effets indésirables liés à la



consommation de certains aliments et compléments alimentaires. Les professionnels de santé, tels que les médecins et pharmaciens, les fabricants ou distributeurs qui sont témoins ou ont connaissance d'effets indésirables liés à la consommation de ces aliments peuvent les déclarer sur le site dédié<sup>32</sup>.

### *iii. DGS*

La Direction Générale de la Santé (DGS) contribue à l'amélioration de l'état de santé général de la population. Ses actions sont établies autour de quatre objectifs principaux :

- Maintenir et améliorer la santé des citoyens,
- Les protéger des menaces sanitaires,
- Assurer l'accès à la qualité, la sécurité et l'égalité du système de santé, et
- Mobiliser et coordonner les autres ministères compétents.

## **2) Le développement de compléments alimentaires**

### **a) Processus de développement d'un complément alimentaire :**

Le développement d'un complément alimentaire se fait grâce à différents acteurs et en plusieurs étapes.

#### ***i. Les acteurs***

Les acteurs au sein de l'entreprise qui développe un complément alimentaire :

- Service Développement : composé de scientifiques (pharmaciens, médecins, ingénieurs, etc.) qui vont élaborer des formules à l'aide de leurs connaissances et grâce à la bibliographie sur les ingrédients.
- Service Marketing : cette équipe permettra d'évaluer le marché actuel et de proposer des idées de futurs développements de produits. Ce sont eux également qui géreront la mise en avant du produit, une fois disponible sur le marché.
- Service Réglementaire / Qualité : son rôle est de faire respecter les législations en vigueur sur les plantes et les ingrédients composant le produit. Cette équipe assurera la Qualité du produit et un suivi de nutrivigilance durant toute sa durée de vie. Ce sont également

ces personnes qui assurent l'enregistrement du futur complément alimentaire à la DGCCRF.

- Service Achats / Entrepôt : l'équipe comprend des personnes impliquées dans les étapes d'approvisionnement des produits, du processus de production, de distribution de la marchandise et la partie économique, mais aussi les personnes actives à l'entrepôt afin de préparer les commandes passées par les pharmacies.

Tous ces services doivent coopérer pour la bonne réalisation d'un complément alimentaire. Ils interviennent au cours de toutes les étapes du projet.

## **ii. Les étapes**

- 1) *Phase de conception de projet*
- 2) *Phase de lancement du projet*
- 3) *Phase de projet*
- 4) *Mise sur le marché*

### **1- Phase de conception de projet :**

Le premier point à mettre en évidence dans le développement d'un produit est l'élaboration du projet. La mise en place d'une étude de marché réalisée par le service marketing est tout d'abord nécessaire. Il s'agira de prendre en compte les besoins actuels des consommateurs et de la concurrence. L'équipe va alors déterminer si l'ambition de réaliser un produit dans une sphère spécifique, par exemple de la santé (digestion, sommeil, santé féminine), de la beauté, de la minceur, etc. peut être pérenne et avantageuse pour la société.

Le service marketing fait ensuite part à la Direction de son concept, et met en place une stratégie de vente et de mise en valeur d'un tel produit. Si la Direction valide l'idée principale de ce futur développement, la phase de conception de projet peut commencer.

C'est ensuite le service R&D qui va prendre le relais, toujours en binôme avec l'équipe marketing. Le marketing propose un cahier des charges composé des propriétés requises du futur produit, de la concurrence déjà présente sur le marché et des spécificités à mettre en avant.

Voici un exemple de cahier des charges transmis du service marketing au service R&D :

- 1- *Produit dans la sphère Digestion*
- 2- *Comprimés à avaler*
- 3- *Permet de limiter les ballonnements*
- 4- *Ayant un dosage en carvi défiant toute concurrence*
- 5- *Contenant une enzyme digestive*

C'est au tour du service développement de rechercher une formule qui prendra en compte les requêtes du service marketing dans la limite du réalisable.

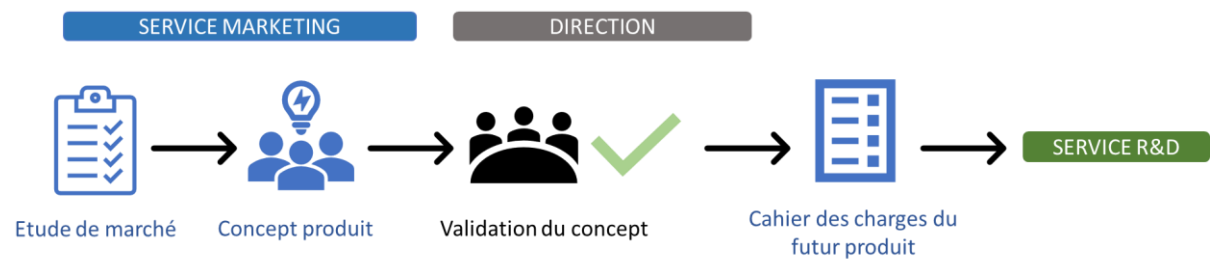


Figure 5 Premières étapes de la conception d'un complément alimentaire

La formule théorique devra être composée d'ingrédients efficaces permettant notamment de pouvoir bénéficier d'allégations autorisées, qui répondent aux besoins marketing et apportant des atouts face à la concurrence.

Cette formule théorique détaille les informations qualitatives et quantitatives du futur produit: liste des ingrédients souhaités aux dosages désirés, galénique, nombre de prises journalières, ... Pour les plantes, par exemple, il s'agira d'indiquer le nom latin et la partie de la plante désirée, le type d'extrait, et les teneurs en molécules actives si besoin<sup>33</sup>.

### **Comment établir une formule théorique ?**

Le choix des actifs et de leurs dosages se définira grâce à une recherche bibliographique. L'équipe développement se basera sur les ouvrages de référence en phytothérapie<sup>34</sup> ou sur des articles scientifiques.

Ces actifs devront être en conformité avec la réglementation en vigueur (européenne et française) : ne pas dépasser un certain dosage au risque de requalification en médicament, et

pour les vitamines et minéraux être formulés en-dessous des Doses Journalières Maximales (DJM).

Selon le message que le responsable marketing souhaite retranscrire aux consommateurs, il faudra utiliser des allégations. Par exemple pour pouvoir dire : « *limite les ballonnements* » sur le packaging, il faudra utiliser un ingrédient à un dosage défini et inscrit dans le règlement allégation.

Ce règlement définit les plantes, les parties de plantes et les dosages minimaux qu'il faut appliquer pour pouvoir prétendre à une allégation sur le packaging. Pour continuer sur l'exemple donné, pour l'allégation « *limite les ballonnements* » nous pouvons utiliser<sup>35</sup> :

- Le carvi noir à un dosage de 300mg par jour, en utilisant le fruit
- Le fenouil à un dosage de 384mg par jour, en utilisant le fruit
- Ou encore la mauve à un dosage de 300mg par jour en utilisant la fleur ou la feuille.

En respectant toutes les contraintes, le message pourra être retranscrit sur le packaging du futur produit. Lors de la conception du pack, il faudra veiller à respecter le libellé exact de l'allégation.

Enfin, la prise en compte du marché actuel est nécessaire pour établir une formule. Le marché du complément alimentaire est un marché en constante évolution et il faut toujours faire preuve d'originalité pour se démarquer. Si le service R&D connaît un ingrédient innovant, ou ayant une efficacité prouvée par des études scientifiques, ou encore un ingrédient « à la mode », il faudra le proposer dans la formule pour pouvoir se différencier.

Les atouts potentiels du futur produit peuvent également porter sur un dosage d'actifs supérieur à la concurrence. Une technicité sur la forme galénique peut aussi être une forte valeur ajoutée, comme une gélule gastro-résistante, ou un comprimé sublingual avec une libération rapide.

Aujourd'hui, en France, la tendance actuelle est d'avoir des produits :

- 100% végétan
- Biologiques
- Origine France<sup>36</sup>

Ce sont de réels défis car certaines matières ne sont pas issues du règne végétal et il est très difficile d'en trouver qui ne seraient pas synthétisées chimiquement (par exemple la mélatonine issue de plante est très compliquée à sourcer).

Pour d'autres ingrédients, comme la glucosamine et la chondroïtine, qui sont normalement issues du règne animal (cartilages de poulet ou de poisson), il est également malaisé d'en sourcer à partir de matières végétales.

L'origine France de certains actifs comme la noix de maca qui est très répandue au Pérou s'avère parfois impossible.

Il est donc avantageux de rester en alerte sur les nouveaux ingrédients qui pourraient répondre à ces attentes des consommateurs et faire du futur produit une innovation sur le marché.

## 2- Phase de lancement du projet :

### i. Validation réglementaire :

Une fois la formule théorique établie avec le détail de tous les ingrédients et les allégations voulues, le service marketing peut donner son avis et si la formule est validée c'est au tour du service réglementaire de la vérifier.

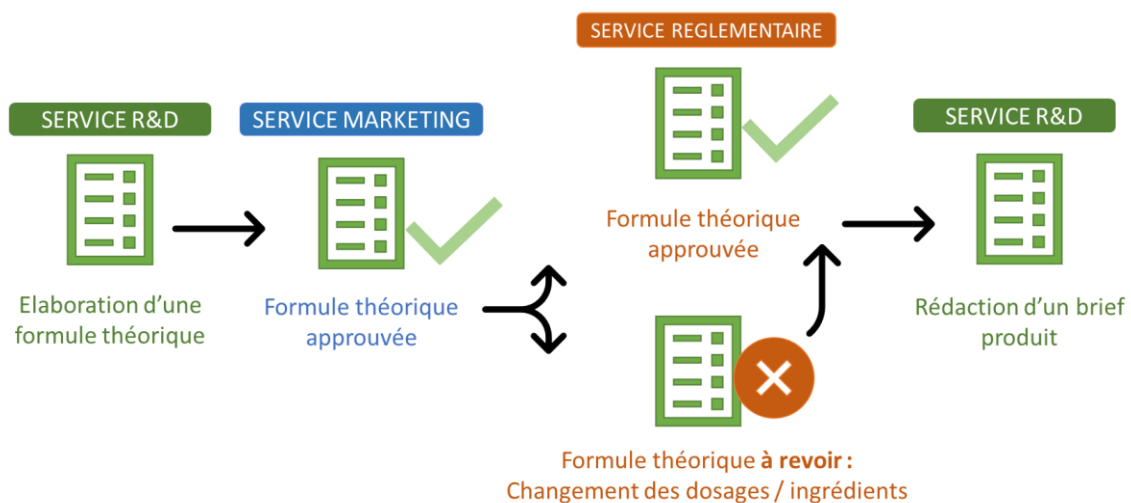


Figure 6 Phase de lancement du projet de complément alimentaire

Le service réglementaire évalue la conformité des allégations souhaitées (transposition exacte de l'allégation, conditions d'utilisation de l'allégation avec un dosage conforme des actifs), et la justification de l'efficacité des actifs grâce à un dossier comprenant de la bibliographie sur tous les ingrédients utilisés (rédigé par le service R&D).

L'évaluation de la formule commence par la présentation du complément alimentaire avec une description détaillée de la galénique, du conditionnement et des actifs :

- Les plantes : il faut préciser la partie utilisée (tige, feuille, graine ...), le type de préparation (extrait, poudre ...), le titrage des molécules ou non et les substances à doser et surveiller
- Les autres ingrédients de type nutriments, minéraux et vitamines : il faudra mettre en évidence l'ingrédient source et notifier la quantité précise (minéraux et vitamines : le pourcentage utilisé par rapport aux VNR).

La population ciblée, les objectifs et effets désirés sont également clairement définis. Toutes les informations obligatoires d'étiquetage sont précisées, comme les recommandations d'emploi, la dose journalière ou les conseils d'utilisation. Ceci permet au service réglementaire d'évaluer, avec une vision d'ensemble, toutes les données sujettes à une réglementation stricte.

Le service réglementaire mettra également en exergue les populations à risque pour ce type de produit (par exemple : « *déconseillé aux personnes allergiques aux dérivés salicylés* ») et les mises en garde en fonction des actifs utilisés.

Si tout est validé, l'équipe projet peut passer à l'élaboration de ce qu'on appelle un brief produit.

S'il existe une non-conformité comme un dosage en plante trop fort (risque de requalification en médicament), ou un actif qui ne répondrait pas au règlement allégation comme désiré, le service fait remonter l'information à l'équipe projet qui adaptera alors la formule pour qu'elle soit réglementairement correcte.

## ii. Brief produit

Pour la rédaction du brief produit, une réunion avec toutes les parties concernées par le projet est nécessaire (services développement, marketing, réglementaire et achats) pour revoir en détails les demandes particulières de chaque service à propos du produit :

- Formules
- Packaging
- Conditions de livraison
- ...

Une fois le brief contrôlé, le service R&D envoie un appel d'offres à plusieurs façonniers.

### **Que contient le brief produit ?**

Le brief inclut une description la plus exhaustive possible du projet pour que le façonnier ait toutes les informations nécessaires à la réalisation d'une proposition à partir d'une formule théorique. Il contient une description détaillée de la formule, de la galénique, du conditionnement, par exemple :

- La galénique : couleur, goût attendu
- Le dossier réglementaire à fournir en fonction des ingrédients
- Les informations relatives au packaging attendu (taille, matières)
- Les volumes annuels prévisionnels du produit,
- L'objectif de prix attendu, etc..

## iii. Appel d'offres :

Pour un laboratoire ne possédant pas sa propre usine de production, il faudra réaliser un appel d'offres à des façonniers. Une fois le brief validé par tous les services, un appel d'offres est lancé auprès de plusieurs fabricants qui vont étudier la demande et proposer une formule et un prix.

Suite au retour de tous les façonniers interrogés, l'équipe projet se réunit pour statuer sur la meilleure offre :

- Le service achats étudie le prix proposé en détails et la mise en place de réception des produits
- Le service marketing étudie la marge possible à partir des offres reçues
- Le service développement étudie la conformité de la formule proposée par rapport à la formule théorique envoyée, et la galénique (goût, odeur ...) proposée
- Le service réglementaire vérifie la conformité des matières proposées

Une fois que cette analyse a été réalisée par toute l'équipe projet, l'offre la plus cohérente avec les attentes envisagées sera mise en avant et le laboratoire pourra retenir le façonnier ayant les points forts requis : c'est l'attribution du projet.

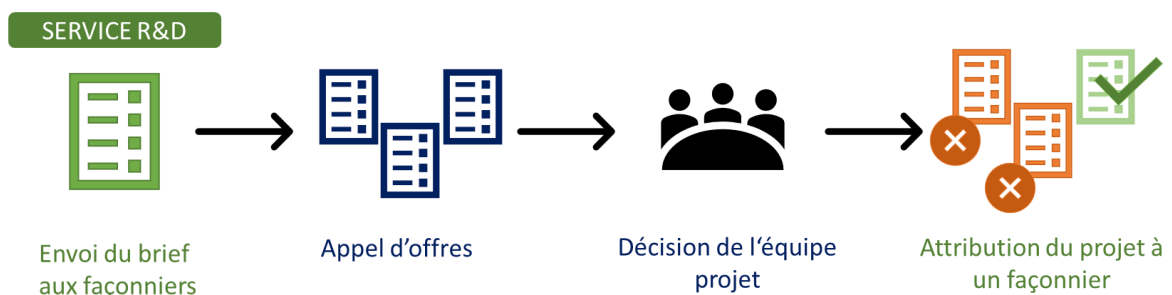


Figure 7 Appel d'offres aux façonniers

### 3- Phase de projet :

Les façonniers doivent présenter une offre répondant aux critères prévus dans le brief : galénique, conditions d'utilisation, etc. Pour cela, il faut tester la formule proposée.

#### i. **Essais de faisabilité** :

Ces essais sont aussi appelés essais pailleasse. Ils permettent de tester la formule théorique, pour voir si elle est réalisable.

Tant que ces essais n'ont pas eu lieu, on ne peut pas imaginer le résultat d'association de plantes et nutriments ensemble, ils rendent le projet 'réel'.

La galénique choisie a un impact sur l'intégration de tous les éléments de la formule. Il peut y avoir une trop grande dose d'un ingrédient, qui ne rentrerait pas dans la forme choisie. On peut également se confronter à un problème organoleptique, certains ingrédients se mélangent mal à d'autres.



Pour reprendre l'exemple choisi plus tôt : nous avons un brief pour un comprimé à avaler contenant un dosage fort en carvi. Il se peut que le façonnier n'arrive pas à mettre autant de carvi que demandé par manque de place dans le comprimé. A ce moment-là il faudra éventuellement réduire la dose ou augmenter la quantité de prises par jour.

C'est notamment à cette étape qu'il y peut y avoir de nombreuses modifications de formule du futur complément alimentaire.

Si le brief contient une saveur, c'est aussi pendant cette phase qu'on va valider l'aromatisation. Pour les formes galéniques comme les comprimés à croquer, orodispersibles, effervescents, etc. Il faudra non seulement valider le goût mais aussi choisir des critères d'acceptabilité des formules et avoir déjà un premier retour à cette étape de faisabilité technique comme valider le temps de désagrégation, la friabilité du comprimé ...

S'il s'agit de formes liquides aromatisées, là aussi il faudra réaliser plusieurs tests en fonction des goûts demandés dans le brief initial, respecter les caractères choisis (sans sucre, sans édulcorant, ...) et arriver à trouver une solution pour coller au maximum aux requêtes du service marketing.

Les essais paillasse permettent de valider la faisabilité de la formule à petite échelle. À la suite de cette première étape, il faut essayer cette recette à échelle industrielle.

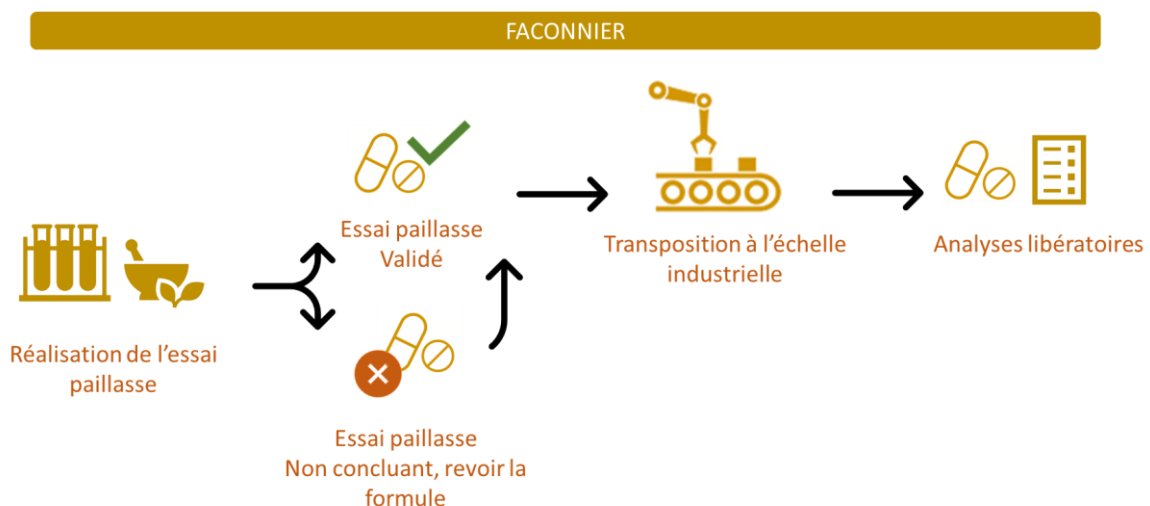


Figure 8 De l'essai paillasse à la validation du lot pilote

## **ii. Lot pilote :**

Une fois les essais de faisabilité validés, il faut transposer la formule à l'échelle industrielle. C'est l'objectif d'un lot pilote, réussir à produire la formule à grande échelle, dans les mêmes conditions que pour la future production. Le laboratoire R&D qui réalise les essais paillasse (quelques centaines de grammes) et le laboratoire de production (réalisant des productions allant de quelques kilos jusqu'à plusieurs tonnes) sont souvent équipés de machines ayant un fonctionnement légèrement différent, qui peuvent conduire à des résultats divergents entre le produit de la recherche et celui de la production, notamment sur la texture, la couleur, et l'odeur. L'essai pilote est souvent réalisé directement sur les machines de production pour valider le mode opératoire de fabrication et vérifier la fiabilité du process, la répétabilité du résultat.

La taille du lot pilote varie en fonction des façonniers. Le produit issu du lot pilote sera validé par le client et utilisé comme témoin à reproduire lors de la production industrielle.

## **iii. Production**

À la suite de la validation de l'essai pilote (conformité organoleptique, microbiologique, analyses demandées conformes), la fabrication du lot de production peut avoir lieu.

Le service réglementaire signera ce qu'on appelle un « bon pour accord de production » qui donnera le feu vert pour lancer l'approvisionnement des matières et planifier le lot de production.

Le service achats se coordonne avec le façonnier sur un planning à respecter pour l'approvisionnement de matières, des articles de conditionnement, la date de production et de livraison de produits finis.

Le façonnier va donc commander les matières premières et les stocker dans son entrepôt. Ces matières seront contrôlées à réception afin de garantir une traçabilité tout le long de la chaîne d'approvisionnement.

La phase de fabrication des produits finis est ensuite lancée, puis ils sont conditionnés dans des emballages dits primaires et secondaires.

L'emballage primaire est l'enveloppe matérielle au contact direct du produit (blister, sachet), l'emballage secondaire entoure le conditionnement primaire, c'est l'emballage auquel est confronté le consommateur lorsqu'il est dans le rayon (boîte contenant le blister ou les sachets)<sup>37</sup>.

Pour avoir la possibilité de livrer les produits, il s'ensuit un contrôle qualité. Ce sera des analyses sur produits finis, on les appelle les analyses libératoires (exemple : qualité organoleptique du produit, dosage d'un ingrédient composant le produit comme la caféine).

Ces analyses étant conformes, le produit peut alors être commercialisé et livré sur le marché.

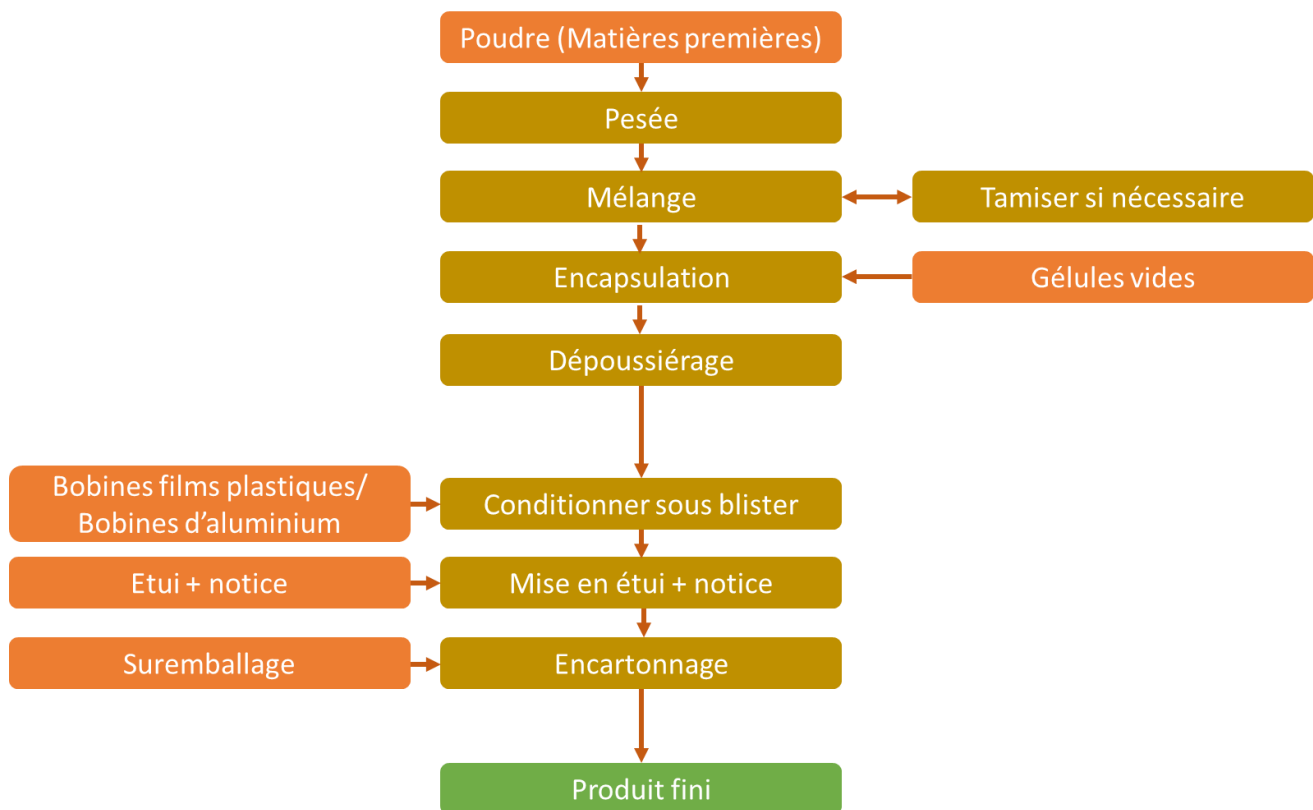


Figure 9 Exemple de diagramme de fabrication d'un complément alimentaire en gélules

#### **iv. Etudes de stabilité :**

Le responsable de la mise sur le marché définit la date limite de consommation (DLC) du complément alimentaire. Cette date est déterminée en fonction de produits semblables qui sont déjà sur le marché (même forme galénique) et d'études de stabilité réalisées avant la mise sur le marché du produit et jusqu'à la fin de la DLC.

Durant ces études, plusieurs paramètres sont contrôlés pour que la qualité du produit ne soit pas altérée. On dose par exemple les marqueurs du produit (exemple : pour un produit riche en fibres, on dose les fibres tout au long de la vie du produit), ou les vitamines et minéraux présents, on contrôle l'aspect organoleptique et la propreté microbiologique.

#### **4- Mise sur le marché**

Afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire, celui-ci doit obligatoirement être déclaré à la DGCCRF conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n°2006-352<sup>38</sup>.

Toutes les déclarations doivent contenir des informations lisibles sur l'étiquetage permettant d'évaluer facilement la demande. Depuis le 26 avril 2016, la déclaration est envoyée à la DGCCRF au moyen du téléservice dédié, Télécicare.

La DGGGRF reçoit plus de 1000 déclarations par mois<sup>39</sup>.

#### **b) Application : Développement d'une gamme de compléments alimentaires dans la sphère du tube digestif.**

Grâce à la description des étapes du développement d'un complément alimentaire, on va appliquer et décrire toutes les étapes de conception et de lancement de projets avec des exemples concrets, dans la sphère digestive. Les sujets traités sont en rapport avec les pathologies décrites en première partie : RGO, digestion difficile, et constipation.

Les exemples qui illustrent ces étapes sont fictifs.

## **1- Phase de conception de projet**

Le service marketing élabore une revue du segment de la sphère digestive, il établit le potentiel de futurs développements dans ce domaine.

Il utilise dans ce but une base de données santé (le logiciel OpenHealth® qu'on utilise ici à titre d'exemple) qui donnera les tendances actuelles du marché des compléments alimentaires, les classements des produits les plus vendus dans un domaine précis.

À la suite de cette revue segment, l'équipe marketing décide de favoriser l'élaboration de 3 produits pour établir une gamme avec pour objectif :

- 1- Soulager les RGO, 'un Gaviscon® au naturel'
- 2- Soulager la digestion difficile, 'un Citrate de bétaine® au naturel'
- 3- Améliorer le transit 'un Dulcolax® version légère, naturelle'

Le service marketing donne ensuite les cahiers des charges au chef de projet développement afin qu'il puisse établir les formules adéquates.

### **Le cahier des charges du produit 1 :**

- Soulager les RGO, 'un Gaviscon® au naturel'
- Exclusivement composé de plantes
- Format stick à avaler
- Goût menthe

### **Le cahier des charges du produit 2 :**

- Soulager la digestion difficile, 'un Citrate de bétaine® au naturel'
- Pouvoir écrire 'Digestion difficile' sur le packaging
- Prise ponctuelle en cas de repas lourd
- Avoir un avantage par rapport à la concurrence
- Comprimé effervescent
- Goût citron

### Le cahier des charges du produit 3 :

- Améliorer le transit 'un Dulcolax® version légère, naturelle'
- Pouvoir écrire 'améliorer le transit' sur le packaging
- Cure d'un mois pour constipation chronique
- Avoir un avantage par rapport à la concurrence
- Exclusivement composé de plantes
- Format comprimé à avaler

Grâce aux briefs du marketing, le service développement va pouvoir proposer des formules adaptées.

## 2- Phase de lancement du projet

### PROJET 1 : RGO

#### a) Elaboration de la formule théorique

- i. Recherche d'ingrédients

Grâce à une recherche bibliographique, et à l'aide des connaissances du chef de projet développement, une liste de plantes intéressantes dans le domaine peut être établie.

Nous choisissons :

- La Réglisse – *Glycyrrhiza glabra*<sup>73</sup>



Figure 10 Photo de racines de réglisse, d'après phytomag.com et santeplusmag.com (2021)

Partie utilisée : racine

Principes actifs : glycyrrhizine, flavonoïdes, coumarines.

Indications dans le domaine recherché : réduit les sécrétions acides dans l'estomac et augmente la production de sucs gastriques.

On reconnaît à la réglisse des propriétés cicatrisantes au niveau des muqueuses et anti-inflammatoires<sup>40</sup>. Les saponosides, dont la glycyrrhizine, augmentent la sécrétion de mucus gastrique, diluant ainsi le contenu acide de l'estomac. La réglisse est connue pour réduire les brûlures d'estomac et les douleurs abdominales<sup>41</sup>.

- La Mélisse<sup>42,43</sup> – *Melissa officinalis*



Figure 11 Photo de feuilles de mélisse, d'après plantes-et-sante.fr (2021)

Partie utilisée : feuilles

Principes actifs : aldéhydes, alcools terpéniques, polyphénols

Indications dans le domaine recherché : antispasmodique digestif et réduit les troubles d'origine nerveuse comme les maux de ventre, les colites, les flatulences.

La mélisse est réputée pour ses vertus digestives, et cholérétiques. Son action calmante sur les spasmes douloureux de l'estomac et de l'intestin, et ses propriétés carminatives en font une plante active dans la digestion. On la recommande souvent en cas de douleurs abdominales d'origine digestive, de lenteur à la digestion, de nausées et dans la prévention des ulcères gastriques.

Ses propriétés relaxantes sont également utiles en cas de RGO lié au stress.

- L'Orme rouge<sup>41,43</sup> – *Ulmus fulva*



Figure 12 Photos de feuilles et d'arbre d'Orme rouge, d'après phytotheque.wordpress.com et passeportsante.net (2021)

Partie utilisée : écorce

Principes actifs : mucilages (mucopolysaccharides)

Indications dans le domaine recherché : calmant et anti-inflammatoire. Reconnu pour les maux d'estomac, les ulcères gastriques et le RGO.

L'écorce d'orme est reconnue pour ses vertus anti-inflammatoires. En usage interne, elle réduit les inflammations des muqueuses intestinales.

- Le Curcuma<sup>43,44,45</sup> – *Curcuma longa*



Figure 13 Photo de rhizome de curcuma, d'après futura-sciences.com (2021)

Partie utilisée : rhizome



Principe actif : curcumine

Indications dans le domaine recherché : anti-inflammatoire, cholérétique et cholagogue. Stimulation de sécrétion de mucus gastrique qui va tapisser la paroi intestinale et combattre l'irritation.

La curcumine est un puissant antibactérien. Immunostimulante et antioxydante, elle va nettoyer l'estomac en profondeur. Elle permet de piéger les radicaux libres et régule les métalloprotéases qui dégradent la matrice cellulaire<sup>44</sup>. La curcumine a également le pouvoir de stimuler la production et la sécrétion de bile, pour mieux éliminer les déchets et les graisses.

Le curcuma permet entre autres d'inhiber la bactérie responsable de l'ulcère gastrique : *Helicobacter pylori*, de réduire les risques d'infection et de soulager les brûlures gastriques.

Parallèlement à la prospection d'ingrédients utiles dans la sphère ciblée, le service développement doit rechercher les allégations de santé pouvant aider le consommateur à trouver un produit adapté à ses besoins.

ii. Allégations nutritionnelles de santé<sup>35</sup>

▪ Réglisse :

La réglisse possède une allégation dans la sphère digestive :

ID 2370 :

Conditions d'utilisation : 750 mg de racine/jour (~30 mg d'acide glycyrrhinique).

Libellé : « Les substances actives de la réglisse contribuent à maintenir la fonction normale des muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle. »

▪ Mélisse

La mélisse possède une allégation dans la sphère digestive :

ID 2086 :

Conditions d'utilisation : Feuille - 2-3g d'extrait de la feuille

Libellé : « Utilisé pour faciliter la digestion. »

- Orme– *Ulmus fulva*

L'orme possède une allégation dans la sphère digestive :

ID 3890 :

Conditions d'utilisation : Écorce / L'équivalent de 150 mg d'écorce séchée

Libellé : « Apaise le tube digestif / aide à soutenir le système digestif / une source de mucilage qui soutient les muqueuses. »

Parmi les plantes citées précédemment,

- le curcuma possède de nombreuses allégations mais pas exactement dans le domaine recherché (muqueuses intestinales) ;
- la mélisse a des allégations concernant la digestion mais les conditions d'utilisation ne sont pas favorables au type de galénique requise. Il faudrait ajouter par exemple 2 grammes d'extrait de plante dans la formule.

Après une première recherche, il est jugé avantageux d'utiliser les plantes décrites mais seules les deux plantes (ici réglisse et orme) ayant une allégation santé permettront de revendiquer un effet sur les muqueuses sur le packaging.

### iii. Analyse de la concurrence

Le service Marketing transmet le classement des plus gros acteurs dans le domaine recherché au chef de projet développement pour établir un tableau de comparaison afin de se positionner de manière avantageuse face aux formules concurrentes.

Selection:	N-1 Vol	N Vol Growth Ctr	N-1 Vol Evol	N Vol	N Vol Evol
<b>Totals</b>	<b>508 510</b>	<b>6,3%</b>	<b>48,6%</b>	<b>619 851</b>	<b>21,9%</b>
NEOBIANACID ACIDITE REFLUX COMPRIME A CROQUER 45	166 914	2,1%	41,0%	204 359	22,4%
ESOOX ONE STICK MONODOSE 10ML 20	116 718	1,3%	8,8%	139 578	19,6%
NEOBIANACID ACIDITE REFLUX COMPRIME A SUCER 14	118 914	1,1%	51,7%	137 682	15,8%
DIGEBIANE RFX COMPRIME A CROQUER 20	65 767	0,0%	4878,8%	66 368	0,9%
GANATURA COMPRIME 14	0	2,1%	-	36 078	-
ARKODIGEST NR NO REFLUX COMPRIME A CROQUER MENT 16	342	0,8%	-	15 196	4338,6%
ARKODIGEST NR NO REFLUX COMPRIME A CROQUER 16	39 854	-1,5%	8,1%	14 235	-64,3%

Figure 14 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant les RGO, d'après le logiciel Openhealth<sup>46</sup> - Données du 29/10/2021

D'après les données récoltées par le service Marketing, une fois que nous avons le classement des produits les plus vendus dans le domaine, on peut réaliser le tableau de concurrence. Pour élaborer ce tableau, le service développement va rechercher les formules complètes sur les sites des marques, sur les sites marchands, ou directement sur le packaging.

Souvent, la difficulté réside dans l'absence d'informations détaillées pour établir une réelle comparaison.

Le chef de projet met ensuite les formules les unes face aux autres pour en tirer des ressemblances, des tendances dans le domaine, comme un ingrédient qui reviendrait souvent.

Ensuite, il peut élaborer la formule en fonction des attentes marketing, des allégations, du choix des actifs et aussi de la concurrence.

Voici, dans l'exemple, le tableau de concurrence des produits destinés à calmer les RGO (compléments alimentaires, dispositifs médicaux).



INGREDIENTS (Plantes)	ABOCA NEOBANACID®	ALFASIGMA ESOXX ONE®	PILEJE DIGEBIANE RFX®	ARKOPHARMA NO REFLUX®
POLIPROTECT complexe d'ingrédients	x			
Aloe vera	x			
Mauve	x			
Guimauve	x			
Camomille sauvage	x			
Réglisse	x		150mg	
Mélisse			600mg	
Orme rouge				200mg
Autres (hors plantes)	Calcaire et Nahcolite	Ne contient aucune plante : acide hyaluronique et du sulfate de chondroïtine	Riboflavine (vitamine B2), Carbonate de calcium, Bicarbonate de sodium	Vitamine B6

Tableau 1 concurrence des compléments alimentaires et dispositifs médicaux agissant sur le RGO<sup>47,48,49,50</sup>

Le brief marketing comporte la requête de n'utiliser que des plantes, donc pour l'analyse de la concurrence nous n'observons que les ingrédients correspondants.

Ici on repère à première vue, une plante qui se trouve dans deux formules : la réglisse. Les laboratoires Aboca® ont choisi un complexe d'ingrédients (dont nous ne pouvons pas trouver les dosages précis) mais nous n'utilisons pas le même, pour mieux se différencier. Nous allons donc nous pencher sur les plantes actives dans ce domaine à savoir : la réglisse, l'orme rouge et la mélisse.

Pour élaborer la formule, nous proposons des dosages justifiés par des allégations santé, et éventuellement supérieurs à ceux des concurrents pour une action plus efficace.

## b) Rédaction de la formule théorique

Grâce à la recherche d'ingrédients à allégation, aux recherches bibliographiques et à l'analyse de la concurrence, nous pouvons donc choisir une formule théorique.

Nous avons donc décidé :

a) D'utiliser les allégations de la réglisse et de l'orme. Nous allons ajouter au moins 750 mg de racine de réglisse et 150 mg d'écorce séchée d'orme pour bénéficier de leurs allégations.

b) D'utiliser la mélisse à la suite de la recherche bibliographique et de l'analyse de la concurrence. D'après la littérature scientifique, il faut ajouter 1,5g d'équivalent plante sèche pour un effet sur la digestion et notamment dans le RGO<sup>51</sup>.

c) D'ajouter du curcuma à la formule, grâce à son action décrite dans de nombreux ouvrages et pour ajouter une différenciation par rapport à la concurrence. D'après les recherches élaborées par le service développement, 500mg de curcumine sont nécessaires pour une action dans le RGO, un curcuma hautement titré en curcumine est nécessaire pour bénéficier de l'effet décrit dans les études scientifiques<sup>52,53</sup>.

Voici le récapitulatif de la formule théorique :

<b>INGREDIENTS (Plantes)</b>	<b>Dosage (quantité journalière, pour 1 stick)</b>
Réglisse	750mg
Orme	150mg
Mélisse	1500mg
Curcuma Titré à 95% en curcumine	527mg

*Tableau 2 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur le RGO*

### c) Evaluation réglementaire

Pour faire suite à la rédaction de la formule théorique, le service réglementaire prend le relais en répondant à l'évaluation de la formule.

Voici ce que doit comporter cette évaluation dans l'exemple :

- **Forme galénique** : stick liquide à avaler
- **Conditionnement** : boîte de 15 sticks
- **Population cible** : adultes
- **Objectifs et effets attendus** : apaise les muqueuses digestives
- **Dose journalière maximum** : 1 stick par jour
- **Conseils d'utilisation** : prendre un stick par jour au moment de la gêne
- **Conditions de conservation** : à conserver à une température inférieure à 25° C, dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière et dans son emballage hermétiquement fermé.
- **Description des ingrédients utilisés en détail** :

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Substances à surveiller	Dosage (quantité journalière, pour 1 stick)
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Racine	acide glycyrrhizinique	750mg
Orme	<i>Ulmus fulva</i>	Écorce	/	150mg
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	Feuilles	eucalyptol, méthyleugénol	1500mg
Curcuma Titré à 95% en curcumine	<i>Curcuma longa</i>	Rhizome	/	527mg

Tableau 3 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur le RGO en vue de l'évaluation réglementaire

Le service développement détaille au maximum les ingrédients utilisés. Dans le cas de plantes il faudra noter le nom latin de l'espèce choisie, la partie de plante utilisée, et le dosage choisi pour notre formule.

Le service réglementaire peut ensuite ajouter les substances à surveiller (dosages à ne pas dépasser pour être conforme par exemple) que nous contrôlons dans les matières premières avant la production.

Ici, pour la réglisse, la portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'acide glycyrrhizinique supérieure à 100 mg.

- **La demande d'allégations :**

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 1 stick)	Allégation et conditions	Validation réglementaire
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Racine	750mg	<b>ID 13-1 - 2370</b> « maintien la fonction normale des muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle. » - 750mg de racine / jour	OK
Orme	<i>Ulmus fulva</i>	Écorce	150mg	<b>ID 13-1 - 3890</b> « Apaise le tube digestif / une source de mucilage qui soutient les muqueuses » - Ecorce, l'équivalent de 150 mg d'écorce séchée	OK

Tableau 4 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant le RGO

Le chef de projet propose les allégations santé qu'il veut utiliser tout en spécifiant les dosages choisis dans sa formule pour obtenir une validation réglementaire.

- **Avertissements obligatoires sur l'étiquetage :**

Si certains actifs comportent des restrictions d'emploi, le service réglementaire doit en informer les autres équipes dès cette étape. C'est ce qu'il y aura noté plus tard sur l'étiquette du produit.

Pour notre exemple :

- La réglisse comporte un avertissement : « Ne pas utiliser pendant plus de 6 semaines sans avis médical ». L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi chez les enfants ;
- Le curcuma en comporte un également : « L'emploi chez les personnes sous anticoagulants est déconseillé ».

- Par précaution, les enfants et les femmes enceintes sont également écartés de la prise de ce complément alimentaire sans avis médical préalable.

#### d) Validation par le service Marketing

Une fois l'évaluation réglementaire validée, le service marketing doit vérifier que le produit théorique répond à ses attentes. Reprenons le cahier des charges de ce produit :

#### Le cahier des charges du produit 1 (RGO) :

- Soulager les RGO, 'un Gaviscon® au naturel' – ici, allégation possible sur la protection des muqueuses du tube digestif
- Exclusivement phyto - formule composée exclusivement de plantes
- Format stick à avaler – format demandé
- Goût menthe – à demander lors du brief

Le service Marketing peut alors valider la formule choisie et l'équipe projet s'occupe de la rédaction du brief produit.

#### e) Envoi du brief

Nous allons ici reprendre les éléments principaux d'un brief à envoyer aux façonniers. Ce brief doit décrire parfaitement le projet pour que le façonnier ait toutes les informations nécessaires à l'élaboration d'une formule, d'un prix, et de futurs essais.

- **Titre du projet :** Projet « RGO »
- **Objectifs du produit :** apaisement des muqueuses digestives lors de reflux
- **Conseils d'utilisation :** 1 stick liquide à avaler par jour
- **Formule :**

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 1 stick)
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Racine	750mg
Orme	<i>Ulmus fulva</i>	Écorce	150mg
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	Feuilles	1500mg
Curcuma Titré à 95% en curcumine	<i>Curcuma longa</i>	Rhizome	527mg

Tableau 5 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur le RGO pour le brief produit



Ici, la formule doit être exprimée clairement, le façonnier a besoin de tous les détails que nous souhaitons appliquer à la formule : le nom latin des plantes, le dosage exprimé en équivalent plante, la partie de plante à utiliser, si on veut des plantes titrées en une molécule particulière, ...

- **Galénique** : liquide à avaler
  - **Couleur** : blanc
  - **Goût** : menthe
  - **Attentes particulières** : sans gluten, sans lactose
- **Conditionnement** : 15 sticks en aluminium
- **Présentation finale du produit** : étuis carton de ? x ? x ? mm (LxPxH) contenant 15 sticks.
- **Informations sur les commandes / achats** : taille des lots souhaitée, timing des livraisons etc..
- **Objectif de prix** : XX€ (décision prise entre les services marketing et achats)
- **Analyses obligatoires** : contrôles microbiologique<sup>54</sup> et organoleptique.

Les projets élaborés dans ce document étant fictifs nous ne pouvons pas décrire la phase de projet.

Suite à l'envoi du brief, les équipes choisissent un façonnier en fonction des offres proposées.

Ensuite, les essais paillasse et les essais pilote ont lieu. Si ceux-ci sont concluants, la production peut avoir lieu.

## PROJET 2 : DIGESTION DIFFICILE

Pour ce produit, nous décrivons également les étapes de lancement du projet.

### a) Elaboration de la formule théorique

#### i. Recherche d'ingrédients

Plantes intéressantes dans le domaine :

- Chardon Marie<sup>45,46</sup> – *Silybum marianum*



Figure 15 Photos de fleurs et de graines de chardon marie, d'après [naturalforme.fr](http://naturalforme.fr) et [santemagazine.fr](http://santemagazine.fr) (2021)

Partie utilisée : fruit

Principes actifs : flavanolignanes (sylimarine), flavonoïdes.

Indications dans le domaine recherché : hépato protecteur, restaure les cellules hépatiques.  
Stimule la vésicule biliaire.

Les feuilles et fruits du chardon marie renferment de la sylimarine, un composé anti-hépatotoxique, qui permet de reconstituer les cellules endommagées et de restaurer leur capacité métabolique. Un des dérivés de la sylimarine, la silybine, est antioxydante et régénératrice.

- Artichaut – *Cynara scolymus*

Partie utilisée : feuille

Principe actif : Cynarine, potassium, magnésium, fibres.



Figure 16 Photo d'artichauts, d'après passeportsante.net (2021)

Indications dans le domaine recherché : stimule la production de bile, protège les cellules hépatiques.

Grâce à l'action de la cynarine, la feuille d'artichaut induit une augmentation du débit biliaire et provoque une hépato-protection vis-à-vis de toxiques. La cynarine abaisse également de manière significative la cholestérolémie<sup>45</sup>. La teneur riche en potassium, et en flavonoïdes de l'artichaut permet aussi une action diurétique et détoxifiante.

- Boldo<sup>45</sup> – *Peumus boldus*



Figure 17 Photo de feuilles de boldo, d'après phytotheque.wordpress.com (2021)

Partie utilisée : feuille

Principe actif : boldine

Indications dans le domaine recherché : cholagogue et cholérétique

La feuille de boldo, est employée comme cholérétique en raison de sa forte teneur en boldine, et comme cholagogue pour son effet stimulant sur les sucs gastriques. Le boldo est très utilisé dans le traitement des dyspepsies d'origine hépato-biliaire.

- Le complexe enzymatique breveté : Digezyme™

Comme expliqué dans le chapitre précédent, le chef de projet développement reçoit de nombreux fournisseurs d'ingrédients qui présentent leurs nouveautés et innovations.

Ce complexe d'enzymes digestives en est un. Il a fait l'objet d'une étude clinique<sup>56</sup> et son efficacité a été prouvée dans la dyspepsie fonctionnelle.

La dose de l'étude est de 150mg de mélange par jour. Ce mélange d'enzymes contient :

- L'α-amylase : enzyme hydrolysant l'amidon
- La protéase : enzyme hydrolysant les protéines
- La lipase : enzyme hydrolysant les graisses
- La cellulase : enzyme hydrolysant la cellulose
- La lactase : enzyme hydrolysant le lactose

La supplémentation en Digezyme™ représente une alternative efficace et sûre pour gérer les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle.

- ii. Allégations nutritionnelles de santé

- Chardon marie

Le chardon marie possède une allégation dans la sphère digestive :

ID 4141 :

Conditions d'utilisation : 42 mg de sylimarine/jour

Libellé : « Soutient la santé du foie, aide à éliminer les substances toxiques de l'organisme ; contribue à la régénération normale du tissu hépatique et des cellules hépatiques. »

- Artichaut

ID 3703 :

Conditions d'utilisation : Feuille, fleur - L'équivalent de 5 g de feuilles d'artichaut séchées par jour.

Libellé : « Aide à soutenir la digestion /Maintient un foie en bonne santé/Soutient la détoxification /Contribue au confort intestinal »

- Boldo

ID 3785 :

Conditions d'utilisation : l'équivalent de 0,2-0,6 g d'herbe brute.

Libellé : « Contribue au confort digestif/soutient la fonction hépatique et biliaire »

Parmi les plantes citées précédemment,

- L'artichaut possède une allégation qui pourrait être intéressante mais les conditions d'utilisation ne seront pas faciles à obtenir. Il faudrait ajouter 5 grammes d'équivalent plante dans la formule, ce qui engendre la recherche d'un extrait au ratio très élevé.
- Le chardon marie doit être cherché en extrait titré en sylimarine, ceci est possible mais peut s'avérer difficile, il ne s'agit pas d'un extrait 'lambda'.

Après une première vision d'ensemble, il serait plus facile d'obtenir une allégation sur le confort digestif grâce au boldo. Mais si le service marketing a une préférence pour alléguer à propos de la fonction du foie, le chardon marie s'avèrera très utile.

iii. Analyse de la concurrence

Le service marketing a élaboré un classement des plus grosses ventes dans le domaine de la digestion difficile (pour les compléments alimentaires).

Selection :	Q	N-1 Vol	N Vol Growth Ctr	N-1 Vol Evol	N Vol	N Vol Evol
<b>Totals</b>		<b>544 840</b>	<b>4,6%</b>	<b>9,9%</b>	<b>625 904</b>	<b>14,9%</b>
CALMOSINE DIGESTION BOISSON BIO 100ML		354 918	-1,9%	1,7%	321 608	-9,4%
HEP AFTER DIGEST SOLUTION BUVALE 550ML		6 479	5,1%	-	96 211	1385,0%
ERGYPROTECT CONFORT GELULE 60		91 020	0,3%	-13,4%	96 155	5,6%
MICROBIOSYS CONFORT DIGESTIF GELULE 30		56 066	1,2%	-	77 635	38,5%
ARKOFLUIDE BIO CONFORT DIGESTIF AMP BUV 10ML 20		28 673	-0,1%	-14,4%	27 587	-3,8%
EFFIDIGEST COMPRIME EFFERVESCENT 12 X2		7 685	-0,1%	-2,8%	6 708	-12,7%

Figure 18 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant la digestion difficile, d'après le logiciel Openhealth - Données du 29/10/2021

Pour ce tableau, nous n'allons pas utiliser la formule de Calmosine® car il s'agit d'une formule pour les enfants, qui ne sont pas notre cible.



INGREDIENTS	MELISANA PHARMA HEP AFTER DIGEST®	NUTERGIA ERGYPROTECT CONFORT®	MICROBIOSYS CONFORT DIGESTIF®	ARKOFLUIDES CONFORT DIGESTIF®	NUTRISANTE EFFIDIGEST®
Curcuma	67,5 mg	120mg			
Huile essentielle de menthe poivrée	8,55mg				
Ferments lactiques			5 milliards UFC*		10mg
L-glutamine		1000mg			
Vitamine B2		0,84mg			
Calcium			120mg		
Mélicie		160mg			
Artichaut				315mg	
Camomille		160mg			
Romarin				315mg	
Angélique				315mg	
Radis noir				1,6g	
Pomme				1,6g	
Malt					300mg
FOS*					100mg
Papaye					70mg
Oignon		150mg			
Ananas					50mg

\* UFC : Unité formant colonies

Tableau 6 concurrence des compléments alimentaires agissant sur la digestion difficile 57,58,59,60,61.

Les formules sont totalement différentes, on ne retrouve que le curcuma qui revient deux fois. A la lecture de ce tableau très diversifié, souvent les équipes décident de n'écouter

que les recommandations scientifiques du service développement pour avoir une formule unique et ciblée dans le domaine voulu. Ici nous allons donc nous concentrer sur les données bibliographiques et les allégations santé disponibles.

### **b) Rédaction de la formule théorique**

La recherche d'ingrédients spécifiques à une digestion difficile est réalisée notamment autour du foie et de plantes détoxifiantes pour cet organe car nous avons vu précédemment que c'était un des organes les plus impactés par un repas lourd.

Nous avons donc décidé :

a) D'utiliser les allégations du boldo et du chardon marie.

L'allégation de l'artichaut est à un dosage très élevé qui sera irréalisable pour des comprimés effervescents.

Le chardon marie doit être une matière titrée en sylimarine pour que nous puissions bénéficier de son allégation.

b) D'ajouter de l'artichaut mais à un plus faible dosage, d'après la littérature scientifique des effets sont prouvés dès 600mg d'artichaut<sup>62</sup>.

c) D'ajouter un ingrédient breveté à base d'enzymes digestives qui a fait l'objet d'une étude clinique et dont l'efficacité a été prouvée dans la dyspepsie fonctionnelle : le Digezyme™ à une dose de 150mg, dose étudiée.

<b>INGREDIENTS</b>	<b>Dosage (quantité journalière, Pour 2 comprimés)</b>
Chardon marie Titré à 80% en sylimarine	52,5mg Dont 42mg de sylimarine
Artichaut	600mg
Boldo	200mg
Complexe d'enzymes digestives Digezyme™	150mg

*Tableau 7 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile*

### c) Evaluation réglementaire

Voici ce que doit comporter cette évaluation dans le deuxième exemple :

- **Forme galénique** : comprimés effervescents goût citron
- **Conditionnement** : 2 tubes de 10 comprimés
- **Population cible** : adultes
- **Objectifs et effets attendus** : bien-être du foie, meilleure digestion
- **Dose journalière maximum** : 2 comprimés par jour
- **Conseils d'utilisation** : 2 comprimés par jour à dissoudre dans un grand verre d'eau (200ml)
- **Conditions de conservation** : à conserver à une température inférieure à 25° C, dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière et dans son emballage hermétiquement fermé.
- **La description des ingrédients utilisés en détail** :

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Substances à surveiller	Dosage (quantité journalière, pour 2 comprimés)
Chardon marie Titré à 80% en sylimarine	<i>Silybum marianum (L.) Gaertn.</i>	Fruits	/	52,5mg Dont 42mg de sylimarine
Artichaut	<i>Cynara scolymus L.</i>	Feuilles et fleurs	/	600mg
Boldo	<i>Peumus boldus</i>	Feuilles	Ascaridole, boldine, Méthyleugénol	200mg
Complexe d'enzymes digestives - <b>Digezyme™</b>	/	/	/	150mg

Tableau 8 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile en vue de l'évaluation réglementaire

- **La demande d'allégations** :

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 2 comprimés)	Allégation et conditions	Validation réglementaire
Chardon marie Titré à 80% en sylimarine	<i>Silybum marianum (L.) Gaertn.</i>	Fruits	52,5mg Dont 42mg de sylimarine	<b>ID 13-1 - 4141</b> : « Soutient la santé du foie, la fonction hépatique, donc aide à éliminer les substances toxiques de l'organisme. Le chardon marie contribue à la régénération normale du tissu hépatique et des cellules hépatiques. » - 42 mg de sylimarine/jour	OK
Boldo	<i>Peumus boldus</i>	Feuilles	200mg	<b>ID 13-1 - 3785</b> : « contribue au confort digestif/soutient la fonction hépatique et biliaire » - L'équivalent de 0,2-0,6 g d'herbe brute ou de 2-5 g en infusion.	OK

Tableau 9 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant la digestion difficile



- **Avertissements obligatoires sur l'étiquetage :**

Dans notre exemple :

- Aucune population particulière n'est concernée par des risques liés aux ingrédients de cette formule, par précaution, les enfants et les femmes enceintes sont écartés de la prise de ce complément alimentaire sans avis médical préalable.

**d) Validation par le service marketing**

Reprenons le cahier des charges donné par le marketing pour ce produit :

**Le cahier des charges du produit 2 :**

- Soulager la digestion difficile, 'un Citrate de bétaine® au naturel'
- Ecrire 'Digestion difficile' sur le packaging – allégations en adéquation avec la demande
- Prise ponctuelle en cas de repas lourd – format adapté
- Avoir un avantage par rapport à la concurrence – le complexe d'enzymes à étude est un réel avantage, et innovant.
- Comprimé effervescent – galénique demandée
- Goût citron – à demander lors du brief produit

**e) Envoi du brief**

Pour donner suite aux validations des services réglementaires et marketing, il faut rédiger un brief produit. Nous mettrons ici un exemple de brief pour le projet développé.

- **Titre du projet :** Projet « Digestion difficile »
- **Objectifs du produit :** confort digestif
- **Conseils d'utilisation :** 2 comprimés effervescents par jour

- **Formule :**

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 2 comprimés)
Chardon marie Titré à 80% en silymarine	<i>Silybum marianum (L.) Gaertn.</i>	Fruits	52,5mg Dont 42mg de silymarine
Artichaut	<i>Cynara scolymus L.</i>	Feuilles et fleurs	600mg
Boldo	<i>Peumus boldus</i>	Feuilles	200mg
Complexe d'enzymes digestives - <b>Digezyme™</b>	/	/	150mg

Tableau 10 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile pour le brief produit

Ici, il est important de noter la quantité de silymarine (nécessaire pour avoir l'allégation). Pour les façonniers, le chef de projet doit également mettre les coordonnées du commercial responsable de l'ingrédient à étude demandé pour que la matière soit facile à sourcer.

- **Galénique :** comprimés effervescents
  - **Couleur :** jaune
  - **Goût :** citron, arôme naturel
  - **Attentes particulières :** sans gluten, sans lactose, sans sucre ajouté
- **Conditionnement :** 2 tubes de 10 comprimés, avec bouchon dessiccant et étiquette
- **Présentation finale du produit :** étuis carton de ? x ? x ? mm (LxPxH) contenant 2 tubes.
- **Informations sur les commandes / achats :** taille des lots souhaitée, timing des livraisons etc..
- **Objectif de prix :** XX€
- **Analyses obligatoires :** organoleptiques, microbiologiques et analyse de la silymarine sur chaque lot de produit fini.

Ici l'analyse de la silymarine est conseillée car elle fait partie d'une allégation, c'est une garantie de conformité du produit vis-à-vis des consommateurs.

### PROJET 3 : CONSTIPATION

#### a) Elaboration de la formule théorique

##### i. Recherche d'ingrédients

- Mauve<sup>63</sup> – *Malva sylvestris*



Figure 19 Photo de fleurs de mauve, d'après passeportsante.net (2021)

Partie utilisée : fleurs

Principe actif : malvine et mucilages

Indications dans le domaine recherché : troubles digestifs, laxatif doux.

Ses mucilages possèdent des propriétés anti-inflammatoires et ont un effet laxatif doux.

- Tamarin<sup>43,44</sup> – *Tamarindus indica*



Figure 20 Photo de fruits de tamarin, d'après toutvert.fr (2021)

Partie utilisée : Fruit

Principe actif : pectine, acide tartrique et bitartrate de potassium

Indications dans le domaine recherché : la pulpe du fruit de tamarin facilite la digestion et régule les fonctions gastriques. Cette plante possède une action purifiante en favorisant l'expulsion des gaz intestinaux et en réduisant leur production. Le tamarin est également cholagogue et facilite le confort intestinal, il permet de lutter contre la constipation et les ballonnements. On le qualifie de laxatif stimulant qui augmente le péristaltisme.

Cette plante a des vertus au niveau hépatique également en protégeant le foie et possède des propriétés antiseptiques.

- Ispaghul<sup>64,65</sup> – *Plantago ovata*



Figure 21 Photo de graines d'Ispaghul, d'après [passeportsante.net](http://passeportsante.net) (2021)

Partie utilisée : tégument de la graine

Principe actif : mucilages

Indications dans le domaine recherché : stimule le péristaltisme intestinal en accroissant le bol fécal. En effet, les mucilages forment un gel avec l'eau qui grâce à son pouvoir de gonflement va augmenter le volume du contenu de l'intestin. L'ispaghul, peu irritant, facilite donc l'exonération en douceur du contenu intestinal et protège la muqueuse digestive en cas de constipation chronique. C'est ce qu'on appelle un laxatif 'mécanique'.

## ii. Allégations nutritionnelles de santé

Voici les allégations que nous avons trouvées dans le domaine du transit avec les plantes étudiées précédemment :

- Mauve :

ID 3711 :

Conditions d'utilisation : Fleur, Feuille - L'équivalent de 300mg par jour

« Reconnu pour faciliter la digestion/ Reconnu pour favoriser un bon transit intestinal/reconnu pour favoriser le transit par un effet de lest / Reconnu pour aider à limiter les inconforts digestifs tels que les ballonnements »

- Tamarin :

ID 3715 :

Conditions d'utilisation : Fruit - L'équivalent de 570mg par jour

« Reconnu pour faciliter la digestion/Reconnu pour contribuer à un confort digestif/reconnu pour favoriser le transit par un effet de lest »

- Ispaghul :

ID 3932 :

Conditions d'utilisation : enveloppe de la graine : 0,5-3g/jour

Contribue au transit intestinal et à la fonction intestinale / Aide à maintenir un intestin sain et à faciliter le transit intestinal.

Après une première analyse des plantes à allégations, ces trois propositions peuvent être utilisées pour un futur produit en comprimés à avaler. Le choix des dosages se fait alors suite à l'élaboration complète de la formule.

### iii. Analyse de la concurrence

Ici, le service marketing a établi les références (compléments alimentaires) les plus vendues dans la sphère « transit ».

Selection :	N-1 Vol	N Vol Growth Ctr	N-1 Vol Evol	N Vol	N Vol Evol
<b>Totals</b>	<b>324 618</b>	<b>5,2%</b>	<b>9,3%</b>	<b>415 868</b>	<b>28,1%</b>
HERBESAN TRANSIPHYT COMPRIME 90	144 007	-1,3%	-10,5%	121 893	-15,4%
EUPHYTOSE CONFORT INTESTINAL GELULE 28	0	5,2%	-	91 760	-
PHYTOXIL TRANSIT COMPRIME 20	12 029	2,0%	-	47 463	294,6%
ORTIS FRUITS FIBRES FORTE COMPRIME 24	27 358	0,2%	167,7%	31 342	14,6%
ARKODIGEST TRANSIT INTESTINAL COMPRIME 30	49 505	-1,0%	3,6%	31 270	-36,8%
SYNACTIFS LAX ACTIFS TRANSIT SYNACTIFS GELULE 20	23 641	0,1%	12,2%	25 979	9,9%
LES 3C PHARMA LAXATRANSIT SACHET 6	24 852	0,1%	47,2%	25 800	3,8%
HYGIAFLORE TRANSIT COMPRIME 150	27 571	-0,3%	3,9%	22 962	-16,7%
NH CO L-INTEXYL EQUILIBRE INTESTINAL GELULE 28 X2	15 657	0,1%	13,9%	17 400	11,1%

Figure 22 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant la constipation, d'après le logiciel Openhealth - Données du 29/10/2021

Pour analyser les différentes formules, nous ne prendrons que les 5 premières références.



INGREDIENTS (Plantes)	HERBESAN TRANSIPHYT®	EUPHYTOSE CONFORT INTESTINAL®	PHYTOXIL TRANSIT®	ORTIS FRUITS & FIBRES®	ARKOPHARMA ARKODIGEST®
Rhubarbe	907mg			633mg	225mg
Guimauve	152mg				
Rose	152mg				18mg
Artichaut	72mg				
Basilic	72mg				
Coriandre	72mg				
Mélisse		500mg			
Levure de bière	68mg				
Kiwi			600mg		
Mauve			300mg		18mg
Carvi				50mg	
Tamarin				5mg	
Figue				5mg	
Pruneau					29mg
Ferments lactiques	3,2mg	10milliards UFC*			2,2mg
Vitamine B2		0,7mg			
Guar				18,6mg	
Blé					29mg

Tableau 11 concurrence des compléments alimentaires agissant sur la constipation<sup>66,67,68,69,70</sup>

La plante qui revient plusieurs fois dans les formules concurrentes est la rhubarbe. La rhubarbe contient des dérivés anthracéniques et a été visée par un texte de loi datant de 2021 (le Règlement (UE) 2021/468 du 18 mars 2021 modifiant l'annexe III du règlement (CE) no

1925/2006) comme une plante pouvant être trop irritante pour les muqueuses. Nous avons donc pris le parti de ne pas positionner cette plante dans le futur complément alimentaire.

La mauve et la rose sont également présentes chez deux concurrents. La rose n'étant pas connue des consommateurs pour son activité dans le transit, nous choisissons de ne pas l'ajouter dans la formule.

Des ferments lactiques sont également présents, mais les probiotiques ne font pas partie du cahier des charges marketing.

### **b) Rédaction de la formule théorique**

Nous avons donc décidé :

a) D'utiliser l'allégation de la mauve.

b) D'ajouter du tamarin à la dose allégation car c'est une dose qu'on sait efficace, même si l'allégation n'est pas utilisée sur le packaging (libellé de l'allégation similaire à la mauve).

c) D'ajouter de l'ispaghul qui sera titré en fibres pour pouvoir avoir un comprimé « riche en fibres »

<b>INGREDIENTS</b>	<b>Dosage (quantité journalière, Pour 3 comprimés)</b>
Mauve	300mg
Tamarin	570mg
Ispaghul <b>Titré en fibres</b>	Fibres > 6% du poids total du comprimé

*Tableau 12 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur la constipation*

Ici, la quantité exacte d'ispaghul n'est pas présentée, car elle dépend de la concentration en fibres. Il s'agit d'une allégation nutritionnelle, pour avoir un produit riche en fibres, il faut que sa composition en fibres dépasse 6% du poids total du produit fini (par exemple, si le comprimé fait 1000mg, il faut un apport en fibres supérieur à 60mg pour pouvoir apposer 'riche en fibres' sur le packaging)<sup>71</sup>.

Le façonnier lors de la réception du brief, devra alors faire le calcul grâce au titrage en fibres de l'ispaghul, et au poids total (excipients compris) du comprimé qu'il propose.

### c) Evaluation réglementaire

Voici ce que doit comporter cette évaluation dans l'exemple :

- **Forme galénique** : comprimés
- **Conditionnement** : 6 blisters de 15 comprimés
- **Population cible** : adultes
- **Objectifs et effets attendus** : transit facilité
- **Dose journalière maximum** : 3 comprimés / jour
- **Conseils d'utilisation** : 3 comprimés par jour à avaler avec un grand verre d'eau (200ml)
- **Conditions de conservation** : à conserver à une température inférieure à 25° C, dans un endroit frais et sec, à l'abri de la lumière et dans l'emballage hermétiquement fermé.
- **La description des ingrédients utilisés en détail** :

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Substances à surveiller	Dosage (quantité journalière, pour 3 comprimés)
Mauve	<i>Malva sylvestris L.</i>	Fleurs, feuilles	/	300mg
Tamarin	<i>Tamarindus indica L.</i>	Pulpe de fruit	/	570mg
Ispaghul	<i>Plantago ovata Forssk.</i>	Graine	/	Fibres > 6% poids total du comprimé

Tableau 13 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la constipation en vue de l'évaluation réglementaire



- **La demande d'allégations :**

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 3 comprimés)	Allégation et conditions	Validation réglementaire
Mauve	<i>Malva sylvestris L</i>	Fleurs, feuilles	300mg	ID 13-1 3711 : Reconnu pour faciliter la digestion/Reconnu pour contribuer à un confort digestif/Reconnu pour favoriser un bon transit intestinal/reconnu pour favoriser le transit par un effet de lest / Reconnu pour aider à limiter les inconforts digestifs tels que les ballonnements - Fleur, Feuille/équivalent de 300mg par jour	OK

Tableau 14 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant la constipation

- **Avertissements obligatoires sur l'étiquetage :**

Dans notre exemple, seul l'ispaghul comporte une mention obligatoire : « L'emploi est déconseillé en cas de prise concomitante de médicaments ».

#### d) Validation par le service marketing

Revenons sur le cahier des charges marketing du troisième exemple.

#### Le cahier des charges du produit 3 (Constipation) :

- Améliorer le transit 'un Dulcolax® version légère, naturelle' – parmi les plantes choisies améliorant le transit, aucune n'est 'irritante'
- Ecrire 'améliorer le transit' sur le packaging – allégation en adéquation
- Cure d'un mois pour constipation chronique – 90 comprimés à raison de 3 comprimés par jour
- Avoir un avantage par rapport à la concurrence – mise en avant des fibres et l'allégation nutritionnelle « riche en fibres »
- Exclusivement phyto – complexe de plantes exclusivement
- Format comprimé à avaler – galénique demandée

Les attentes marketing étant respectées, l'équipe projet peut passer à l'écriture du brief produit.

#### e) Envoi du brief

- **Titre du projet** : Projet « Constipation »
- **Objectifs du produit** : favoriser le transit
- **Conseils d'utilisation** : 3 comprimés à avaler par jour
- **Formule** :

INGREDIENTS	Nom latin	Partie de plante utilisée	Dosage (quantité journalière, pour 3 comprimés)
Mauve	<i>Malva sylvestris L</i>	Fleurs, feuilles	300mg
Tamarin	<i>Tamarindus indica L.</i>	Pulpe de fruit	570mg
Ispaghul	<i>Plantago ovata Forssk.</i>	Graine	Fibres > 6% poids total du comprimé

Tableau 15 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la constipation pour le brief produit

Ici, il faut bien mentionner la teneur en fibres totales du comprimé, pour avoir l'allégation nutritionnelle « riche en fibres ».

Le dosage précis d'ispaghul n'est pas indiqué, le façonnier peut, à partir d'un extrait titré en fibres, calculer le poids demandé après le choix des excipients.

- **Galénique** : comprimés
  - o **Couleur** : naturelle
- **Conditionnement** : blisters de 15 comprimés, 90 comprimés au total
- **Présentation finale du produit** : étuis carton de ? x ? x ? mm (LxPxH) contenant 6 blisters de 15 comprimés.
- **Informations sur les commandes / achats** : taille des lots souhaitée, timing des livraisons etc..
- **Objectif de prix** : XX€
- **Analyses obligatoires** : organoleptiques, microbiologiques et analyse de la quantité de fibres sur chaque lot de produit fini.

A travers les trois exemples cités, nous avons pu illustrer les premières étapes d'un développement de complément alimentaire. Nous avons traduit la réflexion du chef de projet développement autour de la création d'une formule.

### 3- Présentation de la gamme :

Pour avoir un aperçu de ce qui peut être mis en avant par le service marketing après la phase de projet, voici ce que donnerait la présentation de la gamme développée :



Figure 23 présentation de la gamme de compléments alimentaires développés

## CONCLUSION

La sphère digestive, domaine très étudié, concerne une majorité de la population, ce qui explique en grande partie le choix du sujet de cette thèse.

Nous avons eu un aperçu des traitements médicamenteux disponibles dans le domaine qui sont très utilisés et nous nous sommes également penchés sur les compléments alimentaires principalement axés autour de la phytothérapie, une science en plein essor.

Cette étude tend à démontrer que les alternatives naturelles aux traitements médicamenteux, et notamment les compléments alimentaires peuvent s'avérer tout aussi efficaces grâce à de nombreuses données bibliographiques, abordables en termes de prix grâce aux études de marché, et sans effets secondaires, grâce à une veille réglementaire rigoureuse.

Le médicament chimique est composé d'une seule, ou de plusieurs molécules isolées, quand dans la plante, il y a une multitude de molécules différentes qui agissent de façon synergique, c'est ce qu'on appelle le « *totum* » de la plante. Les effets seront alors variés et les actions seront plus douces mais aussi plus profondes du fait de la complémentarité de toutes ces substances.

Le développement d'un médicament prend de nombreuses années (15-20 ans), nous avons choisi de décrire celui d'un complément alimentaire qui est rapide (6mois – 1an) pour apporter des connaissances dans ce domaine peu décrit.

L'encadrement réglementaire d'un complément alimentaire est tout aussi rigoureux que celui d'un médicament mais avec des autorités compétentes différentes et des règles appropriées.

Nous avons choisi de cibler les pathologies digestives, cependant, les sphères d'action des compléments alimentaires sont nombreuses.

Nous aurions pu également apporter notre contribution dans d'autres sujets chers au cœur de nos concitoyens, et pour ne choisir qu'un exemple, le sommeil. Univers très à la mode notamment pour les Français qui ne veulent plus avoir recours aux hypnotiques et ne plus avoir de phénomène d'accoutumance. Cette sphère d'action est également très intéressante à étudier, notamment par sa galénique. On utilise souvent des formes galéniques à libération rapide, comme les sprays buccaux, les comprimés orodispersibles, les gummies, pour un effet

immédiat et un sommeil rapide. D'autres galéniques peuvent avoir en revanche un effet différé et longue durée pour une libération des actifs toute la nuit, et éviter les réveils nocturnes.

En bref, les champs d'investigation sont divers et variés, et l'apport des compléments alimentaires dans ces pathologies est à la fois reconnu, non démenti, et en pleine expansion.

## Liste des figures

Figure 1 Schéma détaillé de l'appareil digestif, d'après Vikidia.org (2021) .....	3
Figure 2 Paroi intestinale et microvillosités, d'après Vidal.fr (2021) .....	5
Figure 3 Schéma descriptif du foie, d'après schoolmouv.fr (2021) .....	5
Figure 4 Schéma descriptif de l'estomac, d'après reflux-gastro-oesophagien.com (2021).....	7
Figure 5 Premières étapes de la conception d'un complément alimentaire .....	27
Figure 6 Phase de lancement du projet de complément alimentaire.....	29
Figure 7 Appel d'offres aux façonniers.....	32
Figure 8 De l'essai paillasse à la validation du lot pilote .....	33
Figure 9 Exemple de diagramme de fabrication d'un complément alimentaire en gélules .....	35
Figure 10 Photo de racines de réglisse, d'après phytomag.com et santeplusmag.com (2021).....	38
Figure 11 Photo de feuilles de mélisse, d'après plantes-et-sante.fr (2021) .....	39
Figure 12 Photos de feuilles et d'arbre d'Orme rouge, d'après phytotheque.wordpress.com et passeportsante.net (2021) .....	40
Figure 13 Photo de rhizome de curcuma, d'après futura-sciences.com (2021) .....	40
Figure 14 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant les RGO, d'après le logiciel Openhealth - Données du 29/10/2021 .....	43
Figure 15 Photos de fleurs et de graines de chardon marie, d'après naturalforme.fr et santemagazine.fr (2021) .....	50
Figure 16 Photo d'artichauts, d'après passeportsante.net (2021) .....	51
Figure 17 Photo de feuilles de boldo, d'après phytotheque.wordpress.com (2021) .....	51
Figure 18 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant la digestion difficile, d'après le logiciel Openhealth - Données du 29/10/2021 .....	54
Figure 19 Photo de fleurs de mauve, d'après passeportsante.net (2021).....	59
Figure 20 Photo de fruits de tamarin, d'après toutvert.fr (2021) .....	59
Figure 21 Photo de graines d'Ispaghul, d'après passeportsante.net (2021).....	60
Figure 22 Classement des meilleures ventes en compléments alimentaires ciblant la constipation, d'après le logiciel Openhealth - Données du 29/10/2021 .....	62
Figure 23 présentation de la gamme de compléments alimentaires développés.....	67

## Liste des tableaux

Tableau 1 concurrence des compléments alimentaires et dispositifs médicaux agissant sur le RGO..	44
Tableau 2 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur le RGO .....	45
Tableau 3 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur le RGO en vue de l'évaluation réglementaire .....	46
Tableau 4 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant le RGO .....	47
Tableau 5 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur le RGO pour le brief produit.....	48
Tableau 6 concurrence des compléments alimentaires agissant sur la digestion difficile .	54
Tableau 7 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile .....	55
Tableau 8 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile en vue de l'évaluation réglementaire .....	56
Tableau 9 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant la digestion difficile .....	56
Tableau 10 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la digestion difficile pour le brief produit.....	58
Tableau 11 concurrence des compléments alimentaires agissant sur la constipation.....	62
Tableau 12 formule théorique du futur complément alimentaire agissant sur la constipation.....	63
Tableau 13 description de la formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la constipation en vue de l'évaluation réglementaire .....	64
Tableau 14 liste des allégations demandées dans l'évaluation réglementaire du futur complément alimentaire ciblant la constipation.....	65
Tableau 15 formule détaillée du futur complément alimentaire agissant sur la constipation pour le brief produit .....	66

## BIBLIOGRAPHIE

1. Enders, G. *Le charme discret de l'intestin*. (Actes Sud, 2020).
2. Joly Gomez, F. *L'intestin notre deuxième cerveau*. (Marabout, 2016).
3. Medtronic. Reflux pathologique – Qu'est-ce que le RGO? <https://www.medtronic.com/ca-fr/votre-sante/troubles-medicaux/reflux-disease/what-is-gerd.html>. (date de consultation : 20/11/2021)
4. Reflux gastro-oesophagien (RGO) - Quelles complications ? - Fiches santé et conseils médicaux. <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/reflux-gastro-oesophagien-rgo/quelles-complications>. (date de consultation : 20/11/2021)
5. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>. (date de consultation : 20/11/2021)
6. Recommandations hygiéno-diététiques en cas de reflux gastro-oesophagien. *Pharmacien Giphar* <https://www.pharmaciengiphar.com/annexe/recommandations-hygieno-dietetiques-en-cas-reflux-gastro-oesophagien>. (date de consultation : 20/11/2021)
7. Comment soulager les brûlures d'estomac et le RGO ? *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/brulures-estomac-rgo/traitements.html>. (date de consultation : 20/11/2021)
8. Bontemps, F. *Le conseil à l'officine dans la poche*. (Moniteur Des Pharmacies Et Des Laboratoires, 2020).
9. Anti-acide : définition et utilité des antiacides - Ooreka. *Ooreka.fr* [//digestion.ooreka.fr/astuce/voir/597077/anti-acide](https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/597077/anti-acide). (date de consultation : 22/12/2021)
10. Afssaps. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - LES ANTI-SECRETIOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE - ARGUMENTAIRE. (2007).
11. Définition, symptômes et causes de la dyspepsie.



- <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dyspepsie-mauvaise-digestion/definition-causes-symptomes-dyspepsie>. (date de consultation : 22/12/2021)
12. Les causes de la digestion difficile. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/digestion-difficile/causes.html>. (date de consultation : 22/12/2021)
  13. Digestion difficile - symptômes, causes, traitements et prévention. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/digestion-difficile.html>. (date de consultation : 22/12/2021)
  14. La santé de mon foie. AFEF - Société Française d'Hépatologie <https://afef.asso.fr/le-foie/le-connaître/la-santé-du-foie/>. (date de consultation : 22/12/2021)
  15. Bilan médical et traitement de la dyspepsie. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dyspepsie-mauvaise-digestion/bilan-medical-traitement-dyspepsie>. (date de consultation : 22/12/2021)
  16. Le traitement des troubles de la digestion. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/digestion-difficile/traitements.html>. (date de consultation : 22/12/2021)
  17. Brun, C. *Chouchoutez votre intestin*. (Rustica, 2016).
  18. Constipation : nouvelles recommandations de la Société Nationale Française de ColoProctologie. VIDAL <https://www.vidal.fr/actualites/20683-constipation-nouvelles-recommandations-de-la-societe-nationale-francaise-de-colo-proctologie.html>. (date de consultation : 22/12/2021)
  19. SGI. Le traitement de la constipation à l'aide de laxatifs. *Société gastro-intestinale / www.mauxdeventre.org* <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/le-traitement-de-la-constipation-a-laide-de-laxatifs/?lang=fr>. (date de consultation : 23/12/2021)
  20. Qu'est-ce que c'est ? | Synadiet. <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest>. (date de consultation : 23/12/2021)

21. Compléments alimentaires - Présentation générale.  
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>. (date de consultation : 23/12/2021)
22. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. - Légifrance.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341/>. (date de consultation : 23/12/2021)
23. SPF. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016). Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016--volet-nutrition.-chapitre-dosages>. (date de consultation : 02/01/2022)
24. Substances à but nutritionnel ou physiologique | Synadiet. <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/substances-nutritionnel-ou-physiologique>. (date de consultation : 02/01/2022)
25. *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 (2006).*
26. Les compléments alimentaires – Guide stage officinal d'initiation. <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/les-complements-alimentaires/>. (date de consultation : 02/01/2022)
27. Etiquetage | Synadiet. <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/etiquetage>. (date de consultation : 02/01/2022)
28. Compléments alimentaires - Quel étiquetage ?  
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>. (date de consultation : 05/01/2022)
29. Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de

- l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>.  
(date de consultation : 05/01/2022)
30. La DGCCRF. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dgccrf>. (date de consultation : 05/01/2022)
31. Téléprocédure de déclaration des compléments alimentaires - Authentification. <https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr/>. (date de consultation : 07/01/2022)
32. NUTRI. <https://www.nutrivigilance-anses.fr/nutri#!> (date de consultation : 07/01/2022)
33. Compléments alimentaires : de l'idée à la mise sur le marché. *Pepswork* <https://pepswork.com/2016/11/29/etapes-cles-pour-concevoir-un-complement-alimentaire/> (2016). (date de consultation : 07/01/2022)
34. Ybert, E. *Encyclopédie des plantes médicinales*. (Larousse, 2001).
35. Mano, J.-C. *Phinn, Pharmanager Innovation*. (PHARMANAGER DEVELOPMENT).
36. Synadiet, Grégory Bonillo & Fabienne Goron. *Nouvelles Tendances Consommateurs dans les Compléments alimentaires*. (2021).
37. Marketing fondamental - 2.1. Les trois niveaux d'emballage. [http://ressources.aunege.fr/nuxeo/site/esupversions/83e876d5-3c45-45cb-a888-2af03045ca8e/co/L4\\_2\\_1\\_trois\\_niveaux\\_emballage.html](http://ressources.aunege.fr/nuxeo/site/esupversions/83e876d5-3c45-45cb-a888-2af03045ca8e/co/L4_2_1_trois_niveaux_emballage.html). (date de consultation : 10/01/2022)
38. *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*. 2006-352 (2006).
39. Compléments alimentaires - Présentation générale. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>. (date de consultation : 10/01/2022)
40. Mauricio, I., Francischetti, B., Monteiro, R. Q. & Guimarães, J. A. Identification of Glycyrrhizin as a Thrombin Inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research*

- Communications* **235**, 259–263 (1997). (date de consultation : 10/01/2022)
41. Arnal-Schnébelen, B. *Tout savoir sur les plantes médicinales*. (Sélection du Reader's Digest, 2004).
  42. Mélisse - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>. (date de consultation : 10/01/2022)
  43. Alban Muller International. *Encyclopédie AMI*. (ALBAN MULLER INTERNATIONAL). (date de consultation : 10/01/2022)
  44. WICHTL, M. & ANTON, R. *Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. (Tec & Doc Lavoisier, 2003).
  45. Rombi, M. & Robert, D. *120 plantes médicinales*. (Alpen Eds, 2009).
  46. OpenHealth. <https://www.openhealth.fr/>. (date de consultation : 20/11/2021)
  47. Fiche du produit | ABOCA NeoBianacid. *NeoBianacid Aboca - FR*  
<https://www.neobianacid.fr/neobianacid/fiche-du-produit/>. (date de consultation : 10/01/2022)
  48. Digebiane RFX. <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/digebiane-rfx>. (date de consultation : 10/01/2022)
  49. Arkodigest® No Reflux NR. *Arkopharma France*  
<https://fr.arkopharma.com/products/arkodigest-no-reflux-nr>. (date de consultation : 10/01/2022)
  50. ESOXX ONE gel buvable - Parapharmacie. VIDAL  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/esoxx-one-gel-buvable-135687.html>. (date de consultation : 10/01/2022)
  51. Mélisse - Phytothérapie. VIDAL <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>. (date de consultation : 10/01/2022)

52. SHAYMAA HASAN ABBAS. Potential benefit of curcumin adjuvant therapy to the standard helicobacter pilory eradication therapy in patients with peptic ulcer disease. (2017). (date de consultation : 10/01/2022)
53. Dong-Chan Kim. Curcuma longa Extract Protects against Gastric Ulcers by Blocking H2 Histamine Receptors. (2005). (date de consultation : 10/01/2022)
54. *Pharmacopée Européenne 10.1*. vol. 5.1.8 Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral et des extraits utilisés dans leur préparation .
55. Fernando A. Crocenzi, Marcelo G. Roma. Silymarin as a New Hepatoprotective Agent in Experimental Cholestasis: New Possibilities for an Ancient Medication. (2006). (date de consultation : 10/01/2022)
56. Muhammed Majeed, Shaheen Majeed. Evaluation of the Safety and Efficacy of a Multienzyme Complex in Patients with Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. (2018). (date de consultation : 10/01/2022)
57. Hep'after Digest 550 ml @ Pharma GDD . *Pharma GDD* <https://www.pharma-gdd.com/fr/hep-after-digest>. (date de consultation : 11/01/2022)
58. Arkofluides® BIO Confort digestif | Arkopharma. <https://www.arkopharma.com/fr-BE/arkofluidesr-bio-confort-digestif>. (date de consultation : 11/01/2022)
59. EFFIDIGEST Comprimés - Produit Laboratoires Nutrisanté. *Laboratoires Nutrisanté* <https://www.nutrisante.fr/fr/produit/effidigest-comprimes/>. (date de consultation : 11/01/2022)
60. Microbiosys® Confort Digestif. <https://www.microbiosys.com/fr-fr/products/microbiosys-digestive-comfort>. (date de consultation : 11/01/2022)
61. Ergyprotect confort • équilibre intestinal - Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires. [https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyprotect-confort\\_BQ.php](https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergyprotect-confort_BQ.php). (date de consultation :

11/01/2022)

62. Yunes Panahi, Parisa Kianpour. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial. (2018). (date de consultation : 11/01/2022)
63. MAUVE. *Pharmacien Giphar* <https://www.pharmacienghiphar.com/medecines-naturelles/fiche-pratique-phytotherapie/mauve>. (date de consultation : 11/01/2022)
64. W Westerhof. Mucopolysaccharides from psyllium involved in wound healing. (2001). (date de consultation : 11/01/2022)
65. Psyllium blond : idéal contre la constipation.  
<https://constipation.ooreka.fr/astuce/voir/276562/psyllium-blond-ideal-contre-la-constipation>. (date de consultation : 11/01/2022)
66. Herbesan Transiphyt 90 comprimés @ Pharma GDD . *Pharma GDD*  
<https://www.pharma-gdd.com/fr/herbesan-transiphyt-90-comprimes>. (date de consultation : 11/01/2022)
67. EuphytoseConfort Intestinal, complément alimentaire.  
[https://www.euphytosegamme.fr/confort-intestinal/euphytoseconfort-intestinal?gclid=Cj0KCQjw-6LBhDIARIsAIPRQcLxoZKplUEODwSRUN1RDheHaZFHAEeZsx69V0ZtT2WuUc6ilXDGHX8aAriJEALw\\_wcB&gclid=aw.ds](https://www.euphytosegamme.fr/confort-intestinal/euphytoseconfort-intestinal?gclid=Cj0KCQjw-6LBhDIARIsAIPRQcLxoZKplUEODwSRUN1RDheHaZFHAEeZsx69V0ZtT2WuUc6ilXDGHX8aAriJEALw_wcB&gclid=aw.ds). (date de consultation : 11/01/2022)
68. Comprimés Phytoxil® Transit. *phytoxil* <https://www.phytoxil.com/phytoxil-transit>. (date de consultation : 11/01/2022)
69. Fruits&Fibres FORTE. [https://www.ortis.com/fr\\_fr/fruits-fibres-forte-comprimes](https://www.ortis.com/fr_fr/fruits-fibres-forte-comprimes). (date de consultation : 11/01/2022)
70. Arkodigest® Transit Intestinal | Arkopharma. <https://www.arkopharma.com/fr-BE/arkodigestr-transit-intestinal>. (date de consultation : 11/01/2022)

71. EUR-Lex - 02006R1924-20141213 - EN - EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1924-20141213>. (date de consultation : 11/01/2022)
72. *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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*. 183 vol. OJ L (2002).
73. Raveendra, K. R. *et al.* An Extract of Glycyrrhiza glabra (GutGard) Alleviates Symptoms of Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med* **2012**, 216970 (2012). (date de consultation : 12/01/2022)
74. Expansion consulteam. Workshop Digestion - Transit. (2020).

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*