

# EXTRAITS DE PEPINS DE PAMPLEMOUSSE

***Dossier Scientifique***

## EXTRAITS DE PEPINS DE PAMPLEMOUSSE

### *Dossier Scientifique*

#### HISTORIQUE

L'intérêt pour les pépins de pamplemousse remonte à 1980, en Floride où un jardinier amateur découvre que **des pépins de pamplemousse jetés sur son compost ne se décomposent pas**. Cet homme, Jacob Harich, est aussi médecin et c'est ainsi que débutent les études sur les propriétés antioxydantes et antimicrobiennes du pépin de pamplemousse

#### PROPRIETES

L'Extrait de pépins de pamplemousse (EPP) est un **antimicrobien naturel puissant**. Il est actif sur environ 800 souches de bactéries et virus et 100 souches de champignons un grand nombre de parasites unicellulaires.

**Principaux constituants** : les composants qui sont principalement responsables des nombreuses activités du pamplemousse sont

- les **bioflavonoïdes** (comme la naringine, isosakuranetine, néohespéridine, hespéridine, dihydrokaempférol, poncirine, quercétine, kaempférol, apigénine rutinoside) qui peuvent représenter jusqu' 14,5% de l'extrait suivant la qualité des pépins et le mode d'extraction
- **La vitamine C qui complète l'action antioxydante de ces flavonoïdes**
- Les principaux composants organiques sont au final : acide ascorbique, acide citrique, polypeptides, acides aminés, bioflavonoïdes, tocophérol, sucres, des amines et autres composants mineurs.

A l'aide de la microscopie électronique, le mécanisme de l'activité antibactérienne de l'EPP a été mis en évidence. **L'EPP perturbe la membrane bactérienne** et fait éclater la cellule dans les 15 minutes après le contact, même à des concentrations plus diluées.

Cet effet est surtout **en lien avec la teneur en flavonoïdes** des pépins de pamplemousse aidés par la teneur en vitamine C. Mais des inconnues persistent sur les différents modes d'action de ces pépins.

Comme toujours, **l'extrait total est plus efficace qu'une molécule isolée**. La puissance d'action du produit dépend donc de la **qualité d'extraction** et de sa teneur en flavonoïdes qui est le principal marqueur de la qualité d'un extrait de pépins de pamplemousse.

Ces propriétés largement prouvées par la littérature permettent aux EPP de bénéficier d'une allégation officiellement autorisée :

**Aide à combattre les refroidissements, favorise la résistance de l'organisme, soutient le système de défense**

Autre avantage par rapport aux antibiotiques chimiques : l'EPP inhibe les bactéries nocives au niveau intestinal, mais n'altère pas la flore dominante, car il respecte les bifidus et agresse très peu les lacto-bactéries. Globalement, l'équilibre de la flore intestinale est amélioré par l'utilisation de l'EPP.

Voici une **liste non exhaustive des germes sensibles** in vitro aux extraits de pépins de pépins de pamplemousse avec leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) :

**Tableau 1 Concentration Minimale Inhibitrice (CMI):**

<b>Bactéries</b>	<b>CMI en ppm</b>
Salmonella cholerae suis	18
Listeria monocytogenes	18
Salmonella typhi	15
Streptococcus vulgaris	20
Streptococcus faecalis	16
Staphylococcus aureus	5
Klebsiella pneumoniae	10
Proteus vulgaris	3
Proteus mirabilis	3
Pseudomonas aeruginosa	204
Salmonella pullorum	5
Salmonella cholerae suis	9
Salmonella partiphy	3
Shigella dysenteriae	7
Escherichia coli cepa B	7
Escherichia coli	5
Bacillus subtilis	5
<b>Champignons</b>	<b>CMI en ppm</b>
Aspergillus flavus	85
Penicillium citrium	25
Candida albicans	23
Aspergillus niger	90
Aspergillus oryzae	100
Penicillium Funiculosum	20

## DOMAINES D'UTILISATION TRADITIONNELLE

### Usage interne

Avant tout, la prise en charge et la prévention des **maladies infectieuses** : ORL, pulmonaires, uro-gynécologiques et digestives.

Les **candidoses** et toutes leurs conséquences sont la 1<sup>ère</sup> cible, en particulier digestives.

Les infections **ORL**, en particulier virales : rhino-pharyngites, trachéites, laryngites ...

Les **cystites** et **vaginites**, surtout quand elles récidivent souvent.

Les **diarrhées d'origine infectieuses**, la prévention de la turista, les dysbioses

Les **diverticuloses** et la prévention des **diverticulites**

Toutes les **stomatites** avec **aphtes**, muguet ou gingivite. L'EPP est aussi proposé en cas de **mauvaise haleine**.

Certaines **infections dermatologiques** seront traitées à la fois par voie interne et externe. C'est le cas en particulier de **l'Herpès**.

Les **infections froides chroniques**

**L'association avec des antibiotiques** pour limiter le risque de candidoses et compléter l'action du médicament.

Mode d'emploi par voie interne :

**La posologie dépend de la teneur en flavonoïdes** et de la dilution du produit (voir plus loin les critères de choix des produits). Les conseils suivants sont basés sur les EPP les plus concentrés (QuantaEPP).

**Posologie moyenne : 10 gouttes avant les 3 repas ou 15 gouttes matin et soir dans un peu d'eau.**

**Chez l'enfant**, on réduira les doses :

- Avant 6 ans : 1 goutte pour 5 kg, 2 fois par jour parait une posologie adaptée
- Entre 6 et 14 ans on donnera ½ goutte / kilo / jour en 2 ou 3 prises.

**Pharyngites et les stomatites** : Mettre 20 gouttes dans un bon verre d'eau et prendre en bain de bouche, par gorgées, en se gargarisant, puis avaler. 2 fois par jour

**Lésion buccale, aphtes** : mettre quelques gouttes pures sur les lésions, éventuellement avec un coton-tige et utiliser aussi l'EPP en bains de bouche comme expliqué ci-dessus.

**Gingivite** : Verser 2 gouttes d'EPP sur la brosse à dents humide et se brosser ou bien appliquer l'EPP pur avec le doigt sur les zones infectées. Faire aussi des bains de bouche comme indiqué ci-dessus.

**Prévention de la Turista ou des gastro-entérites hivernales** : Prendre 15 gouttes tous les soirs dans un peu d'eau. On peut aussi ajouter de l'EPP dans le verre d'eau utilisé pour se laver les dents ou dans l'eau utilisée pour rincer les légumes. Dans les situations à risque, on peut utiliser l'EPP pour purifier l'eau en sachant que ce produit naturel ne détruit pas tous les germes et il est toujours préférable de tenter d'avoir des bouteilles fermées ou de l'eau bouillie.

### Usage externe

La plupart des **affections dermatologiques infectieuses ou inflammatoires** peuvent être améliorées par l'extrait de pépins de pamplemousse du fait de ses propriétés antimicrobiennes, mais aussi antioxydantes :

- Herpes
- Mycoses de la peau, mais aussi des ongles
- Perlèche
- Lèvres gercées
- Dermatoses du cuir chevelu
- Staphylococcies, peau malsaine, boutonneuse
- Acné
- Plaies, piqûres d'insectes
- Verrues

### Mode d'emploi externe

Dans la plupart des cas, **on appliquera l'EPP pur sur les lésions.**

Chez l'enfant ou en cas de peau réactive, on peut **diluer l'EPP dans un peu d'huile de millepertuis ou d'amande douce.**

**Mycoses des ongles** : appliquer 2 gouttes sur l'ongle, deux fois par jour, en massant pour aider à la pénétration.

**Mycose des plis** : si la partie concernée n'est pas trop sensible, appliquer l'extrait pur 2 fois par jour. Sinon, utiliser les conseils de dilution ci-dessus ou bien utiliser de **l'huile végétale de Calophylle pour diluer l'EPP.**

Dans tous les cas de mycose, il faudra bien laver le linge et penser à traiter les chaussures avec un antifongique classique en spray.

**Pellicules du cuir chevelu** : ajoutez 15 gouttes d'EPP au moment du shampoing.

### **QUALITE de FABRICATION**

Voilà un chapitre essentiel si on veut pouvoir bénéficier des propriétés des pépins de pamplemousse, car de **nombreuses fraudes** ont été signalées depuis que ce produit naturel est devenu à la mode.

### Mode de fabrication

L'EPP est normalement produit à partir des pépins du *Citrus paradisi* mais on peut utiliser le *Citrus maxima* ou *grandis*. Tout dépend du mode d'extraction et de la teneur finale en flavonoïdes.

Le **mode d'extraction le plus fréquent** (surtout en Asie et aux USA) est le suivant : les pépins sont séchés et réduits en poudre puis dilués dans de l'eau, de l'alcool ou de la glycérine. En fonction du mode de production, on obtient un EPP plus ou moins concentré.

**Suivant l'origine, cet extrait sera traité aux U.V.**

Ensuite, **le produit final est souvent dilué dans de la glycérine** pour avoir une texture et un goût acceptable. Là encore, la teneur en glycérine varie d'un laboratoire à l'autre, de 40 à 70%. Il existe des distributeurs d'EPP pur encapsules.

Il existe en fait **peu de fabricants** et le même extrait est utilisé par de multiples distributeurs. La seule différence sera alors la teneur en excipient et en glycérine.

**Les principaux fabricants sont américains et chinois**, mais il existe quelques fabrications européennes. Vous devez **exiger une information claire et une traçabilité** quant à l'origine des matières premières que vous prescrivez.

#### Un produit à part

Un produit offre un **mode d'extraction particulier et très performant : le QuantaEPP de Phytoquant**. L'extraction est faite par ultrasons dans de l'eau :

L'extrait de pépins de pamplemousse Phytoquant est préparé de façon exclusive par leur propre pharmacien à partir de pépins de pamplemousse sélectionnés et ne provenant pas d'Asie.. La préparation se réalise en plusieurs phases :

- Extraction à froid par ultrasons
- concentration sous vide jusqu'à évaporation complète du solvant eau
- stabilisation de l'extrait avec de la glycérine végétale

Toute la préparation est **réalisée à froid** afin de préserver l'intégrité des composants actifs de la plante. C'est probablement pour ces raisons que le QuantaEPP est, à notre connaissance, **l'EPP le plus concentré en flavonoïdes**.

#### Additifs et excipients

En dehors de l'origine et la fabrication de l'extrait de pépins de pamplemousse, ce qui fera la différence entre 2 produits c'est la présence d'additifs et d'excipients.

**Les principales fraudes concernent cette fabrication finale**. Alors qu'un EPP de qualité est un formidable conservateur, on retrouve dans un certain nombre de produits des **conservateurs chimiques** comme le chlorure de benzalkonium ou pire le triclosan voire des parabens.

Une étude Suisse réalisée en 2000 a montré que sur 9 produits testés, 7 contenaient des conservateurs chimiques !

Vous devez **exiger la preuve de l'absence totale de tout conservateur** dans un extrait de pépins de pamplemousse.

**Certains produits peuvent contenir aussi :**

- De l'eau (qui ne fait que diminuer la concentration et donc l'efficacité du produit)
- Un ajout de vitamine C (naturelle ou de synthèse)
- Un ajout de flavonoïdes quand le produit n'est pas assez concentré

**Idéalement, un EPP ne devrait contenir exclusivement que :**

- Un extrait concentré de pépins de pamplemousse
- De la glycérine

De la teneur en glycérine et de la qualité de l'extraction dépendent la teneur en flavonoïdes et donc la qualité du produit fini.

Souvent l'EPP pur est en fait un extrait à 60% d'extrait de pépins et 40% d'eau ou de glycérine. Ensuite, cet extrait est à nouveau dilué dans de la glycérine (40 à 70%). Ce qui fait que **dans le produit fini, il n'y a souvent que 20 % maximum 'extrait de pépins.**

**Le QuantaEPP sort du lot puisque :**

- L'extrait de pépins est pur à 100% (pas d'ajout) et l'humidité est inférieure à 12%
- On y ajoute 50% de glycérine et rien d'autre
- Le QuantaEPP offre donc une concentration en EPP pur de 50%

Dans tous les cas, exigez de connaître la teneur finale en extrait de pépin, la quantité exacte d'excipients et surtout la teneur en flavonoïdes pour 100ml de produit fini.

Par exemple un produit de très bonne qualité comme le Citrobiotic® annonce 83% d'EEP glyciné, mais ne communique pas sur le rapport Glycérine / EPP pur. A notre connaissance, il y a 40% maximum d'EPP pur dans l'extrait glyciné. Soit une teneur finale de 40% des 83% soit 33% seulement d'EPP pur. Ce qui explique la teneur en flavonoïdes de 400 mg / 100 ml seulement !

**Teneur en principes actifs et contrôle de la qualité**

Une fois que vous avez contrôlé l'origine des pépins, la méthode d'extraction et la qualité et quantité d'excipients, le plus important est de **savoir ce que vous donnez comme quantité de principes actifs à votre patient.**

Un EPP de qualité doit offrir une transparence totale sur sa teneur en flavonoïdes et en vitamine C du produit fini. Ces 2 valeurs sont le reflet de la qualité de fabrication et surtout de l'efficacité du produit.

**Les produits classiques de bonne qualité offrent en général :**

- Une teneur finale en EPP de 20 à 35%
- Une teneur en flavonoïdes de 300 à 900 mg / 100 ml
- Une teneur en vitamine C rarement garantie sauf en cas d'ajout.

**Le QuantaEPP se distingue encore une fois puisqu'il apporte :**

- Une teneur en EPP pur de 50 %
- Une teneur en flavonoïdes de 4500 mg / 100 ml
- Une teneur garantie en vitamine C naturelle de 2,5 % sans aucun ajout.
- Strictement aucun excipient en dehors de la glycérine.

Les teneurs en flavonoïdes peuvent aussi varier d'un produit à l'autre suivant la méthode de dosage utilisée. Le dosage le plus pointu est l'HPLC. Certaines méthodes peuvent donner une teneur 3 fois supérieure à ce qu'elle est en réalité.

Les produits de mauvaise qualité ne communiquent pas clairement sur les excipients et ne parlent pas de leur teneur en flavonoïdes, ce qui est toujours un mauvais signe. Sans transparence et informations claires, ne prescrivez pas, car le produit risque s'être totalement inefficace.

Pour terminer, il est important de connaître la teneur en flavonoïdes de votre prescription quotidienne. Pour cela, le volume d'une goutte doit être clairement annoncé.

En moyenne, il est de 1 ml pour 30 gouttes.

## **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI et INTERACTIONS**

### Contre-indications et précautions d'emploi

Les extraits de pépins de pamplemousse de qualité n'ont pas d'effets secondaires. Parfois, on peut noter des intolérances gastriques chez les personnes sensibles, mais c'est surtout vrai avec des produits de mauvaise qualité.

Il n'existe pas de contre-indications, que ce soit chez la femme enceinte ou l'enfant.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, il est déconseillé de faire avaler un EPP sans le diluer dans un verre d'eau.

Les seules vraies précautions d'emploi des EPP sont :

- Les gastrites et ulcères
- Les interactions médicamenteuses.

### Interactions médicamenteuses

Les interactions avec le jus de pamplemousse sont bien connues et bien étudiées, mais souvent mal expliquées.

L'absorption intestinale de certains médicaments est régulée dans les entérocytes par la présence d'une enzyme, le CYP3A4, couplée à un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp). Le CYP3A4 métabolise directement ces médicaments dans l'entérocyte, alors que la P-gp favorise leur rejet dans la lumière intestinale.

Certaines substances comme la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine, présentes dans le pamplemousse, entrent en compétition avec ce système grâce à leur effet inhibiteur puissant du



CYP3A4. Il s'ensuit une augmentation de l'absorption intestinale des médicaments suivis d'une augmentation de leurs effets indésirables entraînant un surdosage.

**La teneur en bergamottine des EPP est assez faible** et les interactions médicamenteuses présentent avec le JUS de pamplemousse sont bien moins fréquentes et importantes avec les EPP. Malgré tout, la teneur en flavonoïdes et en particulier en naringine doit faire **appliquer le principe de précaution**.

Les médicaments à risque sont uniquement ceux qui ont un index thérapeutique étroit et des effets secondaires marqués :

1/ **Les statines** et surtout la Simvastatine (Zocor®), et dans une moindre mesure, l'atorvastatine (Tahor®).

Pour la Simvastatine, la biodisponibilité peut être multipliée d'un facteur 15, ce qui revient à prendre en une fois la dose de deux semaines. Elle est doublée pour l'atorvastatine. Des cas de rhabdomyolyse, attribuée à une interaction entre la Simvastatine et le jus de pamplemousse, ont été publiés. Il n'y a pas d'interaction avec la Pravastatine. Les interactions avec la levure rouge de riz n'ont pas été publiées.

2/ **Les immunosuppresseurs** (tacrolimus, ciclosporine...), avec risque accru de néphrotoxicité. Il existe aussi un risque plus modéré d'interaction avec la cortisone.

3/ En cardiologie, **certaines antihypertenseurs** de la famille de la nifédipine (Adalate® et autres inhibiteurs calciques) voient leur activité augmentée. C'est aussi le cas de **certaines antiarythmiques** comme l'amiodarone (Cordarone®) et dronédarone (Multaq®) ou encore l'ivabradine (Procoralan®)

4/ **les antiviraux** utilisés contre le HIV et en particulier indinavir et saquinavir, qui moins bien éliminés, sont donc plus toxiques s'ils sont absorbés avec du jus de pamplemousse.

5/ Plus récemment, il est apparu que, la **sertraline** (Zoloft®), un antidépresseur, ou encore le **docétaxel** (Taxotère®), utilisé dans le cancer du sein, peuvent voir également leurs effets indésirables majorés.

En revanche, aucune publication scientifique n'a mis en évidence de risque de baisse d'efficacité d'un traitement antibiotique, anticancéreux ou contraceptif en cas de consommation de pamplemousse.

A noter qu'il n'y a pas d'interactions décrites avec les autres agrumes (oranges, citrons) qui contiennent de la naringine mais pas de bergamottine.

## Annexes

Liste quasi exhaustive des médicaments qui pourraient présenter des interactions avec le jus de pamplemousse (en DCI)

### **Cancérologi**

- Crizotinib.
- Dasatinib.
- Erlotinib.
- Everolimus.
- Lapatinib.
- Nilotinib.
- Pazopanib.
- Sunitinib.
- Vandetanib.
- Venurafenib.

### **Anti-infectieux**

- Erythromycin.
- Halofantrine.
- Maraviroc.
- Primaquine.
- Quinine.
- Rilpivirine.

### **Staines**

- Atorvastatin.
- Lovastatin.
- Simvastatin.

### **Cardiovasculaire**

- Amiodarone.
- Apixaban.
- Clopidogrel.
- Dronedarone.
- Eplerenone.
- Felodipine.
- Nifedipine.
- Quinidine.
- Rivaroxaban.
- Ticagrelor.

### **Système nerveux central**

- Alfentanil (oral).
- Buspirone.
- Dextromethorphan.
- Fentanyl (oral).
- Ketamine (oral).
- Lurasidone.
- Oxycodone.
- Pimozide.
- Quetiapine.

- Triazolam.
- Ziprasidone.

**Digestif**

- Domperidone.

**Immunosuppresseurs**

- Cyclosporine.
- Everolimus.
- Sirolimus.
- Tacrolimus.

**Urologie**

- Darifenacin.
- Fesoterodine.
- Solifenacin.
- Silodosin.
- Tamsulosin.

## Bibliographie

Brorson O, Brorson SH : Grapefruit seed extract is a powerful in vitro agent against motile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infection*. 2007 Jun;35(3):206-8.

Cvetnić Z, Vladimir-Knezević S : Antimicrobial activity of grapefruit seed and pulp ethanolic extract. *Acta Pharm*. 2004 Sep;54(3):243-50.

Heggors JP, Cottingham J, Gusman J, Reagor L, McCoy L, Carino E, Cox R, Zhao JG : The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: II. Mechanism of action and in vitro toxicity. *J Altern Complement Med*. 2002 Jun;8(3):333-40.

Tirillini B : Grapefruit: the last decade acquisitions. *Fitoterapia*. 2000 Aug;71 Suppl 1:S29-37.

Daglia M : Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*. 2012 Apr;23(2):174-81. doi: 10.1016/j.copbio.2011.08.007. Epub 2011 Sep 16.

Sakamoto S, Sato K, Maitani T, Yamada T. : Analysis of components in natural food additive "grapefruit seed extract" by HPLC and LC/MS]. *Eisei Shikenjo Hokoku*. 1996;(114):38-42.

Reagor L, Gusman J, McCoy L, Carino E, Heggors JP : The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: I. An in vitro agar assay. *J Altern Complement Med*. 2002 Jun;8(3):325-32.

Edwards-Jones V, Buck R, Shawcross SG, Dawson MM, Dunn K. : The effect of essential oils on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a dressing model. *Burns*. 2004 Dec;30(8):772-7.

AFSSAPS : Interaction médicaments et jus de pamplemousse - Mise au point (13/10/2008)

Maugini L., *Manuale di Botanica Farmaceutica*; Edizioni Piccin Padova.

Bruni A., *Farmacognosia Generale e Applicata*; Piccin Padova.

Fiorenzuoli F., *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci; tecniche nuove* Milano.

Ionescu G, et al. Oral Citrus seed extract. *J Orthomolecula Med*. 1990;5(3):72-74.

He K, Iyer KR, Hayes RN, Sinz MW, Woolf TF, Hollenberg PF. Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chem Res Toxicol*. 1998 Apr;11(4):252-9.