

Table des matières

<i>Introduction</i>	11
<i>I. Les compléments alimentaires</i>	12
A. Définition	12
1. Les nutriments : vitamines, minéraux, et oligo-éléments	12
2. Les substances à but nutritionnel ou physiologique	12
3. Plantes ou préparations de plantes	13
4. Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine	13
5. Autres ingrédients	13
B. Le marché des CA.....	13
C. Réglementation.....	15
D. Médicament ou CA ?	16
E. Procédures de mise sur le marché d'un CA	18
1. Procédure article 15	18
2. Procédure article 16	18
3. Procédure article 17 et 18	18
F. Étiquetage	20
1. La dénomination de vente	20
2. La liste des ingrédients.....	20
3. Les additifs.....	20
4. La date limite de consommation	21
5. Les conditions de conservation.....	21
6. Les coordonnées du responsable.....	21
7. L'indication du lot.....	21
8. Le lieu d'origine.....	21
9. Le mode d'emploi.....	22
G. Les allégations	23
H. Publicité	25
I. Nutravigilance	27
<i>II. Généralités sur la pharmacocinétique</i>	28
A. Absorption	29
B. Distribution.....	32
C. Métabolisme.....	34
D. Élimination	35
<i>III. Système de Classification Biopharmaceutique</i>	37

A. Solubilité	40
B. Perméabilité.....	40
IV. Présentation des molécules étudiées.....	43
A. Astaxanthine.....	43
1. Généralités	43
2. Structure chimique	44
3. Extraction des caroténoïdes	45
4. Biodisponibilité.....	45
5. Dosage et sécurité de l'AST	46
6. Applications commerciales de l'astaxanthine	47
7. Propriétés et activités de l'AST	48
B. Coenzyme Q10.....	53
1. Généralités	53
2. Structure chimique	53
3. Synthèse	54
4. Pharmacocinétique	56
5. Indications cliniques	56
6. Sécurité et dosage	60
C. Acide Docosahexaénoïque	60
1. Généralités	60
2. Structure chimique	61
3. Biosynthèse	62
4. Biodisponibilité.....	63
5. Sources alimentaires en AGPI	63
6. Rôles principaux	64
7. Dosage et sécurité	67
8. Allégations et DHA.....	68
V. Techniques d'amélioration de la solubilité.....	70
A. L'encapsulation	70
B. Les systèmes auto-émulsifiants SEDDS (Self Emulsifying Drug Delivery System)	72
C. Nanoparticules et microparticules.....	73
D. Nanoémulsions.....	74
E. Études réalisées en vue d'une amélioration de la solubilité de l'AST, du CoQ10, et du DHA	74
Conclusion.....	78
Figures et Tableaux	79
Abréviations :	80
Bibliographie.....	82

Introduction

A l'heure actuelle, le marché des compléments alimentaires est en constante progression et le nombre de consommateurs ne cesse de croître. Or, nombreux sont les consommateurs qui ignorent la technicité et les problématiques engagées lors du développement d'un complément alimentaire. En effet, une partie des compléments alimentaires commercialisés par les laboratoires pharmaceutiques contiennent des substances actives peu solubles. Ceci est problématique car pour démontrer une efficacité, le principe actif doit présenter une certaine solubilité afin de pouvoir traverser les membranes et atteindre les cellules cibles.

Ce problème de solubilité sera le cœur de notre exposé. En effet, après avoir expliqué les notions de bases, nous nous focaliserons sur les différentes possibilités qui s'offrent aux industriels pour améliorer la solubilité de leur(s) principe(s) actif(s). Nous introduirons ce dossier en définissant les compléments alimentaires et exposerons les grands principes de leur réglementation. Nous nous focaliserons ensuite sur la pharmacocinétique, notion essentielle pour comprendre le circuit du médicament de son absorption à son élimination. Nous étudierons notamment les caractéristiques physico-chimiques influant sur l'absorption d'un principe actif. Nous étudierons également le système de classification biopharmaceutique qui est un outil stratégique et réglementaire permettant d'estimer le comportement d'un principe actif. Nous présenterons ensuite les trois molécules que nous avons choisies pour ce travail, à savoir l'astaxanthine, le coenzyme Q10 et l'acide docosahexaénoïque. Et enfin nous recenserons les différentes techniques et stratégies de la littérature, permettant d'améliorer la solubilité de ces trois principes actifs.

I. Les compléments alimentaires

A. Définition

Selon le décret n°2006-352 du 20 mars 2006, le complément alimentaire (CA) se définit comme tel : « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances, ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* ». [1]

Comme le précise la définition, les CA sont composés de nutriments ainsi que d'autres substances détaillées ci-dessous.

1. Les nutriments : vitamines, minéraux, et oligo-éléments

La plupart des vitamines ne sont pas biosynthétisées, et c'est pour cela que l'organisme nécessite un apport exogène via l'alimentation ou les CA. Quant aux minéraux et oligo-éléments (magnésium, calcium, chrome, fer, etc.), ils participent à la croissance des enfants, aux fonctions biologiques, ou encore à la régulation de notre métabolisme ; ils peuvent donc être utilisés sous forme de CA pour une action spécifique. L'annexe I de la directive européenne 2002/46/CE présente une liste de 28 vitamines et minéraux utilisables dans les CA. [2]

2. Les substances à but nutritionnel ou physiologique

Les substances à but nutritionnel ou physiologique sont des substances chimiquement définies, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques. Il s'agit par exemple du lycopène, de la glucosamine ou du chitosan. [3]

3. Plantes ou préparations de plantes

Il s'agit des éléments les plus représentés dans les CA. Les plantes utilisées se présentent sous deux formes : sous forme traditionnelle (poudres, extraits secs, extraits aqueux), ou sous forme de substances isolées des plantes, à l'exception des plantes ou préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique. [4]

4. Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine

Ces ingrédients sont souvent ajoutés dans un but d'amélioration de la conservation, de réduction de l'oxydation, colorant, modificateur de goût, etc.

5. Autres ingrédients

Il s'agit principalement d'ingrédients d'origine animale non purifiés comme par exemple la gelée royale ou le cartilage de requin. [5]

Le schéma ci-dessous résume les catégories d'ingrédients que nous pouvons retrouver dans les CA :

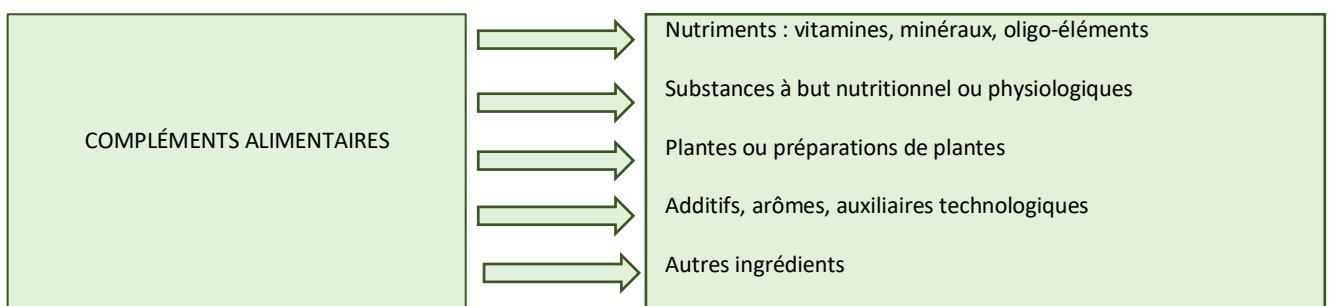


Figure 1 : Catégories d'ingrédients retrouvés dans les CA

B. Le marché des CA

Ce secteur est en constante évolution. En 2019, le marché affiche 1,3% de croissance avec 1,9 milliard d'euros de chiffre d'affaire. Trois indications concentrent une grande partie du marché. En effet, le sommeil/stress, la digestion, et la vitalité concentrent 51% des ventes en

pharmacie, 41% en grandes et moyennes surfaces (GMS), et 35% en parapharmacie. Comme en 2017, les indications santé sont en croissance (+4,6% en pharmacie, +1,3% en GMS, et +5,8% en parapharmacie). Il apparaît que 46% des français ont déjà consommé des CA. Pour ces derniers, les CA constituent une solution naturelle pour entretenir leur santé et éviter de prendre des médicaments lorsque ce n'est pas nécessaire. En effet, la majorité des consommateurs déclarent prendre des CA dans le but d'entretenir leur santé, alors qu'en contrepartie, seuls peu de consommateurs sont motivés par l'aspect cosmétique des CA. [6]

Ci-dessous est présenté un histogramme avec la répartition du chiffre d'affaire en fonction des circuits de distribution : [7]

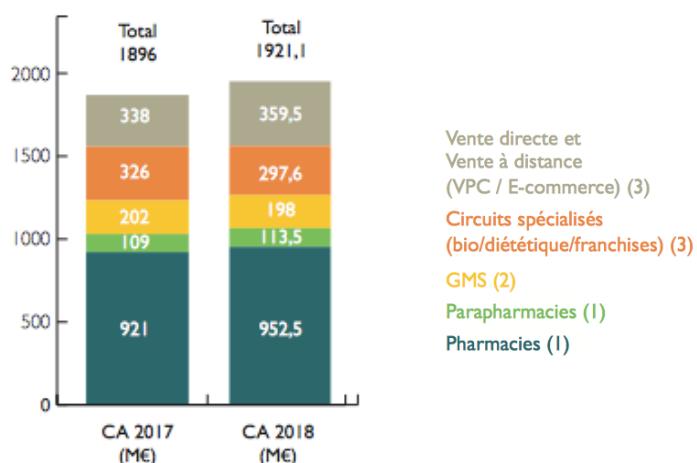


Figure 2 : Répartition du chiffre d'affaire des CA en fonction des circuits de distribution

Ci-dessous, le positionnement des CA par rapport aux autres produits de santé :

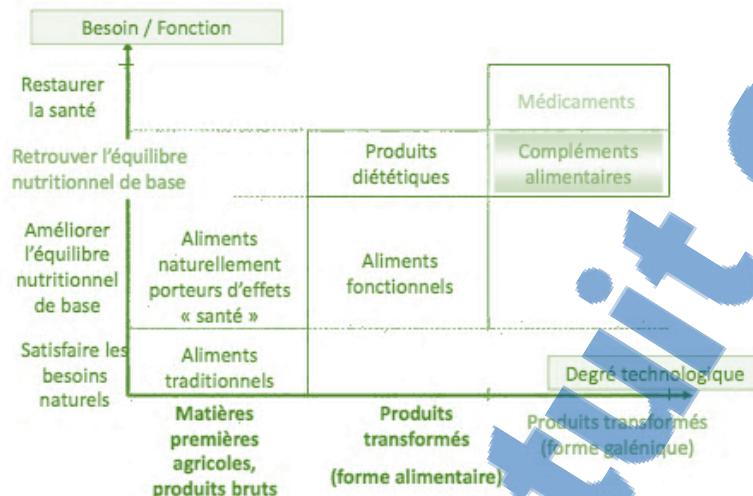


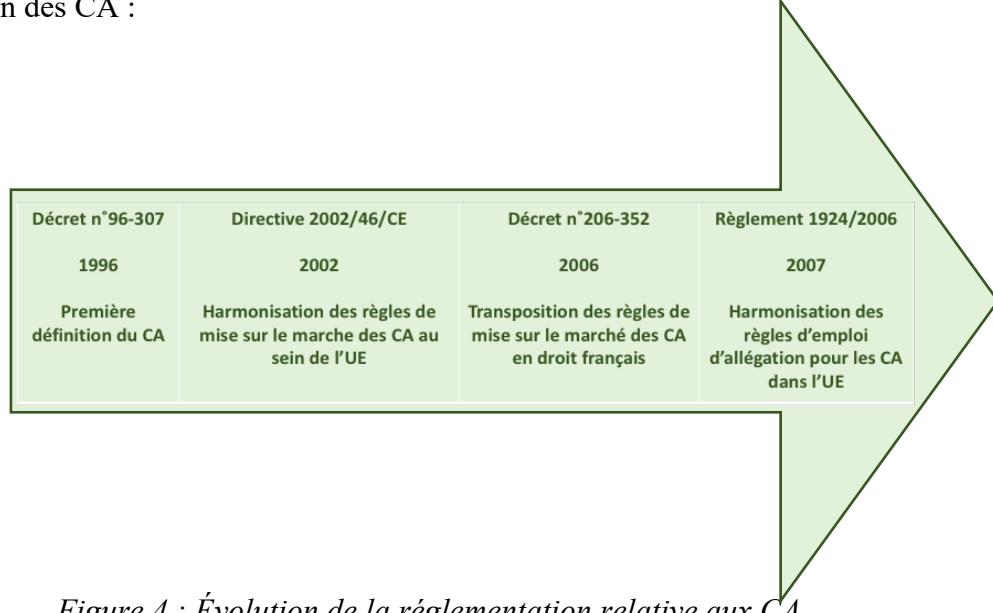
Figure 3 : Positionnement des CA par rapport aux autres produits de santé

C. Règlementation

À la sortie des premiers CA en France, il n'existeait aucune réglementation spécifique. Année après année la réglementation a évolué. Le décret n°96-307 de 1996 est le premier décret traitant des CA. Il donne une première définition : « *Les CA sont des produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers [...] à l'exclusion des aliments destinés à une alimentation particulière et des médicaments* ». Grâce à la Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002, aussi appelée « Directive Cadre des Compléments Alimentaires », les CA possèdent un véritable statut. Cette directive a été transposée en droit français par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (modifié par le Décret n°2011-329 du 25 mars 2011). Ce dernier prévoit une notification obligatoire à la Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes (DGCCRF) des CA préalablement à leur mise sur le marché, un étiquetage spécifique, des listes positives de plantes et d'autres substances utilisables dans les CA ainsi que les doses journalières maximales (DJM) pour les nutriments. Enfin le règlement 1924/2007 de 2007 harmonise au sein de l'Union Européenne (UE) les règles d'emploi relatives aux allégations des CA. Par ailleurs, l'arrêté du 24 Juin 2014 expose la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les CA et leurs conditions d'emploi. Et enfin, l'arrêté du 26 Septembre 2016 établit la liste des substances à but

nutritionnel et physiologiques autorisées dans les compléments alimentaires et leurs conditions d'emploi. [8]

Ci-dessous, une frise chronologique résumant les principaux événements relatifs à la réglementation des CA :



D. Médicament ou CA ?

L'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament comme «*Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique*». [9]

Les CA ne sont donc pas des médicaments. En effet, les substances présentes dans les compléments alimentaires n'ont aucun pouvoir thérapeutique, et n'ont pas vocation à prévenir ou guérir une maladie. Le tableau ci-dessous résume les différences entre le médicament et les CA. [10]

MEDICAMENT		COMPLEMENT ALIMENTAIRE
OBJECTIF	Soigner ou prévenir une maladie	Entretenir le bien-être
CIBLE	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé
DELIVRANCE	Prescription médicale	Vente libre
PROPRIETES	Thérapeutique	Nutritionnelles ou physiologiques
CONDITIONS DE MISE SUR LE MARCHE	Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	Déclaration auprès de la DGCCRF
AUTORITE COMPETENTE	EMA (European Medicine Agency) : évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaires dans l'UE. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé) : établissement public dont la mission principale est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'homme.	DGCCRF : gestion de la mise sur le marché ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : rend des avis sur l'innocuité des substances entrant dans la composition des CA et gestion de la nutriviligance.

Tableau 1 : Comparaison des médicaments avec les CA

E. Procédures de mise sur le marché d'un CA

Il existe trois cas de procédures de mise sur le marché énoncés dans le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 et complété par les modalités de transmission de l'arrêté du 14 juin 2006.

1. Procédure article 15

Cette procédure est à suivre si le produit est conforme à la réglementation française. C'est le cas pour les substances déjà autorisées où une simple déclaration est nécessaire. Ainsi, le responsable de la première mise sur le marché du CA informe la DGCCRF de la première mise sur le marché du produit en lui transmettant un modèle de son étiquetage. [1] ; [11].

2. Procédure article 16

A l'inverse de la procédure article 15, celle-ci est utilisée si le produit n'est pas conforme à la réglementation française mais qu'il est légalement fabriqué dans un autre État membre de l'UE. L'importateur ou le fabricant établi sur le territoire d'un État membre de l'UE doit faire une déclaration à la DGCCRF qui doit être accompagnée de son identification et d'un modèle de l'étiquetage utilisé pour le produit. Des documents et informations sont également nécessaires afin d'attester que le produit est légalement fabriqué ou commercialisé dans un autre État membre de l'UE. Enfin, une présentation de toutes les données que l'importateur ou le fabricant a en sa possession sera utile à l'appréciation du produit.

Dans un délai maximal de deux mois après la réception du dossier complet de la déclaration, la DGCCRF informe le déclarant si le produit peut être commercialisé et sous quelles conditions. L'absence de réponse dans ce délai vaut une autorisation de mise sur le marché. Le refus d'autorisation de commercialisation peut être dû à l'absence de documents, d'informations nécessaires ou par des éléments scientifiques, délivrés notamment par l'ANSES, qui démontrent que le produit présente un risque pour la santé. La DGCCRF invite le déclarant à présenter ses observations sur ce refus. [1] ; [11].

3. Procédure article 17 et 18

Enfin, il faudra suivre cette procédure, soit si le produit n'est pas présent dans l'UE, soit si la demande vise à modifier ou compléter les composants mentionnés aux articles 6 et 7 (articles relatifs aux substances à but nutritionnel ou physiologique, aux plantes ou préparations de

plantes pouvant être utilisées pour la fabrication de CA). Le dossier complet est adressé à la DGCCRF, accompagné du dossier nécessaire à l'instruction, en vue d'une transmission à l'ANSES. La recevabilité de la demande est appréciée par la DGCCRF, dans un délai maximum de 15 jours, qui en accuse réception et la transmet à l'ANSES. L'ANSES émet, dans un délai de 4 mois, un avis prenant en compte, si besoin, les éléments fournis par l'ANSM, lorsqu'il s'agit d'une demande d'autorisation d'emploi d'une plante ou d'une préparation de plante. La DGCCRF notifie au demandeur l'avis de l'ANSES, ainsi que la décision motivée du ministre prise suite à cet avis. Cette notification est faite dans un délai de 15 jours après la notification de l'avis à la DGCCRF. [1] ; [11].

Ci-dessous sont présentés les différents cas qui viennent d'être détaillés pour la commercialisation des CA [12].

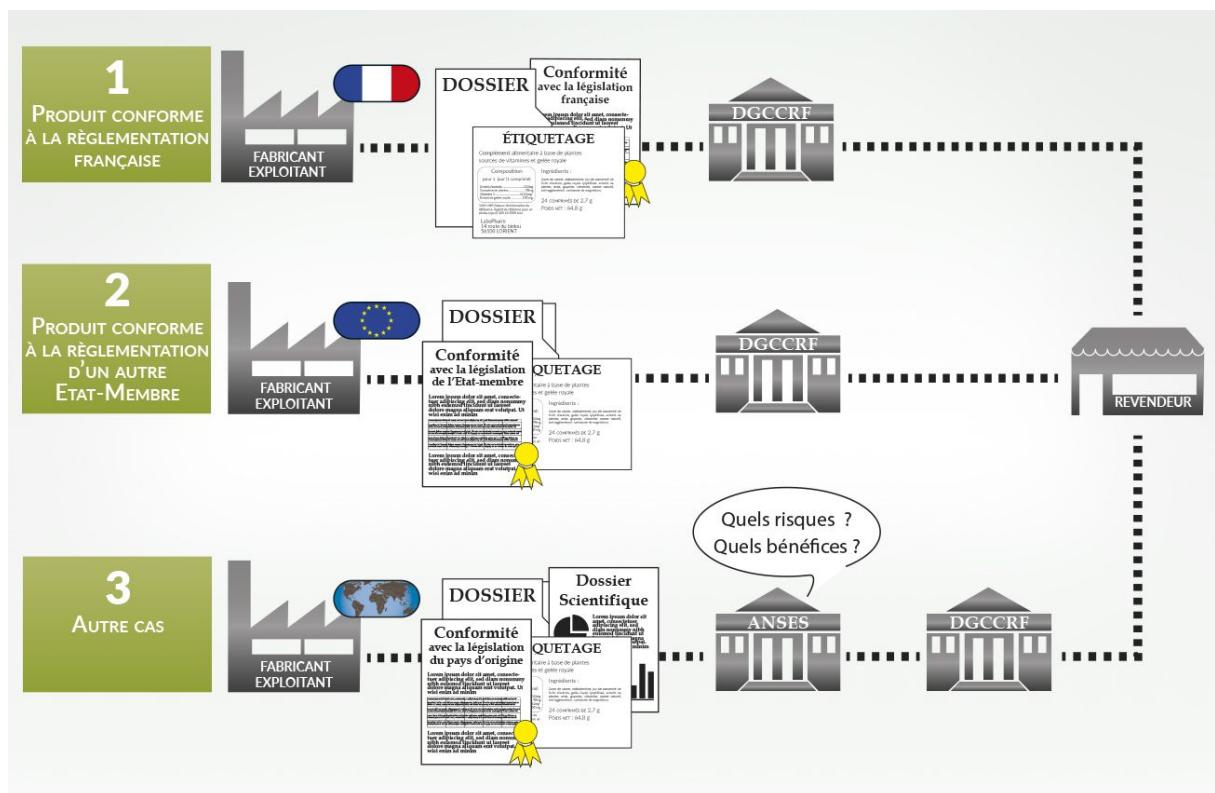


Figure 5 : Schéma représentant les trois scénarios possibles avant la mise sur le marché de CA

F. Étiquetage

L'étiquetage est une étape primordiale à la mise sur le marché d'un CA. Ils sont considérés comme des denrées alimentaires d'un point de vue réglementaire, ils sont donc soumis à des obligations générales d'étiquetage définies dans la directive européenne 2000/13/CE (qui a été remplacée en décembre 2014 par le Règlement n°1169/2011).

L'étiquetage des CA est spécifique. Les règles sont celles des aliments courants mais avec quelques particularités, ajouts ou retraits, par rapport à la réglementation générale. [13]

Les CA ont donc des règles d'étiquetages communes aux denrées alimentaires classiques avec comme par exemple :

1. La dénomination de vente

Il s'agit de la description de la denrée alimentaire. Elle indique la nature de l'aliment contenu dans l'emballage et doit être la plus précise possible. La marque n'est pas une mention obligatoire. Elle permet toutefois au fabricant de personnaliser son produit, et surtout de le protéger contre les contrefaçons.

2. La liste des ingrédients

La définition de l'ingrédient est donnée par l'article R 112-2 du Code de la consommation. Selon ce texte, on entend par ingrédient « *toute substance, y compris les additifs, utilisée dans la fabrication ou la préparation d'une denrée alimentaire et qui est encore présente dans le produit fini, éventuellement sous une forme modifiée* ». Cette liste est précédée d'une mention « ingrédients » et comprend tous les composants qui entrent dans la fabrication de l'aliment et qui sont encore présents dans le produit fini. [14]

3. Les additifs

Il s'agit de « *toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi, et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, qu'elle devienne elle-même, ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires*

[15]. Les additifs issus de la directive 89/107/CEE sont les seuls à pouvoir être utilisés comme additifs alimentaires pour les denrées alimentaires. Ils doivent apparaître sur l'étiquette sous le nom de leur catégorie suivi du nom spécifique ou du numéro CE. [16]

4. La date limite de consommation

Elle indique la période pendant laquelle le produit conserve ses propriétés spécifiques, intrinsèques, lui permettant d'être consommé.

Il faut indiquer l'année pour les produits dont la durabilité est supérieure à 18 mois ; le mois et l'année pour ceux dont la durabilité est comprise entre 3 et 18 mois ; le jour et le mois pour une durabilité estimée à moins de 3 mois.

Les aliments microbiologiquement très périssables, qui peuvent donc présenter un danger immédiat pour la santé humaine, doivent indiquer la date limite de consommation (DLC) avec le jour et le mois, de la façon suivante : « À consommer jusqu'au... ».

5. Les conditions de conservation

Exemple : « À conserver à l'abri de l'humidité », « À conserver à température ambiante », etc.

6. Les coordonnées du responsable

Elles doivent comporter les noms et adresse du fabricant ou du conditionneur ou d'un distributeur ou d'un importateur situé dans l'UE.

7. L'indication du lot

On entend par lot un ensemble d'unités de vente d'une denrée alimentaire qui a été produite, fabriquée ou conditionnée dans des circonstances pratiquement identiques. L'indication du lot de fabrication permet de regrouper un ensemble de denrées, selon un système établi par l'industriel, facilitant ainsi l'identification des produits en cas de défaut, recherche, réclamation, etc. Ce numéro doit être envoyé au fabricant en cas de question ou de réclamation. [8]

8. Le lieu d'origine

Il permet simplement d'informer le consommateur sur son achat.

9. Le mode d'emploi

Il s'agit des conseils d'utilisation et des conditions de conservation. L'objectif premier du mode d'emploi est d'assurer la sécurité du consommateur mais également lui permettre de faire un usage approprié de la denrée alimentaire qu'il achète. [8]

Les CA sont soumis à des règles d'étiquetage supplémentaires. Elles sont mentionnées dans la directive 2002/46/CE mais aussi dans le décret 2006-352. On retrouve notamment :

- La dénomination de vente : La mention « complément alimentaire » doit apparaître sur l'emballage.
- Le nom des catégories de nutriments.
- La composition quantitative des nutriments ou autres substances nutritionnelles autorisées : la quantité de chaque nutriment sous forme numérique et en pourcentage par rapport à la portion journalière recommandée par le fabricant.
- La dose journalière recommandée.
- Pureté des nutriments : critères stricts en matière de pureté comme par exemple pour l'Arsenic, le plomb, le mercure, etc.
- Avertissement :
 - Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.
 - Tenir hors de la portée des enfants.
 - Les compléments alimentaires ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée.
 - Incrire la mention « ceci n'est pas un médicament » lorsque la forme est semblable à celle d'un médicament.

Voici ci-dessous un exemple d'étiquetage [12].



Figure 6 : Exemple d'étiquetage de CA

G. Les allégations

Les allégations se définissent comme « *tout message ou toute représentation y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières* » [16]. On distingue deux types d'allégations : les allégations nutritionnelles et les allégations de santé qui font l'objet d'un texte communautaire spécifique : le règlement N°1924/2006 adopté le 20 décembre 2006 et mis en application le 1^{er} juillet 2007 (modifié à plusieurs reprises jusqu'en 2012).

Les allégations sont très réglementées et comportent d'office des interdictions dans l'UE. En effet, on ne peut pas attribuer de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine. De plus, on ne peut pas affirmer ou suggérer qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général.

Les objectifs des allégations sont de protéger les consommateurs et contribuer au bon fonctionnement du marché intérieur. Ainsi, les allégations doivent satisfaire à une série d'exigences : La denrée doit avoir un effet nutritionnel ou physiologique bénéfique qui doit être prouvé au niveau scientifique et analytique (ces informations seront validées par l'European Food Safety Authority (EFSA)); le consommateur ne doit pas être induit en erreur, le langage utilisé doit être audible par celui-ci ; il ne doit pas y avoir de publicité comparative avec les concurrents ; on ne doit pas inciter le consommateur à une surconsommation du produit, ni l'effrayer en mentionnant des modifications des fonctions corporelles. Ce règlement assure une diffusion d'informations vraies et basée.

Le règlement interdit toutes allégations :

- Étant inexactes, ambiguës ou trompeuses ;
- Faisant référence au rythme et à l'importance de la perte de poids ;
- Donnant à penser que s'abstenir de consommer la denrée alimentaire pourrait être préjudiciable à la santé ;
- Faisant référence à des recommandations de professionnels de santé ;
- Portant sur les boissons titrant plus de 1,2 % d'alcool en volume ;
- Suscitant des doutes quant à la sécurité ou l'adéquation nutritionnelle d'autres denrées alimentaires ;
- Encourageant ou tolérant la consommation excessive d'une denrée ;
- Affirmant, suggérant ou impliquant qu'une alimentation variée et équilibrée ne peut en général, fournir des nutriments en quantité appropriée ;
- Mentionnant des modifications des fonctions corporelles qui soient susceptibles d'inspirer des craintes au consommateur ou d'exploiter de telles craintes.

Depuis le 16 mai 2012, un nouveau Règlement (N°432/2012) a été publié et concrétise le Règlement N°1924/2006. Ce règlement présentant une liste générique de 222 allégations autorisées est désormais utilisé dans l'UE et contribue à ce que les allégations trompeuses soient retirées du marché.

Comme dit précédemment, il existe deux types d'allégations. Les allégations nutritionnelles qui font référence à la teneur nutritionnelle ou à l'énergie fournie. Et les allégations de santé qui se définissent comme : « *toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé* ». [16]

D'un point de vue réglementaire, une allégation est dite de santé quand elle relie un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque comme par exemple « *les omégas 3 réduisent les risques cardio-vasculaires* ». En revanche, elle ne peut en aucun cas, dire qu'un nutriment prévient ou guérit une maladie comme : « *le calcium prévient l'ostéoporose* ». Et aussi, ce règlement interdit toutes les allégations de santé faisant référence au rythme ou à l'importance de la perte de poids comme « *perdez 3 kg en une semaine* ».

Il existe trois types d'allégations de santé :

- Les allégations de santé génériques aussi appelées « article 13 » : elles décrivent ou mentionnent le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, dans le développement et dans les fonctions de l'organisme, ou les fonctions psychologiques ou comportementales, ou l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire ;
- Les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie, aussi dites « article 14.1.a »). S'il est interdit par la réglementation qu'une denrée alimentaire fasse état de traitement, de prévention ou de guérison de maladies (article R112-7 du code de la consommation), le règlement N°1924/2006 permet néanmoins la mise en avant de la réduction d'un risque de maladie via l'amélioration d'un facteur de risque. Il est ainsi interdit de dire « le produit X permet de lutter contre les maladies cardiovasculaires », mais autorisé d'alléguer « le nutriment X réduit le cholestérol sanguin. Une cholestérolémie élevée constitue un facteur de risque de développement d'une maladie cardiaque coronarienne » ;
- Les allégations se rapportant au développement et à la santé infantile, communément appelées « article 14.1.b »). Ces allégations ne concernent que des fonctions de l'organisme existant uniquement chez les enfants (ex : la croissance osseuse) ou sont portées par des produits exclusivement destinés aux enfants. [8]

H. Publicité

La réglementation concernant la publicité des CA est inscrite dans le code de la consommation. On parlera de pratique commerciale trompeuse s'il y a :

- Confusion avec un autre bien ou service, une marque, un nom commercial, ou un autre signe distinctif d'un concurrent
- Allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur
- Lorsque la personne pour le compte de laquelle elle est mise en œuvre n'est pas clairement identifiable.

- Oublie, dissimule, fournit de façon excessive une information essentielle

En France, deux agences sont chargées du contrôle de la publicité des CA :

- l'ANSES évalue le fond scientifique de l'allégation, elle peut être amenée, dans l'exercice de ses missions et sur saisie de la DGCCRF, à formuler des avis en matière d'allégation de santé.
- l'ARPP (Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité) évalue la mise en forme publicitaire de l'allégation. Elle a pour but de mener toute action en faveur d'une publicité loyale, véridique et saine, dans l'intérêt des consommateurs, du public et des professionnels de la publicité.

Cet organisme privé a d'ailleurs publié des recommandations concernant les allégations de santé, qui selon elle, doivent répondre à plusieurs critères :

- Clarté : la publicité doit pouvoir être distinguée comme telle, quels qu'en soient la forme ou le support ; le statut du produit (CA) doit être clairement identifiable par le consommateur ; la publicité ne doit pas présenter le produit comme relevant du domaine médical, notamment en lui attribuant des propriétés de prévention, traitement et guérison d'une maladie humaine.
- Vérité : la publicité doit proscrire toute les allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur le consommateur sur les propriétés d'un produit ; le message doit être élaboré en tenant compte de la capacité de compréhension de l'allégation santé par le public auquel elle s'adresse.
- Objectivité : la publicité ne doit pas présenter de manière excessive ou trompeuse l'action du produit sur le corps humain ; elle doit proscrire toutes les déclarations ou les présentations visuelles alarmistes ou susceptibles de générer des craintes irrationnelles ou infondées ; pour qu'un bénéfice santé soit revendiqué, il faut que l'effet allégué soit significatif. L'effet mesuré dans des conditions normales d'utilisation doit être suffisamment important pour justifier l'allégation ; la publicité ne doit pas laisser croire que le produit au sujet duquel est formulée l'allégation permet, seul, d'obtenir un résultat quand ce dernier est également lié à l'action conjointe d'autres produits ou au respect d'un certain nombre de principes d'hygiène ou de règles de vie.

- Loyauté : la publicité ne doit pas dénigrer d'autres produits en impliquant, notamment, que ceux-ci sont incapables de contribuer à une bonne santé ; la publicité ne doit comporter aucune mention tendant à faire croire que le produit possède des caractéristiques particulières alors que tous les produits similaires possèdent les mêmes caractéristiques ; la publicité ne doit pas encourager l'utilisation ou la consommation excessive d'un produit. [17]

Toute personne responsable de publicité mensongère encourt une peine pouvant aller jusqu'à deux ans d'emprisonnement.

I. Nutrivigilance

Bien que les CA commercialisées doivent être sans danger, il existe plusieurs risques à la consommation de CA. En effet, les études de qualité ne sont pas systématiquement menées, des effets toxiques peuvent survenir suite à une surconsommation de la part des consommateurs, et il peut arriver que les conditions et précautions d'emploi ne soient pas respectées.

Pour cela, en 2009, en Europe a été mis en place un système de veille sanitaire appelé le dispositif de nutrивigilance. Il a pour but d'améliorer la sécurité du consommateur en identifiant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de CA notamment.

Ce contrôle est effectué par la DGCCRF qui mène les actions suivantes :

- Vérifier que les produits commercialisés font l'objet de la déclaration préalable de mise sur le marché obligatoire ;
- Contrôler la conformité de l'étiquetage des produits au regard des dispositions de la réglementation spécifique (décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux CA) et des dispositions des articles R.112-7 et suivants du Code de la consommation ;
- Contrôler la légalité d'emploi des nutriments et plantes dans la composition des produits ;
- Examiner les allégations nutritionnelles et de santé relevant des dispositions du règlement (CE) N 1924/2006, employées dans la présentation des produits ;
- Contrôler le respect des dispositions relatives à la vente sur internet ;

Suite à l'identification d'effets indésirables par les consommateurs, la DGCCRF met en place des recommandations, mais aussi des mesures correctives ou préventives.

II. Généralités sur la pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) se définit par l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Il ne faut pas confondre avec la pharmacodynamie. Ces deux notions peuvent se différencier de la manière suivante :

- **Pharmacocinétique** étudie l'influence de l'organisme sur le médicament.
- **Pharmacodynamie** étudie l'influence du médicament sur l'organisme.

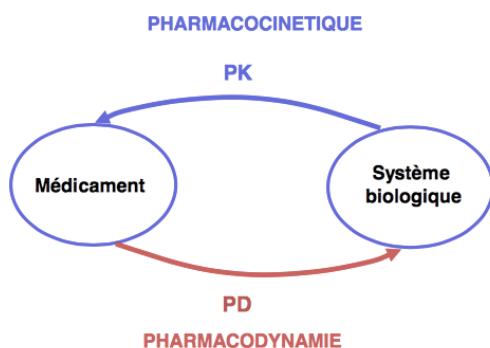


Figure 7 : Différence entre PK et PD

La PK permet de déterminer les paramètres qui caractérisent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) d'une substance. Le schéma ci-dessous présente clairement le trajet d'un médicament administré par voie orale (V.O) ou intraveineuse (I.V) jusqu'à son site d'action [18]:

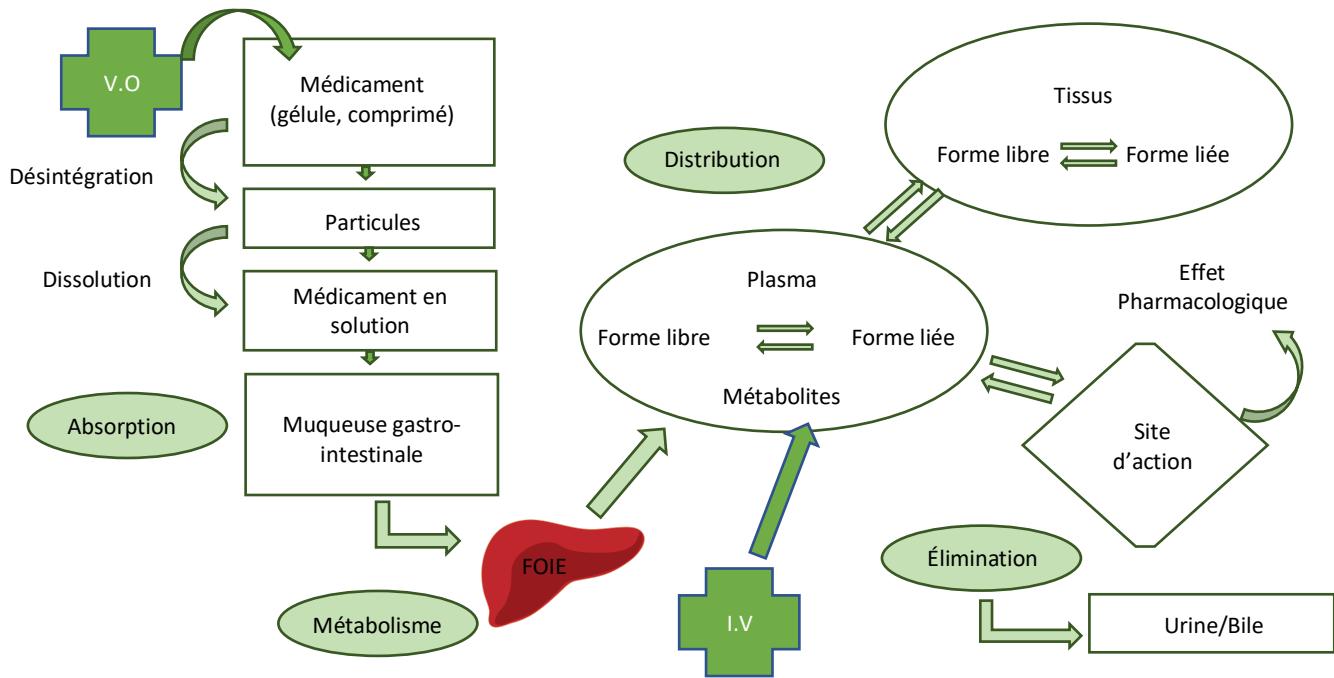


Figure 8 : Les grandes étapes pharmacocinétiques d'un médicament administré par V.O

A. Absorption

L'absorption se définit par le passage du médicament de son site d'administration jusqu'au plasma.

Le site d'administration est variable et influence beaucoup l'absorption :

- Voie orale
- Voie sublinguale
- Voie rectale
- Les applications sur d'autres surfaces épithéliales (peau, cornée, muqueuse nasale, etc.)
- Inhalation
- Injection (intraveineuse, sous cutanée, IM)

Pour pouvoir passer dans la circulation systémique depuis la lumière intestinale, le médicament doit traverser l'épithélium digestif. Il existe différents modes de transport tels que les transports actifs c'est-à-dire qui nécessitent de l'énergie, et des transports passifs ne nécessitant pas d'énergie.

Ce tableau présente les principales caractéristiques des transports actif et passif.

Caractéristiques du transport actif :	Caractéristiques du transport passif :
Consomme de l'énergie	Ne consomme pas d'énergie
Agit contre un gradient de concentration	Est favorable aux substances lipophiles
Est saturable	N'est pas saturable
Est spécifique	N'est pas spécifique
Est inhibable	N'est pas inhibable
Concerne certains médicaments (Levodopa, 5-FU)	Concerne les médicaments solubilisés non chargés

Tableau 2 : Caractéristiques des transports actifs et passifs à travers une membrane

Plusieurs facteurs peuvent également influencer le passage des médicaments à travers la membrane épithéliale, tels que les facteurs liés au médicament, ou encore ceux liés à l'individu.

Facteurs liés au médicament :

- Le pKa de la molécule
- L'hydrosolubilité et la liposolubilité
- Le gradient de concentration
- La taille des particules
- La forme galénique

Facteurs liés à l'individu :

- Modification du pH gastrique, de la motilité intestinale, du temps de vidange gastrique ou encore du débit sanguin hépatique à cause de pathologies, médicaments, ou encore lors du repas.

L'absorption peut se mesurer grâce à la biodisponibilité (BD), notée F. Il s'agit de la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle celle-ci est atteinte.

Elle est calculée en fonction d'une voie d'administration de référence qui est la V.I pour laquelle la BD est égale à 100%. Ci-dessous sont présentés les différents profils de BD selon le site d'administration [19] :

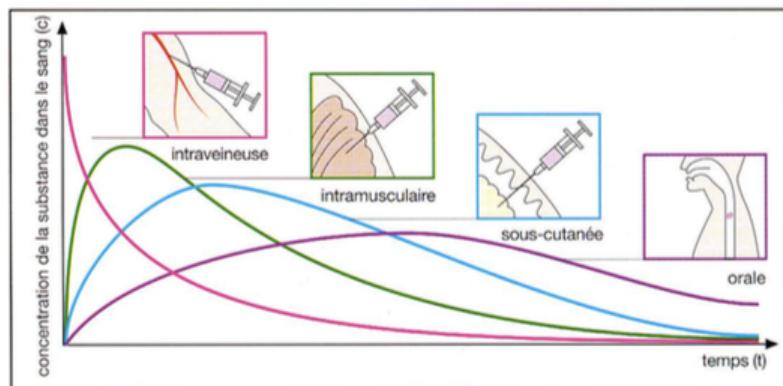


Figure 9 : Profils de BD en fonction du site d'administration

Le calcul de la BD est le suivant :

$$F = \frac{\text{AUC voie testée}}{\text{AUC voie référence}} \times \frac{\text{Dose voie référence}}{\text{Dose voie testée}}$$

Avec AUC = Aire sous la courbe

La BD est appréciée par la constante d'absorption K_a , ou la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre cette concentration (T_{max}). De plus, elle dépend de la quantité absorbée par l'épithélium intestinal, la dégradation dans la lumière intestinale, ainsi que l'effet de premier passage (EPP). En effet, les médicaments ayant une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont une faible BD par voie orale due à cet EPP.

L'EPP correspond au métabolisme que le médicament subit avant d'atteindre la circulation générale. Il existe différents EPP : hépatique, gastrique, intestinal, et pulmonaire. Il se caractérise par des réactions enzymatiques : réaction de phase I (réaction d'oxydation par les cytochromes P450) et réaction de phase II (réaction de conjugaison glucurono, sulfo, glutathion, N-acétyltransférase). L'EPP hépatique peut être évité par administration I.V, mais aussi par la

voie rectale (seulement 1/3 du sang circulant dans les veines rectales passant par le foie avant la circulation générale), sublinguale, transdermique et inhalée par voie nasale.

Il peut être influencé par plusieurs facteurs. En effet, l'EPP intestinal dépend du temps de séjour dans le tractus digestif qui varie avec l'alimentation, les médicaments et certaines pathologies. L'EPP hépatique, quant à lui, dépend de l'alimentation, de l'âge, des maladies hépatiques et inflammatoires, de l'action concomitante de certains médicaments (avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques notamment), mais aussi du polymorphisme génétique avec la variabilité inter-individuelle. [18]

B. Distribution

La distribution est la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme. Elle dépend fortement de la fixation protéique plasmatique, de la capacité à franchir les parois cellulaires et vasculaires, du débit sanguin tissulaire et de l'équilibre tissulaire des formes libre-liée.

Dans le sang, le médicament se répartit entre les éléments figurés du sang, les protéines plasmatiques et la fraction libre qui est la fraction active. Quand la fraction libre de médicament rencontre une protéine libre, il se forme un complexe médicament/protéine. Ci-dessous un schéma illustrant le phénomène [19] :

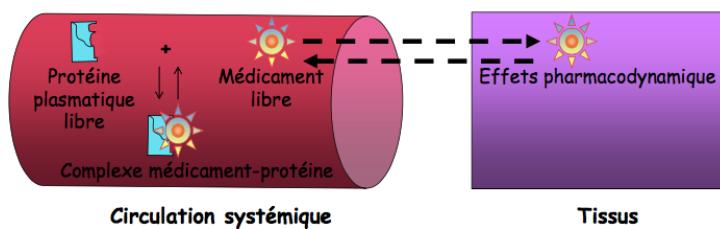


Figure 10 : Distribution tissulaire grâce à la fraction libre de médicament

Les protéines impliquées dans la fixation des médicaments et permettant la distribution dans les tissus peuvent être l'albumine, l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG), les lipoprotéines, les gamma-globulines, etc. Dans la plupart des cas, les acides faibles se lient à l'albumine avec une forte affinité sur quelques sites de fixation. Il y a donc une possibilité de saturation et d'interaction. Pour les bases faibles et substances non ionisables, elles se lient en général à l'albumine et à l'AAG avec une faible affinité mais sur de nombreux sites de fixation. Il n'a donc pas de saturation ni d'interactions possibles. Cependant, la fixation des protéines peut être modifiée et ce pour différentes raisons exposées ci-dessous :

- Modification des protéines plasmatiques :
 - Diminution de la concentration d'albumine (Grossesse, Dénutrition, Grands brûlés, Cirrhose)
 - Diminution de l'AAG (Grossesse, Contraceptifs oraux, Age (nouveau-né), Cirrhose)
 - Augmentation de la concentration en AAG (États inflammatoires, Affections rhumatologiques, États infectieux sévères)
- Compétition avec les substances endogènes (bilirubine, polypeptides)
- Interactions médicamenteuses : déplacement d'un site de fixation d'un médicament par un autre.

La distribution proprement dite va permettre de faire passer le médicament du sang vers le tissu interstitiel par l'endothélium. Comme pour l'absorption, il peut y avoir des diffusions passives et des transports actifs. Cette distribution tissulaire dépend des propriétés physicochimiques des molécules et du débit sanguin :

- *Propriétés physicochimiques des molécules* : la distribution sera plus élevée pour les formes non ionisées, liposolubles, et de petites tailles.
- *Débit sanguin qui irrigue l'organe* : élevé pour le foie et le rein, il y aura donc un équilibre et une élimination plus rapide ; et faible pour les tissus adipeux, les os et la peau, il y aura donc un stockage, avec un risque de concentrations toxiques s'il s'agit d'un traitement de longue durée.

Le volume de distribution (Vd) se mesure à partir des concentrations plasmatiques : il s'agit d'un volume fictif dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma :

$$Vd = \frac{Q}{C}$$

Avec Q, la quantité de médicament dans l'organisme et C la concentration plasmatique.

Si ce volume est élevé alors cela signifie que le médicament a une forte affinité pour les protéines tissulaires.

Comme tout paramètre, ce volume peut être modifié par plusieurs facteurs :

- Facteurs modifiant la fixation aux protéines plasmatiques
- Volumes liquidiens de l'organisme variant en fonction de l'âge, et de l'état d'hydratation.
- Rapport masse maigre/tissus adipeux variant en fonction de l'âge et du poids.
- Hémodynamique : état de choc, insuffisance cardiaque chronique

C. Métabolisme

Il s'agit d'une transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. La biotransformation est principalement hépatique. Le foie a un flux sanguin très important et possède de nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, comme par exemple le cytochrome P450.

Comme évoqué précédemment, il existe deux types de réaction de métabolisme :

- Phase I : Oxydation (CYP), réduction, hydrolyse
- Phase II : Glucuro, sulfoconjugaison (*interviennent souvent après phase I*)

Pour les substrats, l'affinité des cytochromes peut varier. De plus, certains substrats modifient l'activité enzymatique en étant inducteurs (diminution de l'efficacité) ou inhibiteurs (augmentation du risque de surdosage).

D. Élimination

On peut avoir une élimination sous forme intacte ou sous forme de métabolites au niveau rénal et hépatique (rénal le plus souvent).

- *Élimination hépatique* : le métabolisme hépatique va donner un dérivé conjugué qui sera par la suite éliminé dans la bile. Parfois, il peut arriver qu'au niveau du duodénum les métabolites conjugués soient hydrolysés et redonnent la molécule initiale. Celle-ci est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale. On parle d'effet rebond.
- *Élimination rénale* : c'est-à-dire dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation [19].

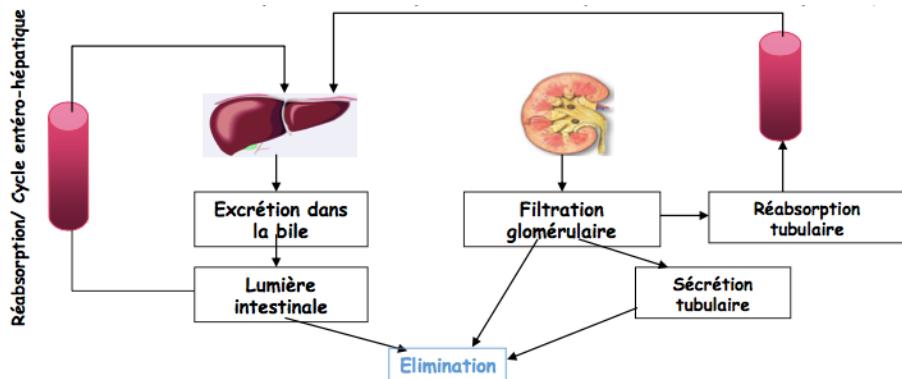


Figure 11 : Synthèse des deux types d'éliminations

Afin de mesurer la quantité de produit éliminé, la clairance (CL) peut être calculée. Il s'agit du volume de plasma totalement débarrassé du médicament (métabolisme + excrétion) par unité de temps. Il existe trois formules pour calculer cette clairance :

$$CL_{\text{totale}} = CL_{\text{hépatique}} + CL_{\text{rénale}}$$

$$CL = \frac{\text{DOSE IV}}{\text{AUC IV}}$$

$$CL = F \times \frac{\text{DOSE orale}}{\text{AUC orale}}$$

La clairance hépatique peut se calculer de la manière suivante :

$$CL_{\text{hépatique}} = CL_{\text{mét}} + CL_{\text{bile}}$$

- ⇒ **CL_{mét}** dépend de la CL intrinsèque (CL_{int}) et de la fraction libre. CL_{int} correspond à la capacité des systèmes enzymatiques du foie à métaboliser le médicament.
- ⇒ **CL_{bile}** correspond à la capacité du système biliaire à éliminer le médicament pour les grosses molécules, et transporteurs.

Les facteurs pouvant influencer la clairance hépatique sont :

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments.
- Modification de la clairance intrinsèque : Induction et Inhibition enzymatique, Polymorphismes génétiques, Age.
- Modification de la fraction libre
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extra-hépatique

Lors de la clairance rénale les médicaments peuvent être filtrés, secrétés, ou réabsorbés. Elle se calcule de la manière suivante :

$$CL_{\text{rénale}} = CL_{\text{filtration}} + CL_{\text{sécrétion}} - CL_{\text{réabsorption}}$$

Les facteurs influençant la clairance rénale sont les suivants :

- Modification du débit de filtration glomérulaire : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- Modification de la sécrétion tubulaire : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge, interaction médicamenteuse
- Modification de la réabsorption tubulaire : liposolubilité, pH, débit de la fraction filtrée, âge.
- Modification de la fraction libre

III. Système de Classification Biopharmaceutique

Les médicaments administrés par voie orale sont majoritaires par rapport aux autres voies d'administration. Cependant, un problème essentiel se pose lorsque les substances médicamenteuses sont peu biodisponibles. A l'heure actuelle, on compte plus de 50% des médicaments nouvellement commercialisés ayant une faible solubilité.

Un outil réglementaire a été proposé par G. Amidon en 1995. Il s'agit de la BCS (Biopharmaceutical Classification System) qui est une approche scientifique différenciant les médicaments en fonction de leur solubilité aqueuse, perméabilité intestinale des substances médicamenteuses, ainsi que leur dissolution.

On distingue 4 classes différentes :

- Classe I : haute solubilité, haute perméabilité
- Classe II : faible solubilité, haute perméabilité
- Classe III : haute solubilité, faible perméabilité
- Classe IV : faible solubilité, faible perméabilité

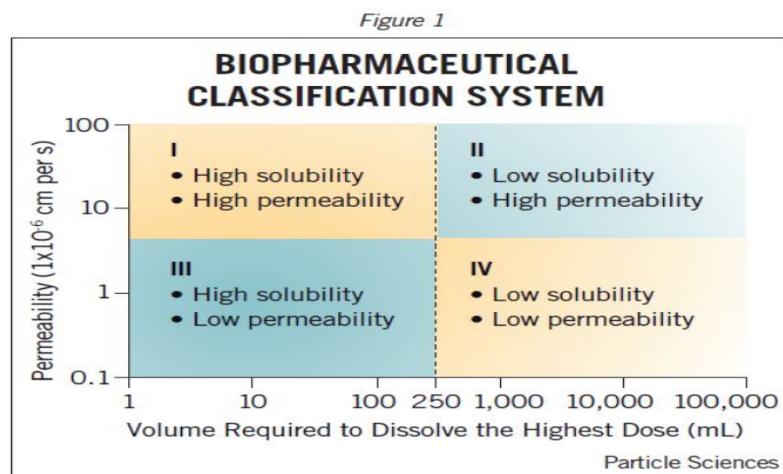


Figure 12 : Biopharmaceutical Classification System

La BCS n'est applicable qu'aux médicaments à libération immédiate, solides et administrés par voie orale [20]. Elle permet de faciliter le développement ainsi que la formulation des médicaments, comme par exemple les génériques. En effet, lors du développement d'un générique, des études de bioéquivalence sont nécessaires. Une étude de bioéquivalence, comme

son nom l'indique, permet de démontrer une équivalence thérapeutique entre le principe actif et le générique. La classification BCS peut permettre l'exemption de ces études, et ce grâce aux études de dissolution in vitro. En revanche, ceci n'est réalisable uniquement pour les médicaments dont les substances actives appartiennent à la classe I ou III de la BCS et sous certaines conditions scientifiquement démontrées. Cette exemption d'études de bioéquivalence s'appelle « biowaiver ». Cela permet donc un gain de temps et d'argent lors du développement du générique, ce qui est non négligeable.

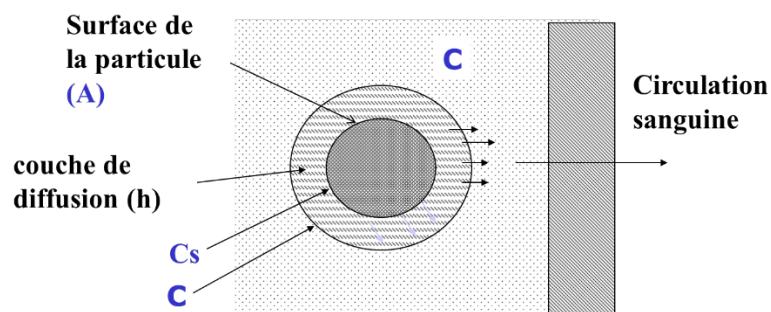
Au cours de la formulation d'un médicament avec un principe actif appartenant à la classe II de la BCS, il est nécessaire d'utiliser des techniques qui permettent d'améliorer la solubilité de ce principe actif. Sa formulation pourra alors le faire considérer comme une BCS de classe I.

Différentes approches permettant d'accroître la solubilité des substances actives BCS II peuvent être développées. Elles sont à mettre en relation avec l'équation de Noyes-Whitney qui présente les différents facteurs physicochimiques influençant la vitesse de dissolution d'une substance active.

$$\frac{dC}{dt} = A \times D \times \frac{(Cs - Cb)}{h}$$

Le taux de dissolution (dC/dt) dépend de plusieurs facteurs :

- De la surface d'échange de la particule avec le milieu, **A**
- Du coefficient de diffusion, **D**
- De la concentration à saturation, **Cs**
- De la concentration dans le milieu **Cb**,
- De l'épaisseur de la couche de diffusion, **h**



Sachant que l'épaisseur varie faiblement, et que le coefficient de diffusion est constant pour un produit donné, l'augmentation de solubilité sera possible grâce à l'amélioration de la surface d'échange et/ou de la concentration dans la couche de diffusion.

Afin de mieux estimer la capacité de développement d'une nouvelle substance active, en 2010, Butler et Dressman, ont fait évoluer la BCS vers le Developability Classification System (DCS). La DCS est un outil de formulation qui insiste sur la « développabilité » des médicaments. La DCS est plus utile que la BCS pour prédire les facteurs essentiels aux performances *in vivo*. En effet, ce système « révisé » fait bien la différence entre solubilité et vitesse de dissolution.

Le schéma de la DCS se base sur celui de la BCS, avec quelques modifications supplémentaires : Pour déterminer la solubilité, le milieu n'est plus un tampon mais une simulation de fluide intestinal; Le volume de fluide est augmenté de 250 à 500 mL pour être plus représentatif de l'*in vivo*; La classe II est subdivisée en IIa et IIb.

L'absorption des substances IIa est limitée par leur vitesse de dissolution plutôt que par leur solubilité. L'absorption complète de ces substances actives peut donc être obtenue par une formulation standard. En revanche, l'absorption des substances IIb est limitée par leur solubilité et nécessite donc des formulations plus complexes.

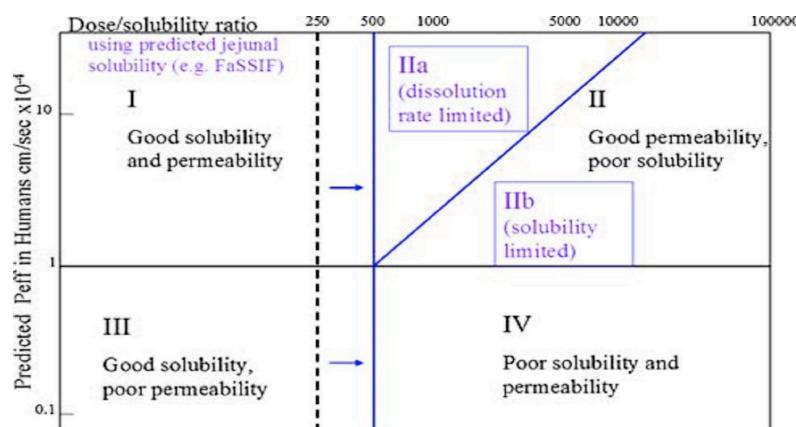


Figure 13 : Developability Classification System

En 2005, Wu et Benet ont ajouté un autre facteur clé qui est l'EPP hépato-gastrointestinal. Le système de classification est alors appelé Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System (BDDCS). Cela permet alors d'augmenter les prédictions des effets de la formulation, nourriture, maladies, etc. qui altèrent l'absorption par voie orale des molécules [20].

A. Solubilité

Le degré de solubilité se détermine en fonction de la solubilité de la dose la plus élevée prévue pour l'administration dans 250 mL du milieu aqueux, dans une gamme de pH allant de 1,2 à 6,8 à $37\pm1^\circ\text{C}$.

Des expériences de solubilité à l'équilibre peuvent être réalisées, en utilisant une technique de flacon à agitation ou une autre méthode, si cela est justifié. Dans le cas où le principe actif est ionisable, Un nombre suffisant de valeurs de pH doit être évalué pour définir exactement le profil de solubilité : trois mesures à trois pH différents sont recommandées. Les solutions tampons standard décrites dans la pharmacopée sont considérées comme appropriées dans les études de solubilité.

La solubilité la plus faible mesurée dans la plage de pH de 1,2 à 6,8 sera utilisée pour classer la substance médicamenteuse.

En outre, il convient de démontrer une stabilité adéquate de la substance médicamenteuse dans le milieu de solubilisation. Dans les cas où la substance médicamenteuse présente un pourcentage de dégradation supérieur à 10%, alors la stabilité n'est pas bonne et la solubilité ne peut pas être déterminée de manière adéquate et la substance médicamenteuse ne peut donc pas être classée [21].

B. Perméabilité

Un composé est considéré comme fortement perméable quand l'ampleur de l'absorption chez l'homme est égale à 85% ou plus d'une dose administrée. On peut également conclure à une perméabilité élevée si plus de 85% de la dose administrée est récupérée dans l'urine sous forme inchangée (médicament-mère), ou sous forme de la somme du médicament mère, des métabolites oxydés de phase 1 et conjugués de phase 2.

La mesure de la perméabilité peut s'effectuer sur les humains avec une mesure du taux de transfert de masse à travers la membrane intestinale humaine, mais également sur des modèles non humains avec par exemple les méthodes de culture de cellules épithéliales *in vitro*.

Des données supplémentaires pour documenter la stabilité du médicament dans le tractus gastro-intestinal doivent être fournies à moins que 85% ou plus de la dose soit récupérée sous

forme de médicament inchangé dans l'urine. Une dégradation supérieure à 10% ne permet pas de classer la substance comme hautement perméable.

Pour résumer, un produit pharmaceutique est éligible pour une dérogation biologique basée sur la BCS à condition que la ou les substances médicamenteuses répondent aux critères de solubilité et de perméabilité citées plus haut, que le produit pharmaceutique soit une forme de dosage orale à libération immédiate avec une action systémique, et que le produit pharmaceutique soit de la même forme de dosage et du même dosage que le produit de référence.

Pour qu'un produit pharmaceutique puisse bénéficier d'une dérogation biologique basée sur le BCS, les critères relatifs à la composition et à la performance de dissolution in vitro du produit pharmaceutique doivent être validés.

Idéalement, la composition du produit testé devrait imiter celle du produit de référence. Toutefois, lorsqu'il existe des différences entre les excipients, il faut évaluer à quel point ils peuvent affecter l'absorption in vivo. Les excipients qui peuvent affecter l'absorption comprennent les sucres-alcools, par exemple le mannitol, le sorbitol, et les agents de surface, par exemple le laurylsulfate de sodium. Le risque qu'un excipient donné affecte l'absorption d'une substance médicamenteuse doit être évalué mécaniquement en considérant la quantité d'excipient utilisée, le mécanisme par lequel l'excipient peut affecter l'absorption mais également les propriétés d'absorption (taux, étendue et mécanisme d'absorption) de la substance médicamenteuse.

Lors de l'application de l'approche BCS, des essais comparatifs de dissolution in vitro doivent être réalisés en utilisant un lot représentatif du procédé de fabrication commerciale proposé pour le produit d'essai par rapport au produit de référence. Le produit d'essai doit provenir d'un lot d'au moins 1/10^e de l'échelle de production ou 100 000 unités, selon la plus grande des deux valeurs, sauf justification contraire [21].

Afin de mener à bien les études de dissolution il est nécessaire de respecter les conditions suivantes :

- Appareil utilisé : pale ou panier
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml ou moins
- Température du milieu de dissolution : 37±1°C.
- Agitation :

- Appareil à pales - 50 tr/min.
 - Appareil à panier - 100 tr/min.
- Trois tampons à utiliser : pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8 tout en respectant les conditions SINK, c'est-à-dire que le milieu doit avoir un volume trois fois plus important que celui pour obtenir une solution saturée de la substance
 - Les solvants organiques ne sont pas acceptables et aucun agent tensioactif ne doit être ajouté.
 - Les échantillons doivent être filtrés pendant le prélèvement.

IV. Présentation des molécules étudiées

Les trois molécules qui seront étudiées dans ce travail seront l'astaxanthine (AST), le coenzyme Q10 (CoQ10), et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ce sont des molécules faiblement solubles qui appartiennent donc à la classe II du BCS. Ainsi, après présentation de ces actifs, l'objectif sera d'exposer les solutions possibles permettant d'améliorer leur solubilité, et ainsi une administration par voie orale plus aisée.

A. Astaxanthine

1. Généralités

L'AST est un pigment naturel de couleur rouge-orange et liposoluble. C'est une molécule oxygénée ($C_{40}H_{52}O_4$) ce qui lui permet de se positionner dans la sous-espèce xanthophylle de la famille des caroténoïdes (*au même titre que la β -cryptoxanthine, la canthaxanthine, la lutéine ou encore la zéaxanthine*) [22], [23].

C'est grâce aux études de pigmentation en aquaculture de Kuhn et al. datant de 1938 que l'AST a été découverte. Et c'est en 1991, lorsque des activités biologiques, antioxydantes et autres ont été révélées, que l'AST est rentrée dans la catégorie des compléments alimentaires. On retrouve l'AST dans différents micro-organismes et animaux marins tels que les algues, levures, crustacés, poissons (*comme le saumon, la daurade ou la truite*) et certains oiseaux. On la retrouve aussi dans les plantes, champignons, mais aussi dans la bactérie marine *Agrobacterium aurantiacum* [24]. Quand elle est commercialisée, elle est généralement issue de la levure *Phaffia*, de l'algue *Haematococcus pluvialis* mais aussi de synthèse chimique [25].

L'AST est initialement utilisée en aquaculture afin d'apporter la pigmentation idéale aux tissus des saumons d'élevage, qui n'ont pas accès aux sources naturelles de caroténoïdes, afin d'obtenir la couleur rouge-orange caractéristique de la chair. La Food and Drug Administration des États-Unis (USFDA) ainsi que la Commission Européenne (CE) ont approuvé l'usage de l'AST comme colorant alimentaire [25]. En plus de son effet sur la pigmentation, l'une des propriétés majeures de l'AST est l'action antioxydante, qui dépasserait celle du β -carotène et α -tocophérol [26]. Consommer de l'AST permettrait la prévention voire la réduction du risque de divers troubles [27], [28]. Plusieurs études ont été publiées relatives aux effets de l'AST sur l'homme [29], [30]

Le marché mondial des caroténoïdes était évalué à 1,24 milliard de dollars en 2016 et devrait atteindre 1,53 milliard de dollars d'ici 2021 [27]. Pour cette période de prévision, le marché des caroténoïdes est dominé par l'AST suivie de la β carotène et de la lutéine.

2. Structure chimique

La formule moléculaire de l'AST est C₄₀H₅₂O₄. Sa masse molaire est de 596,84 g/mol.

De manière générale, comme montré ci-dessous, les caroténoïdes ont une structure dérivée du lycopène. Pour la majorité, il s'agit d'hydrocarbures avec une quarantaine d'atomes de carbones. On distingue deux groupes : les carotènes composés de carbone et d'hydrogène, et les xanthophylles qui sont des dérivés oxygénés dont l'astaxanthine fait partie. Chez les xanthophylles, l'oxygène peut être présent sous forme de groupes OH (comme dans la zéaxanthine), sous forme de groupes *oxi* (comme dans la canthaxanthine), ou dans une combinaison des deux (comme dans l'AST) [31].

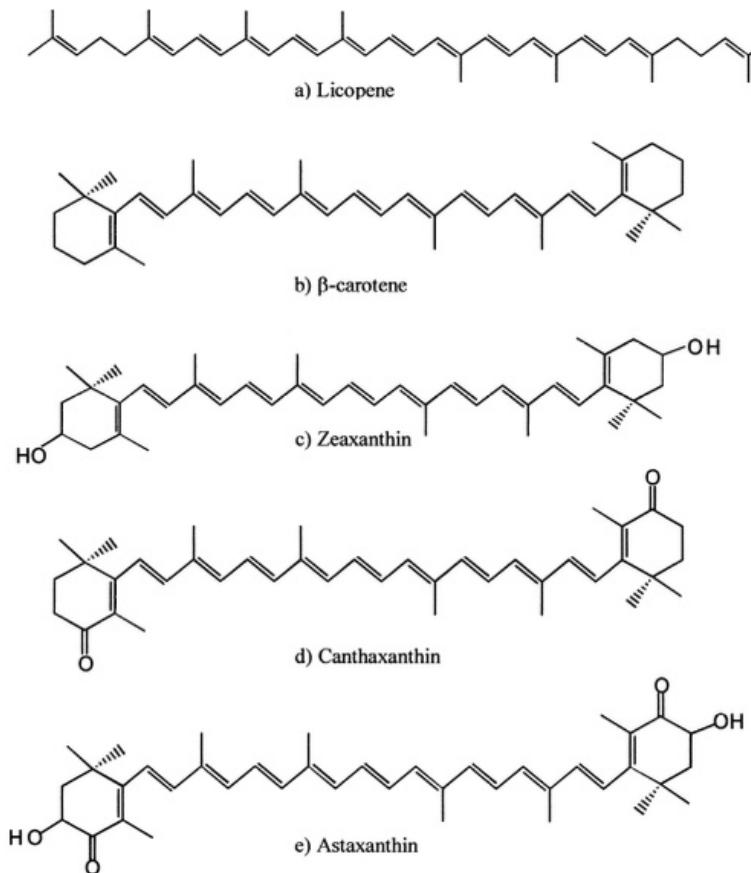


Figure 14 : Structures chimiques du lycopène et des caroténoides

Ces caroténoïdes contiennent une structure étendue avec une région polaire à chaque extrémité des anneaux ioniques et une zone non polaire au milieu, qui est constituée d'une série de doubles liaisons carbone-carbone dites "conjuguées". Elles ont donc des propriétés à la fois lipophiles et hydrophiles.

Chaque double liaison peut exister dans deux configurations, en tant qu'isomères géométriques cis ou trans. La plupart des caroténoïdes que l'on trouve dans la nature sont principalement tous des isomères trans [32]. En plus de cela, et sachant que chaque molécule a deux centres chiraux en C-3 et C-3', l'AST peut présenter trois isomères configurationnels : deux énantiomères (3R, 3' R et 3S, 3' S) et une forme méso (3R, 3'S). Par exemple, *Haematococcus* biosynthétise l'isomère (3S, 3'S) tandis que la levure *Xanthophyllomyces dendrorhous* produit l'isomère (3R, 3'R) [29]. Parmi tous ces isomères, le 3S, 3'S est le plus abondant dans la nature [31].

3. Extraction des caroténoïdes

L'extraction peut être réalisée à l'aide de plusieurs méthodes telles que le broyage, l'extraction assistée par ultrasons, l'extraction assistée par micro-ondes, congélation-décongélation, extraction par fluide supercritique, extraction assistée par des enzymes et extraction par solvant. Les extractions des caroténoïdes par les solvants organiques (*comme l'acétone par exemple*) à une température plus élevée sont les plus courantes et sont normalisées pour répondre aux spécifications commerciales. L'extraction au CO₂ supercritique est également de plus en plus répandue. Beaucoup de paramètres sont à prendre en compte pour choisir la technologie d'extraction à employer. La qualité et la sécurité des produits obtenus sont contrôlées avant utilisation.

Une autre option consiste à éviter l'extraction des caroténoïdes et d'utiliser la totalité de la biomasse à la place. En plus des caroténoïdes, les cellules de microalgues peuvent contenir d'autres composés bénéfiques (*oméga 3, acides aminés, glucides nutritifs, etc.*). Cela permet d'avoir des avantages nutritionnels supplémentaires, même si l'effet des caroténoïdes serait dilué par cette biomasse supplémentaire.

4. Biodisponibilité

Le corps humain est incapable de synthétiser l'AST. C'est pour cela que son absorption ainsi que celle d'autres caroténoïdes est influencée par leurs propriétés chimiques et par plusieurs

paramètres alimentaires et non alimentaires [33]. L'absorption de l'AST est affectée par l'alimentation et le tabagisme, et, en particulier, la consommation concomitante d'aliments qui semble augmenter son absorption et le tabagisme qui semble réduire sa demi-vie [34].

La biodisponibilité des caroténoïdes est faible. Une des raisons est la dissolution limitée dans les fluides gastro-intestinaux en raison de la lipophilie de ces caroténoïdes. Un régime riche en cholestérol peut augmenter l'absorption des caroténoïdes, alors que pour un régime pauvre en graisses c'est l'inverse. Les caroténoïdes sont absorbés dans l'organisme comme des lipides et vont être transportés par le système lymphatique jusqu'au foie. L'AST se mélange à l'acide biliaire après ingestion et forme des micelles dans l'intestin. Ces micelles diffusent partiellement dans la membrane plasmique des entérocytes, et les caroténoïdes sont transportés dans la circulation par les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les composés lipophiles tels que l'AST sont généralement transformés métaboliquement avant d'être excrétés. En effet, des métabolites de l'AST ont été détectés dans divers tissus de rats [23].

5. Dosage et sécurité de l'AST

En 2014, le groupe scientifique de l'EFSA sur les additifs et produits ou substances utilisés en alimentation animale a préconisé une dose journalière admissible (DJA) de $0,034 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{jour}^{-1}$ d'AST ($2,38 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ chez un humain de 70 kg) sur la base de recherches précédemment menées sur des rats [35].

Pour plusieurs marques de compléments alimentaires d'AST, l'apport journalier recommandé est de $4 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ [36].

Il est recommandé d'administrer l'astaxanthine avec des oméga-3 (huile de lin, huile de poisson, noix, amandes, etc.).

- Une étude a rapporté qu'aucun effet indésirable n'a été constaté avec l'administration d'astaxanthine ($6 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$) chez des sujets humains adultes [37].
- La FDA a approuvé l'AST de *H. pluvialis* pour des doses de consommation humaine directe allant jusqu'à $12 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ et jusqu'à $24 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ pendant 30 jours au maximum [38].
- Aucun effet indésirable n'a été signalé en ce qui concerne la pression artérielle ou les paramètres biochimiques, y compris un panel métabolique et une numération globulaire, chez 19 participants en bonne santé qui ont pris un supplément de $6 \text{ mg} \cdot \text{jour}^{-1}$ d'AST pendant 8 semaines [39].

- La prise aiguë de 40 mg d'AST a également été signalée comme "bien tolérée" chez 32 participants en bonne santé, seuls trois événements légers sous forme de maux de tête ayant été signalés dans les 48 heures suivant la prise [40].
- Les concentrations supra thérapeutiques d'AST n'ont eu aucun effet indésirable sur la fonction plaquettaire, la coagulation et la fonction fibrinolytique [41].

6. Applications commerciales de l'astaxanthine

L'utilisation de l'AST comme complément nutritionnel s'est rapidement développée dans les industries alimentaires (humaines et animales), nutraceutiques, et pharmaceutiques.

Les applications commerciales de l'AST se font sous forme de gélules, boissons et poudres énergétiques, comprimés, crèmes, huile, etc. [25]

Bien que la production d'astaxanthine puisse provenir de diverses sources synthétiques et naturelles, la seule forme naturelle actuellement utilisée pour la consommation humaine directe en tant que produit commercial est l'isomère (3S, 3'S) [42]. L'AST synthétique est une molécule identique à celle produite dans les organismes vivants et elle consiste en un mélange 1:2:1 d'isomères (3S, 3S'), (3R, 3S'), et (3R, 3R) respectivement.

L'AST étant un actif très demandé dans les différentes industries, ces dernières ont été motivées à produire de l'AST naturel plutôt que synthétique.

Cependant, la quantité de caroténoïdes naturels produits et ensuite extraits des plantes, des animaux et des micro-organismes est très faible. Même les souches de microalgues les plus productives synthétisent moins de 10% de caroténoïdes. Les caroténoïdes peuvent être produits rapidement par synthèse en utilisant une main-d'œuvre et des produits chimiques peu coûteux, ce qui évite la présence d'un organisme vivant et les coûts de récolte et d'extraction qui en découlent. Bien que les caroténoïdes synthétiques soient plus rapides et moins chers à produire, ils sont moins efficaces en termes de propriétés favorables à la santé et sont donc moins précieux et moins désirables en tant que produit. Par exemple, le prix d'un caroténoïde dérivé d'une microalgue peut atteindre plus de 7 500 \$/kg, alors que son homologue synthétique peut coûter la moitié de ce montant [43].

Le β carotène synthétique est uniquement composé de l'isomère trans et ne possède pas les mêmes propriétés bénéfiques. De même, l'AST microalgale naturelle est estérifiée à plus de 95%. Cela signifie que les acides gras sont fixés à l'une ou aux deux extrémités de la molécule. En revanche, l'AST synthétique est entièrement sous forme libre, ou non estérifiée. Par rapport

à son équivalent synthétique, l'AST produite naturellement s'est avérée 50 fois plus forte pour l'extinction de l'oxygène singulet et 20 fois plus forte pour la neutralisation des radicaux libres. La Natural Algae Astaxanthin Association (NAXA), basée au Texas, est une association de fabricants d'AST naturelle dérivée de l'*Haematococcus pluvialis*. *Haematococcus pluvialis* est l'une des meilleures sources d'AST naturelle [44]. Il s'agit d'une microalgue verte, qui, en situation de stress (*carence en azote, salinité élevée, température élevée, etc.*), accumule sa teneur en AST [25].

Étant donné le coût élevé et la faible production des caroténoïdes naturels, les équivalents synthétiques doivent être produits pour satisfaire les demandes du marché. En conséquence, les caroténoïdes synthétiques sont omniprésents, avec un marché de 76 % en 2013 et sont plus largement acceptés dans les régions en développement telles que l'Asie-Pacifique, car les consommateurs trouvent pratique et abordable d'acheter de tels produits.

Néanmoins, les consommateurs préfèrent utiliser des produits naturels plutôt que des produits synthétiques en raison d'une prise de conscience croissante des problèmes de santé, de la sensibilisation et des effets néfastes des produits synthétiques, en particulier dans les régions d'Europe et d'Amérique du Nord.

7. Propriétés et activités de l'AST

Les radicaux libres, le stress oxydatif et le déséquilibre redox des cellules ont été identifiés comme les principaux responsables d'un large éventail de maladies humaines, notamment les maladies dégénératives. En tant qu'antioxydants, les caroténoïdes neutralisent les radicaux libres et préviennent ou ralentissent ainsi les maladies chroniques, les dommages cellulaires et le vieillissement. De nombreuses études soulignent les avantages de caroténoïde à la santé humaine. Avec le vieillissement de la population, les gens sont de plus en plus conscients des problèmes de santé et de l'importance de l'âge et des maladies liées au mode de vie [24].

a. Activité antioxydante :

Le stress oxydatif se définit par l'agression des cellules par des radicaux libres, ou espèces réactives de l'oxygène (ERO, SRO). Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme à partir d'oxygène au niveau de la mitochondrie. Les ERO sont des substances très réactives et très toxiques. Ce stress oxydant joue un rôle majeur dans le vieillissement de la peau. En effet les processus de vieillissement endogènes et exogènes incluent la génération

d'ERO [45]. Ces molécules oxydantes interagissent avec les protéines, lipides et ADN et conduisent au dommage de ce dernier, ainsi qu'à d'autres troubles tels qu'une réponse inflammatoire, une réduction de la production d'antioxydant, et la génération de métallo protéinases matricielles (MMP) qui dégradent le collagène et l'élastine dans la couche cutanée [46].

Ce type de molécules oxydatives peut être inhibé par des antioxydants endogènes et exogènes tels que les caroténoïdes. De par leur structure, les caroténoïdes exercent des activités antioxydantes en éteignant l'oxygène singulet et en éliminant les radicaux pour mettre fin aux réactions en chaîne. Les avantages biologiques des caroténoïdes peuvent être dus à leurs propriétés antioxydantes attribuées à leurs interactions physiques et chimiques avec les membranes cellulaires. La chaîne de polyéthylène de l'AST piége les radicaux dans la membrane cellulaire, tandis que l'anneau terminal de l'astaxanthine pourrait piéger les radicaux dans les parties externes et internes de la membrane cellulaire [25]. Les activités des enzymes antioxydantes ont été évaluées dans le sérum après que l'astaxanthine ait été ajoutée au régime alimentaire des lapins, montrant une activité accrue de la superoxyde dismutase et de la thiorédoxine réductase alors que la paraoxonase était inhibée chez les lapins induits par l'oxydation [47]. De plus, lors d'une étude chez des rats, il a pu être observé après un dosage oral d'AST, une augmentation significative des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase [48].

Pour agir comme un antioxydant *in vivo*, le caroténoïde doit être transféré au bon endroit dans les tissus et à une concentration appropriée qui est proportionnelle à l'agent oxydant et à la molécule à préserver. L'activité de l'AST dépend de l'âge, elle est plus importante chez les jeunes que chez les personnes âgées [24].

b. Propriétés anti-inflammatoires

L'inflammation est une séquence de réponses immunitaires complexes qui se produit en tant que mécanisme de défense de l'hôte ou réaction aux blessures corporelles afin d'initier le processus de réparation des tissus. Le stress oxydatif conduit à une inflammation chronique à l'origine de divers troubles chroniques (neurodégénérescence, cancer, lésions cutanées) [49].

L'AST est un puissant antioxydant qui stoppe l'apparition de l'inflammation dans les systèmes biologiques. L'AST bloque la voie de signalisation dépendante du NF-κB ; elle prévient également l'expression génétique des médiateurs inflammatoires en aval comme l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) [50]. Des études

in vivo ont également montré que l'AST a la capacité d'induire une réduction de l'inflammation des tissus et des organes [51].

c. Propriété immuno-modulatrice

Les cellules du système immunitaire sont très sensibles aux lésions induites par les radicaux libres. L'AST offre une protection contre les dommages causés par les radicaux libres et rétablit le mécanisme de défense du système immunitaire. Des études in vivo et in vitro sur des rats ont montré que l'AST affecte l'immunité ; Une amélioration de la production d'anticorps et une réduction de la réponse immunitaire humorale chez les animaux âgés ont été observées après une supplémentation alimentaire en AST. Diverses études in vitro ont montré que l'AST pouvait augmenter la production de cellules sécrétrices d'anticorps, d'anticorps de cellules auxiliaires T, d'immunoglobulines M (IgM), d'IgG et d'IgA en réponse à des stimuli dépendant du T. Dans une étude in vivo, Jyonouchi et al. ont suggéré que la supplémentation d'un régime avec de l'AST pourrait être bénéfique pour restaurer les réponses immunitaires [24].

d. Propriétés réparatrices de l'ADN

L'exposition de la peau aux rayons UV provoque des lésions de l'ADN. Les effets biologiquement nocifs associés à l'exposition aux rayons UV sont en grande partie le résultat d'erreurs dans la réparation de l'ADN, qui peuvent entraîner des mutations oncogènes. Les photoproducts de l'ADN générés par les lésions de l'ADN induites par les UV sont des structures d'ADN altérées qui activent une cascade de réponses, à commencer par l'arrêt du cycle cellulaire et l'activation des mécanismes de réparation de l'ADN [52]. La voie de réparation par excision de nucléotides (NER) est un mécanisme clé utilisé par les cellules de mammifères pour la réparation de l'ADN endommagé [53]. Bien qu'il n'existe pas d'études évaluant les effets de l'AST sur la voie NER, on rapporte que l'AST améliore la capacité de réparation de l'ADN des cellules exposées au rayonnement UV. Par exemple, l'AST inhibe les lésions de l'ADN induites par les UV et augmente l'expression des enzymes sensibles au stress oxydatif [54].

e. Propriétés anti-apoptotiques

L'apoptose excessive est associée aux maladies neurodégénératives, aux accidents ischémiques cérébraux, aux maladies cardiaques, à la septicémie et aux syndromes de dysfonctionnement

de multiples organes. Il existe différentes options thérapeutiques pour le contrôle de l'apoptose [55] L'AST pourrait modifier certaines des protéines apoptotiques clés et, par conséquent, prévenir les maladies qui y sont liées [56].

L'AST a empêché le développement de cellules cancéreuses du sein, de fibrosarcomes, de mélanomes, de fibroblastes embryonnaires, de cellules cancéreuses de la prostate et du foie et a induit chimiquement la mort de ces cellules ainsi que la prolifération de tumeurs mammaires chez les souris et les rats mâles/femelles. Palozza et al. ont démontré que l'extrait de *H. pluvialis*, qui était utilisé comme principale source d'AST, empêchait le développement de cellules cancéreuses du côlon humain en entravant la progression du cycle cellulaire, en améliorant l'apoptose et en supprimant l'expression de cytokines inflammatoires (par exemple NF- κ B, TNF-a et IL-1 β). L'AST pourrait supprimer le développement du cancer de la prostate en inhibant la fonction de la 5- α -réductase [57].

f. Propriétés anti-obésité

L'obésité est l'un des principaux problèmes de santé publique qui touche toutes les tranches d'âge dans le monde. Elle est à l'origine de nombreuses maladies graves, dont le diabète de type 2, l'hypertension, l'hyperlipidémie et les maladies cardiovasculaires, par le biais de divers mécanismes [58].

L'adjonction d'AST à l'alimentation en tant que complément limite la prise de poids, réduit le cholestérol plasmatique, diminue le triacylglycérol plasmatique et hépatique (TAG), augmente l'expression hépatique des gènes antioxydants endogènes, diminue la myéloperoxydase et les synthases d'oxyde nitrique (NOS). Elle peut également prévenir les perturbations métaboliques et les inflammations liées à l'obésité. Aoi et al. ont découvert que l'AST augmentait l'utilisation des lipides pendant l'exercice, ce qui se traduit par un métabolisme musculaire modifié, une fonction physique supérieure, une diminution de la masse graisseuse et une amélioration de l'action musculaire pendant l'exercice [24].

g. Propriété cardio-protectrice

L'AST a montré sa capacité à prévenir le développement et la progression de l'artériosclérose par l'inhibition de l'oxydation des LDL. L'AST a montré des caractéristiques anti-inflammatoires et une efficacité dans l'ischémie-reperfusion conditionnée et a diminué la thrombose après l'apparition de la thrombolyse. L'AST réduit également la pression artérielle.

L'impact de l'AST sur la pression artérielle a été signalé chez des rats Wistar Kyoto normotendus (NWKR), des rats spontanément hypertendus (SHR) et des rats spontanément hypertendus sujets aux accidents vasculaires cérébraux (SPSHR). L'AST a réduit la pression sanguine systolique (SBP) et l'hypertrophie ventriculaire gauche de manière significative dès la première semaine d'utilisation. On a rapporté que l'AST régule la fluidité du sang et les conditions oxydatives et améliore l'élastine vasculaire et l'épaisseur de la paroi artérielle en cas d'hypertension par l'atténuation du niveau plasmatique de NO₂ et de NO₃ [24].

h. Propriétés antidiabétiques

Dans une étude, l'AST a augmenté de manière significative les niveaux d'insuline sérique, a diminué les niveaux de glucose sanguin et a amélioré la tolérance au glucose. Cela montre ses effets bénéfiques sur la protection des cellules pancréatiques β contre la toxicité du glucose et la détérioration progressive des cellules [59].

i. Propriétés hépatoprotectrices

L'accumulation de lipides, la résistance à l'insuline, les ROS et les produits d'oxydation des lipides dans le foie interagissent et renforcent l'insuffisance hépatique. L'AST a réduit les niveaux basaux de l'activité hépatique de la xanthine oxydase et augmenté la xanthine déshydrogénase du foie. Le traitement par AST a réduit les niveaux de protéine carbonylé [60]. L'AST a réduit la production d'énergie dans les cellules hépatiques par la régulation à la baisse de l'autophagie et la stimulation du niveau d'apoptose. Ces résultats ont été confirmés simultanément dans des études *in vivo* et *in vitro* [61], [62].

j. Propriétés neuroprotectrices

L'AST est liposoluble, elle est donc capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les troubles neurologiques peuvent être à l'origine de handicap, comme les blessures aiguës et les maladies neurodégénératives chroniques. Une étude *in vivo* a été menée en 2017, afin d'étudier ses activités biologiques et notamment neurologiques. Les résultats ont montré des activités neuroprotectrices favorables à l'AST dans des modèles animaux de traumatismes médullaires [63]. Des niveaux élevés d'activité métabolique dans le cerveau rendent l'AST puissant face au stress oxydatif [25]. En effet, l'AST augmente les activités des enzymes

antioxydantes et réduit les marqueurs du stress oxydatif dans différentes régions du système nerveux central [64]. Elle a également réduit l'interleukine- 1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α et NOS [65].

B. Coenzyme Q10

1. Généralités

Le Coenzyme Q10 (CoQ10) aussi appelé ubiquinone ou ubidécarénone, est un composant naturel, liposoluble, synthétisé par les mammifères et les plantes. C'est une molécule essentielle que l'on retrouve à l'état naturel en petite quantité dans pratiquement toutes les cellules du corps humain et plus particulièrement dans les membranes cellulaires. Le CoQ10 a été isolé pour la première fois en 1955 par Festenstein et al. En 1957, Cran et al ont décrit son rôle principal dans la chaîne respiratoire, à savoir, le transport des électrons dans les membranes mitochondrielles lors de la respiration cellulaire aérobie [66]. Des quantités suffisantes de CoQ10 sont donc nécessaires à la respiration cellulaire et à la production d'ATP.

2. Structure chimique

C'est le professeur Folkers qui a défini la structure précise du CoQ10 : 2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-décaprénylbenzoquinone. Il est composé d'un noyau benzoquinone hydrophile relié à une longue chaîne isoprénoidé hydrophobe contenant 6 à 10 unités isoprènes en fonction des espèces. C'est grâce à la chaîne lipophile que le CoQ10 réussit à s'insérer dans toutes les bicouches lipidiques membranaires. Il peut se présenter sous trois états redox : totalement oxydé (ubiquinone CoQ), partiellement oxydé (radical ubisemiquinone CoQH), et totalement réduit (ubiquinol CoQH₂). Ce dernier est l'état prédominant dans l'organisme [66].

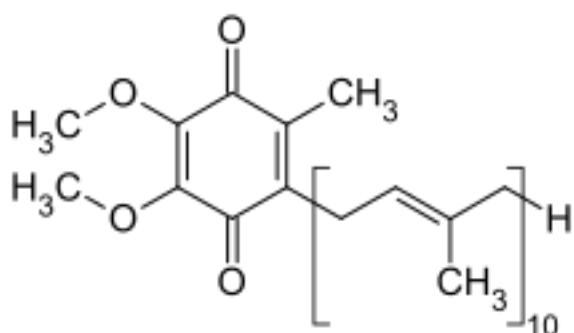


Figure 15 : Structure chimique du Coenzyme Q10

3. Synthèse

a. Appart exogène

Le CoQ10 est retrouvé dans de nombreux végétaux et animaux. Les viandes qui en contiennent beaucoup sont le cœur, le foie, et les reins. Il est également retrouvé dans les graines de soja, noix, amandes, huiles, fruits riches en huile, et légumes verts avec notamment les épinards. Enfin, des poissons contiennent cette molécule, comme par exemple les sardines.

b. Synthèse endogène

La synthèse du CoQ10 se déroule en deux étapes.

- Étape 1 : Voie du mévalonate : Synthétise le CoQ10 et le cholestérol dans le cytosol.
- Étape 2 : Synthèse de CoQ10 uniquement, qui a lieu dans la mitochondrie. Il existe d'autres synthèses de coenzyme qui ne se font pas dans la mitochondrie mais dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi.

Détails de la synthèse de CoQ10 : La chaîne isoprenoïde du CoQ10 est synthétisée par la transprényl transférase qui condense le FPP avec plusieurs molécules d'IPP, toutes en configuration *trans*. Vient ensuite une étape de condensation de cette chaîne isoprénioïde avec le 4-hydroxybenzoate grâce à la polyprényl-4-hydroxybenzoate transférase. Après cette condensation, le cycle benzoquinone est modifié par C-hydroxylations, décarboxylation, O-méthylation et C-méthylation jusqu'à l'obtention du CoQ10. [66]

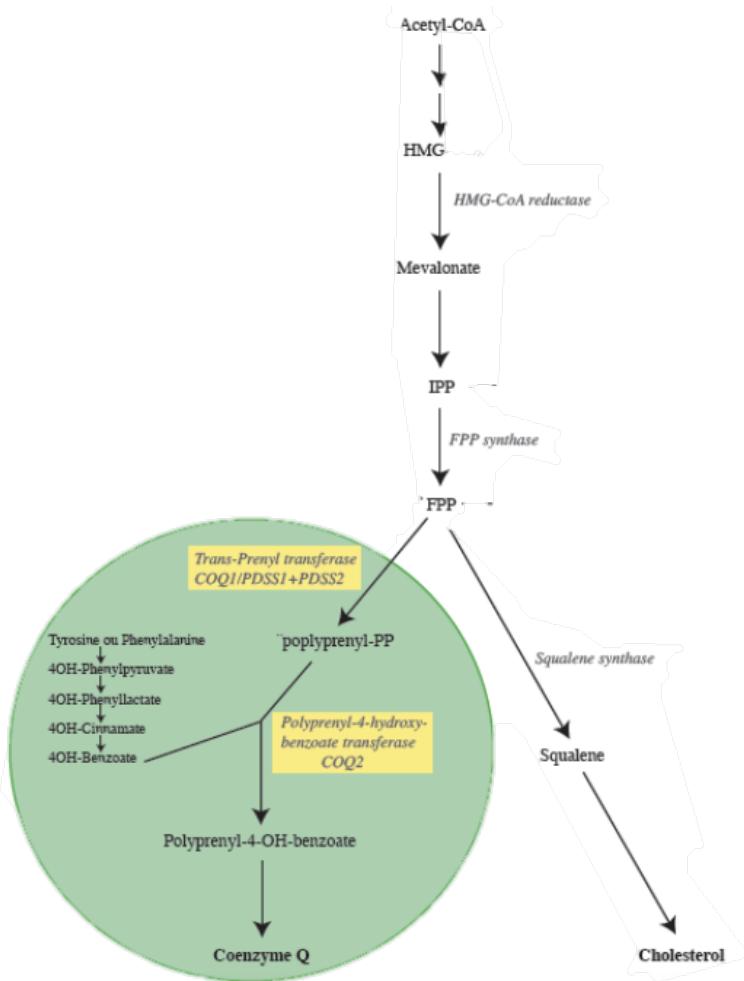


Figure 16 : Synthèse du CoQ10

c. Effets du CoQ10 exogène sur sa biosynthèse et son accumulation dans le corps

Il est intéressant d'étudier l'influence du CoQ10 exogène sur sa biosynthèse et son accumulation dans le corps humain. Plusieurs études ont été faites à ce sujet, et les résultats affirment que le CoQ10 exogène n'influence pas sa biosynthèse. Dans une étude de sécurité de 4 semaines sur le CoQ10 chez des sujets sains, le taux de CoQ10 dans le plasma, 8 mois après la fin de la supplémentation de 4 semaines avec 600 ou 900 mg/jour, était presque identique à celui du début de la prise de CoQ10 [67].

4. Pharmacocinétique

Le CoQ10 est généralement facile à prélever. De ce fait, ses concentrations plasmatiques sont souvent utilisées pour estimer sa quantité chez l'Homme. Il est mal absorbé dans le tube digestif (10% en moyenne), probablement à cause de son poids moléculaire trop important et de sa faible hydrophilie [68]. En effet, suite à une administration orale de 100mg de CoQ10, la concentration plasmatique maximale de $1\mu\text{g}/\text{mL}$ apparaît après 5 à 10 heures (6,5 en moyenne). Paradoxalement, plus la dose est importante, moins l'absorption sera importante, c'est pourquoi au-dessus de 100mg, il est préférable de répartir les prises dans la journée. En administrant 100mg trois fois par jour, il faut en moyenne quatre jours pour atteindre une concentration plasmatique stable de $5,4\mu\text{g}/\text{mL}$. Pris oralement, le CoQ10 est éliminé lentement avec une demi-vie plasmatique de 34 heures. Cette élimination se fait principalement par les voies biliaires, et lors d'une prise orale chronique, près de 60% de la dose est éliminée dans les selles [68]. Afin de minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux et d'améliorer l'absorption, il est recommandé de partager cette dose en deux à trois prises quotidiennes, tout comme il est conseillé de l'avaler en même temps qu'un repas gras afin d'améliorer l'absorption.

5. Indications cliniques

Le CoQ10 est principalement connu pour ses fonctions antioxydantes. La supplémentation alimentaire en CoQ10 a été démontré dans certains organismes comme étant à l'origine de multiples effets phénotypiques, qui peuvent s'expliquer sur la base de son impact sur l'expression de nombreux gènes principalement impliqués dans la signalisation cellulaire, le contrôle du métabolisme, du transport de la transcription et l'inflammation, ce qui indique un rôle important pour le CoQ10 en tant que puissant régulateur de gènes. Du fait de sa participation à la production d'ATP, le CoQ10 influe sur le fonctionnement de toutes les cellules du corps, et plus particulièrement celles qui ont un grand besoin en énergie. Il existe de nombreuses pathologies associées à une carence en CoQ10 et qui nécessitent une supplémentation.

Une carence en CoQ10 peut avoir pour origine : Une synthèse déficiente due à des carences nutritionnelles (en cofacteur essentiel à la biosynthèse de la CoQ10 par exemple) ; un défaut génétique ou acquis dans la synthèse ou l'utilisation de la CoQ10 ; des besoins tissulaires accrus résultant d'une maladie spécifique [69].

a. Rôle antioxydant

Comme précisé précédemment, le CoQ10 a un rôle antioxydant. Il est le seul antioxydant liposoluble synthétisé par notre organisme et son action permet de protéger les protéines, les lipides et l'ADN de l'oxydation. Il est plus efficace que les autres antioxydants liposolubles comme le lycopène, le β-carotène et l'α-tocophérol pour protéger les LDL de l'oxydation [66].

b. Rôle anti-inflammatoire

Le CoQ10 influe sur l'expression de gènes NFκB1-dépendants [70]. Une étude aurait démontré que l'assimilation de CoQ dans les lymphocytes et les monocytes initie la libération de médiateurs dans le sang qui modifient l'expression de ces gènes dans de nombreux tissus [66].

c. Troubles mitochondriaux

La CoQ10 est souvent faible dans les muscles des patients atteints de myopathie mitochondriale. Une étude a été réalisée pendant 3 mois sur 8 patients atteints de maladies mitochondrielles supplémentés en CoQ10 à raison de 160 mg/jour. Les chercheurs ont signalé une meilleure endurance musculaire, moins de fatigue pendant les tâches quotidiennes, et la diminution du lactate et du pyruvate sériques [69].

d. Fibromyalgie

La fibromyalgie est un syndrome de douleur chronique avec des symptômes variés tels que l'allodynie, la fatigue débilitante, la raideur des articulations et la migraine. Des études récentes ont montré que le stress oxydatif serait associé à certains symptômes de la fibromyalgie. Il a été observé des niveaux réduits de CoQ10, des niveaux accrus de superoxyde mitochondrial et une augmentation des taux de lipides peroxydés dans les cellules mononucléaires du sang des patients. Après une supplémentation en CoQ10 il a été observé chez ces patients une réduction significative des symptômes. Une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo a été réalisée pour évaluer les effets d'une supplémentation de 300 mg/jour en CoQ10 pendant 40 jours, chez 20 patients. Une amélioration clinique importante a été constatée par rapport au placebo avec une réduction de la douleur, des points sensibles, et de la fatigue.

e. Maladies cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque se définit notamment par une perte de la fonction contractile due à un manque d'énergie dans les mitochondries, associé à de faibles niveaux de CoQ10. La carence en CoQ10 a été démontrée dans des échantillons de biopsie endomyocardique provenant de patients atteints de cardiomyopathie, ce qui suggère que la thérapie au CoQ10 peut se traduire par une amélioration de la qualité de vie des patients cardiaques l'amélioration de la contractilité du myocarde. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive modérée stable, il a pu être observé qu'une supplémentation orale en CoQ10 améliorait les performances cardiaques, la contractilité et le dysfonctionnement endothérial.

f. Hypertension artérielle

Le CoQ10 semblerait participer à la baisse de la tension artérielle. Dans certaines formes d'hypertension, des radicaux superoxydes activateurs d'acide nitrique sont surproduits ; le CoQ10, avec ses effets antioxydants, peut empêcher l'inactivation de l'acide nitrique par ces radicaux libres. Alternativement, le CoQ10 peut stimuler la production de la prostaglandine prostacycline (IGP2), un puissant vasodilatateur et inhibiteur des plaquettes d'agrégation, ou elle peut renforcer la sensibilité des muscles lisses à l'IGP2, ou les deux [69].

g. La maladie d'Alzheimer

Beaucoup d'études ont été faites stipulant que la maladie d'Alzheimer est associée à des dommages oxydatifs causés en partie par un dysfonctionnement mitochondrial. Certaines études ont montré que le CoQ10 est neuroprotecteur dans cette maladie grâce la protection face aux dommages oxydatifs et l'atténuation du dysfonctionnement mitochondrial [71].

h. Ataxie de Friedreich

Il s'agit d'une maladie caractérisée par des troubles de la coordination des mouvements et de l'articulation, associés à d'autres signes neurologiques (troubles des réflexes, de la sensibilité profonde, etc.). Cette maladie est due à une diminution du taux de frataxine, protéine de la matrice mitochondriale, ce qui entraîne une accumulation de fer dans la mitochondrie, une augmentation du stress oxydatif et par conséquent la diminution de la production d'ATP. Une étude a évalué les effets d'une double supplémentation en CoQ10 (de 30 à 600mg/j) et en

vitamine E (4 à 2100UI/j) chez des patients atteints de cette pathologie. Les auteurs de cette étude ont conclu qu'une supplémentation en CoQ10 et vitamine E avait des effets positifs et améliorait le score ICARS, qui quantifie l'altération de l'organisme due à l'ataxie [72].

i. Cancer

Des baisses de niveaux de CoQ10 ont été constatées dans le plasma et le tissu mammaire des femmes atteintes d'un cancer du sein. Une étude de cas a été réalisée et a montré que l'administration quotidienne de 390 mg de CoQ10 était associée à la régression de tumeurs et la disparition des métastases. Un à trois ans plus tard, pour certains cas, ces métastases n'étaient pas réapparues [69].

j. Diabète

Le stress oxydatif pourrait avoir un rôle dans la pathogenèse de ce trouble. De plus, les taux sériques de CoQ10 chez les patients diabétiques de type 2 sont souvent réduits et peuvent être associés à une cardiomyopathie diabétique, réversible par la supplémentation en CoQ10. Dans trois études cliniques distinctes, randomisées et en double aveugle, un total de 194 patients diabétiques de type 2 a reçu 200 mg de CoQ10 ou un placebo par jour pendant 12 semaines. La supplémentation en CoQ10 dans cette population a augmenté le niveau de plasma de CoQ10, a diminué la pression sanguine systolique et diastolique et enfin elle a permis une diminution de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) [73].

k. Grossesse

La supplémentation en CoQ10 durant la grossesse, réduit le risque de développer une pré-éclampsie chez les femmes à risque pour cette condition.

l. Vieillissement

Les niveaux de CoQ10 au cours du vieillissement diminuent de 30% à 60% avec l'âge. Une supplémentation alimentaire permettrait de maintenir des niveaux fonctionnels de CoQ10 au niveau des membranes cellulaires [69].

6. Sécurité et dosage

La plupart des études qui ont été menées sur le CoQ10 n'ont rapportées aucun effet indésirable nécessitant l'arrêt thérapeutique. Cela n'exclut pas la survenue d'effets secondaires tels que des malaises abdominaux, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie ou encore éruptions allergiques et maux de tête. Par ailleurs, il faut être vigilant chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chez qui le CoQ10 peut s'accumuler dans leur foie. De plus, comme le CoQ10 a une structure proche de celle de la vitamine K, il est possible qu'une interaction existe avec les effets anticoagulants des AVK. En raison de la marge thérapeutique étroite de ces derniers, il est préférable de contre-indiquer une supplémentation en CoQ10 chez les patients sous anticoagulants [67].

La DJA est calculée en fonction de la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level), suite à une étude de toxicité de 52 semaines chez le rat [67]. Elle a été estimée à 1200 mg/kg/jour. En conséquence, suite à l'extrapolation de la NOAEL, la DJA pour le CoQ10 est de 12 mg/kg/jour. Cependant, plusieurs études ont testé le CoQ10 à des doses supérieures, ce qui a permis d'établir que la prise de CoQ10 est sans danger tant que les doses sont inférieures à 1200mg/jour, ce qui reste très supérieur à ce qui a été testé dans la grande majorité des études cliniques [74].

C. Acide Docosahexaénoïque

1. Généralités

Les omégas 3, ω-3, ont été découverts à la fin du XX^e siècle. Parmi eux est retrouvé l'acide docosahexaénoïque (DHA ; 22:6 ω-3) qui appartient à la famille des Acides Gras Poly Insaturés (AGPI), tout comme l'acide α-l'acide linolénique (ALA ; 18:3 ω-3), l'acide stéaridonique (SDA ; 18:4 ω-3), l'acide eicosapentaénoïque (EPA ; 20:5 ω-3), ou encore l'acide docosapentaénoïque (DPA ; 22:5 ω-3).

Le DHA est essentiel pour la formation et le maintien des tissus cellulaires. En effet, il assure la fluidité des membranes, participe à la constitution et au fonctionnement cérébral, assure la bonne transmission de l'influx nerveux, maintient le bon fonctionnement visuel, équilibre la balance lipidique sanguine, etc. [75]

Le DHA est majoritaire dans les mitochondries cardiaques, dans le cerveau et dans la rétine. Cependant, il est présent dans pratiquement toutes les cellules du corps humain, d'où son grand nombre de propriétés sur l'organisme.

2. Structure chimique

Les acides gras sont des molécules hydrophobes. Ils sont composés d'une chaîne linéaire carbonée avec 4 à 28 carbones et portent une extrémité méthyle (-CH₃) et une extrémité carboxyle (-COOH). On distingue 3 types d'acides gras en fonction de leur degré d'insaturation : les acides gras saturés (AGS), dont tous les atomes de carbone sont saturés en hydrogène, les mono-insaturés (AGMI), qui comportent une seule double liaison et les polyinsaturés (AGPI), qui possèdent au moins 2 doubles liaisons [76]. La longueur de la chaîne carbonée et le nombre de double liaison influe sur les propriétés physiques et chimiques des acides gras comme par exemple la solubilité dans l'eau qui diminue avec une chaîne carbonée de plus en plus longue.

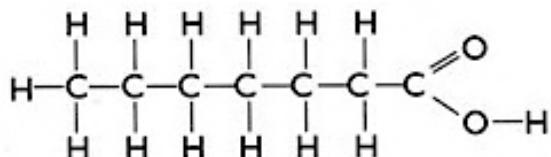


Figure 16 : Structure chimique d'un acide gras saturé

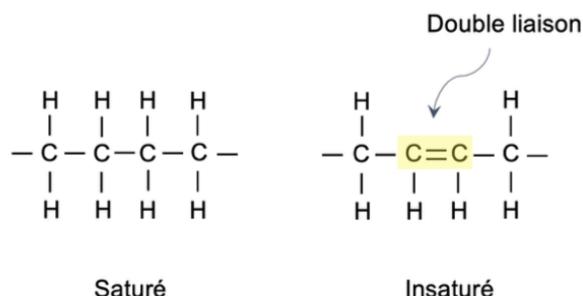


Figure 17 : Différence entre un acide gras saturé et insaturé

Il existe deux grands types d'AGPI : Les omégas 3, ω-3 et les omégas 6, ω-6. Ils se différencient par la position de leur première double liaison : entre le 6^e et 7^e carbone pour les ω-6 et entre le 3^e et 4^e carbone pour les ω-3.

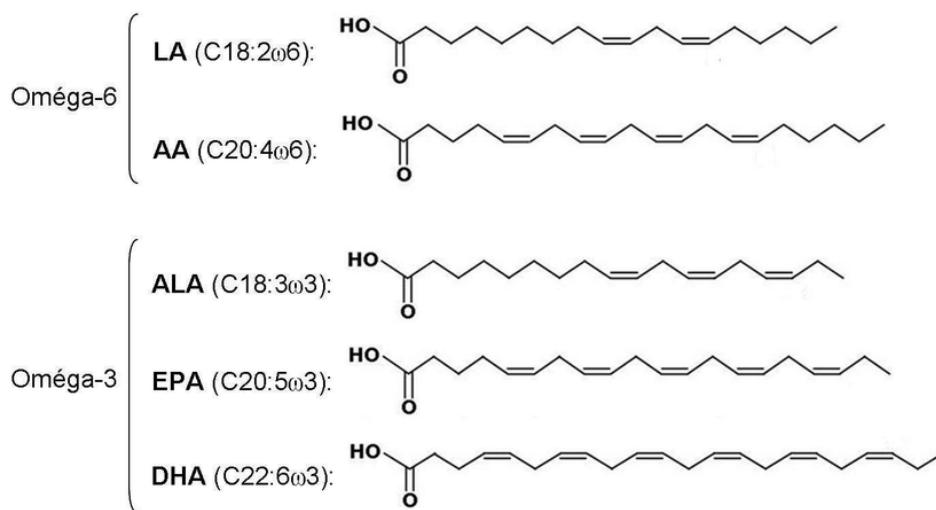


Figure 18 : Structures chimiques d'AGPI appartenant à la classe des oméga 3 ou des oméga 6

3. Biosynthèse

Les acides linoléique et α -linoléique sont les précurseurs de ces AGPI (acide linoléique pour ω -6, acide α -linoléique pour ω -3 respectivement), mais les enzymes nécessaires à leur synthèse sont absentes du corps humain (enzymes désaturases $\Delta 12$ et $\Delta 15$). Ils doivent donc obligatoirement être apportés par l'alimentation ; ils sont ainsi qualifiés d'indispensables [77].

Après absorption, les précurseurs vont entamer une synthèse spécifique des AGPI à longue chaîne. Dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, il va y avoir une série de désaturations (ajout de doubles liaisons) et d'élongations (ajout d'atomes de carbones), permettant notamment la synthèse de l'acide arachidonique (AA, 22:5 n-6) et l'EPA. La synthèse des acides DPA et DHA est réalisée dans les peroxysomes par β -oxydation partielle d'AGPI à 24 carbones. En condition d'apport alimentaire équilibré, la voie de synthèse de la famille des AGPI ω -6 s'arrête au niveau de l'AA ; mais lors d'une déficience en AGPI ω -3, celle-ci se poursuit jusqu'à la production de DPA ω -6 qui vient totalement compenser la diminution de DHA et peut ainsi être considérée comme un marqueur de la carence en AGPI ω -3 [78].

Les désaturases ($\Delta 5$ et $\Delta 6$) utilisées étant communes aux 2 voies de conversion, il existe une compétition métabolique entre les familles d'AGPI ω -6 et ω -3.

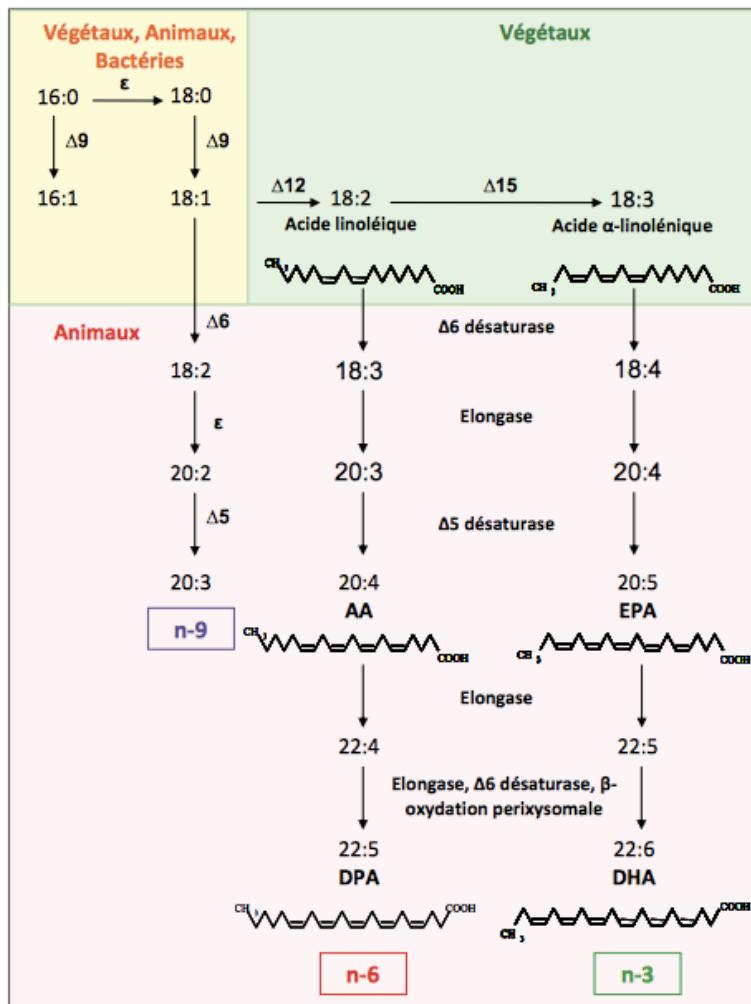


Figure 19 : Biosynthèse de l'AA, EPA, DPA et DHA

4. Biodisponibilité

Les acides gras sont en premier lieu digérés dans l'estomac. En effet, grâce à la lipase gastrique, les TAG sont divisés en DAG et acides gras. La digestion continue ensuite dans l'intestin mais cette fois grâce à la lipase pancréatique qui divise les DAG en MAG et acides gras. Après cela, il y a une diffusion passive dans les entérocytes [79]. Il a été montré que la digestion et l'absorption des ω -3 est très influencée par la teneur en graisses du repas, ce qui renforce l'activité des enzymes pancréatiques [80].

5. Sources alimentaires en AGPI

Comme expliqué précédemment, les précurseurs des deux grands types d'AGPI doivent être apportés par l'alimentation. Les huiles de maïs, tournesol et arachide sont riches en acide

linoléique. Les huiles de colza, noix, soja et lin sont riches en ALA. Les AGPI à longue chaîne peuvent être synthétisés dans l'organisme, mais également apportés par l'alimentation. Ainsi, la viande, les abats et les œufs apportent principalement des ω -6, tandis que les ω -3 sont apportés par les huiles de saumon, de sardine et de hareng qui contiennent des quantités relativement élevées d'EPA et de DHA [81]. Ces derniers peuvent également être produits à partir de leur précurseur (ALA). Cependant, ce précurseur est très catabolisable et se retrouve très faiblement converti en DHA. C'est donc pour cela, que l'apport exogène de DHA est tout aussi indispensable. En 2011, l'ANSES rapporte : « *le statut corporel en DHA des enfants nourris avec des préparations n'apportant que de l'acide α -linolénique est inférieur à celui des enfants allaités au sein ou alimentés avec des préparations spécifiquement enrichies en DHA, démontrant en conséquence des capacités de synthèse endogène de cet AGPI insuffisantes au regard des besoins* ». Pour favoriser l'apport en ω -3, il est conseillé de consommer deux portions de poisson par semaine, dont une à forte teneur en EPA et DHA (tels que le saumon, le thon, le maquereau, le hareng, la sardine, l'anchois, etc.) [82].

6. Rôles principaux

Les AGPI sont très importants pour assurer le bon fonctionnement du corps humain. Une carence (tout comme un excès) peut s'avérer problématique pour la santé.

a. Propriétés ophthalmiques

Le DHA étant omniprésent au niveau de la rétine, il semblerait qu'il protège des dégénérescences maculaires liée à l'âge (DMLA). Du fait que le DHA est un constituant principal des phospholipides qui protège les pigments visuels des disques et des bâtonnets qui composent la rétine. Des études récentes ont montré l'intérêt du DHA dans la DMLA.

Une étude AREDS (age related eye disease study) a été menée dans les années 1990 aux USA sur 5000 personnes et a mis en évidence que les habitudes alimentaires qui favorisent la consommation d'oméga 3 à longue chaîne étaient un facteur de réduction du risque de DMLA [83].

b. Action sur le mental

Le DHA a également montré une utilité en psychiatrie comme en cas de dépression, de troubles bipolaires ou encore de schizophrénie en supplément des traitements classiques [84]

c. Action anti-inflammatoire

Les DHA présentent une activité anti-inflammatoire. En effet, c'est en contrebalançant l'activité inflammatoire des ω -6 surconsommés dans la nourriture occidentale que les ω -3 parviennent à réduire l'inflammation corporelle générale [84].

d. Maladies cardiovasculaires

Plusieurs études et examens basés sur des essais cliniques ont montré que les ω -3 pourraient apporter un bénéfice de survie aux maladies cardiovasculaires [85], [86], [87], [88], [89] et améliorer les résultats de l'insuffisance cardiaque [90]. Il a été démontré que le DHA exerce un effet antiplaquettaire sur l'agrégation plaquettaire, et un effet antiarythmique.

Pour les patients souffrant de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance cardiaque congestive, une portion quotidienne de poisson gras (200-400 g) ou d'huile de poisson (900 mg d'EPA + DHA) et un régime alimentaire riche en ALA est recommandée pour améliorer la santé [91]. Les ω -3 ont été associés à l'amélioration de la fonction vasculaire et l'abaissement de la pression artérielle [92].

l'American Heart Association recommande un supplément de 1 g/jour à ω -3 pour les patients souffrant de maladies cardiovasculaires, en faisant valoir les avantages de cette supplémentation, comme l'abaissement du niveau de TAG ainsi que la prévention des arythmies et de l'athérosclérose.

e. Cancer

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques ont montré que les ω -3 réduiraient le risque de cancer. Prener et al. (1996) ont rapporté que les ω -3 exercent un effet anti-cancérigène, alors que les ω -6 peuvent promouvoir le développement du cancer [93].

Il a été démontré que les AGPI affectent divers types de cancer, notamment celui de la prostate et du côlon, sein, poumon , ovarien, pancréas, peau et estomac [94]. En outre, il a été démontré que les ω -3 améliorent l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie [95], [96]–[102]. Aussi, il a été démontré qu'une consommation accrue d' ω -6 favorise le cancer du sein, de la prostate et du colon à la fois chez les animaux et les humains [103]). Shahverdi et Niknam (2017) ont suggéré que la graine de lin exerce une activité antiproliférative chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et recommandent en conséquence 25 g de lin par jour pour les femmes préménopausées [104]. Dichwarkar et al. (2017) ont constaté que le traitement des cancers du

tube digestif supérieur par l'association de DHA et Paclitaxel a inhibé la prolifération cellulaire, induit la mort cellulaire des cellules du tube digestif supérieur [105].

f. La maladie d'Alzheimer et la démence

Des études ont prouvé que les AGPI jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cérébral des adultes, notamment au cours de la vieillesse. La consommation régulière de DHA pourrait réduire de 50 % le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer ou au minimum en retarder l'apparition. Le constat est similaire avec tous les types de démences mentales liées à l'âge. [84]

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que des apports plus faibles d'AGPI sont associés à un risque accru de déclin cognitif ou de démence, en particulier pour la maladie d'Alzheimer [106].

g. Dépression

Une carence en DHA au cours du développement précoce peut affecter le système central et pourrait accroître la vulnérabilité à la dépression pendant la vie adulte [93]. En outre, la consommation ou la supplémentation en ω-3 a démontré qu'elle protège les jeunes (15-25 ans) contre les troubles dépressifs majeurs [107], [108].

h. Développement visuel et neurologique

Durant la grossesse, une supplémentation en DHA serait bénéfique pour la maturation du système visuel. En effet, Le DHA est un composant structurel important pour les photorécepteurs rétiniens et la matière grise corticale dans le système visuel [109]. Après supplémentation, il a été observé que le DHA s'est accumulé rapidement dans le cortex neural et les synapses de la membrane rétinienne pendant la deuxième moitié de la grossesse [110], [111].

i. Santé maternelle et infantile

Les AGPI ont une incidence sur la durée de la gestation, la naissance prématurée, poids à la naissance, dépression périnatale, hypertension gestationnelle/prééclampsie, croissance postnatale, l'acuité visuelle, le développement neurologique et cognitif, le développement de

troubles du spectre autistique, de TDAH, de troubles de l'apprentissage, de dermatite atopique, d'allergies et troubles respiratoires (Newberry et al. 2016). Une récente méta-analyse basée sur des études cliniques suggère les avantages d'une augmentation d'ω-3 dans l'alimentation maternelle pour les conséquences sur le développement de maladies allergiques infantiles [112].

Effets sur la grossesse :

Le DHA consommé de manière régulière pourrait diminuer significativement les risques de prématurité, d'éclampsie, et de dépression périnatale [113], [114].

7. Dosage et sécurité

Chez l'adulte, la part lipidique dans l'apport énergétique total (AET) est fixée à 35-40%. De plus, des recommandations particulières ont été établies en fonction des différents types d'acides gras concernés.

- Ainsi, il est recommandé d'apporter 500mg d'AGPI ω-3 par jour à l'organisme dont 250 mg de DHA. Cependant, le taux de DHA dans l'organisme est insuffisant pour satisfaire les besoins de ce dernier [77].
- Les apports journaliers conseillés en DHA sont de 250 mg/jour. Cependant, les compléments alimentaires sont généralement composés d'huile de poisson, soit un mélange d'oméga-3 DHA et EPA.
- Dans le cadre d'une protection cardio-vasculaire chez les personnes en bonne santé, la dose de 500 mg d'huile de poisson journalière est suffisante. Une dose équivalente peut être atteinte avec 2 ou 3 repas de poisson gras sur la semaine.
- Pour les personnes atteintes de maladies coronariennes, une dose de 800 à 1000 mg doit être atteinte. Cette dose peut être alimentaire avec une portion de poisson gras par jour.
- Pour réduire les triglycérides et équilibrer le bilan lipidique, une dose de 2 à 4 g d'huile de poisson quotidienne permet une amélioration dans les 6 à 12 semaines.
- Pour réduire les symptômes de l'arthrite rhumatoïde (action anti-inflammatoire), il faut compter sur une dose de 3 à 6 g d'oméga 3. Les effets bénéfiques mettent généralement 12 semaines à se manifester.
- Dans le traitement de la dépression, aucune dose officielle n'a été établie, mais un consensus semble s'établir autour de 1 à 2 g par jour [84].

Les omégas-3 sont fragiles. Il convient donc de ne pas les exposer à la lumière. Pour garder toutes leurs propriétés, ils doivent être consommés dans un univers riche en antioxydants (vitamines A, C, E et sélénium, zinc). À l'opposé, ils ne seront pas consommés en même temps que des compléments pro-oxydants comme le fer ou le cuivre.

La seule contre-indication actuelle est l'allergie grave aux poissons. À un dosage raisonnable, l'huile de poisson ne présente aucun effet secondaire. De très fortes doses peuvent provoquer des problèmes gastro-intestinaux et un ralentissement de la coagulation [84]. L'huile de poisson possède des interactions avec les médicaments anticoagulants et les compléments en fer.

Le besoin physiologique minimal en ALA est estimé à 0,8 % de l'apport énergétique (AE) pour l'adulte, soit à 1,8 g/j pour un AE de 2 000 kcal/j. L'apport nutritionnel conseillé (ANC) est fixé à 1 % de l'AE.

Selon l'ANSES, « *les données nouvelles, en particulier celles relatives à la très faible conversion de l'ALA en DHA, ont conduit à fixer le besoin physiologique minimal à 250 mg/j pour un adulte (soit 0,113 % de l'énergie), valeur deux fois plus élevée que celle suggérée en 2001.* » L'Agence a donc établi pour le DHA, un ANC de 250 mg/j. Les données bibliographiques (études épidémiologiques et cliniques) liées à la prévention des différents risques pathologiques ont conduit l'ANSES à établir en 2011 des ANC de 250 mg/j pour le DHA et de 500 mg/j pour la somme EPA + DHA [83].

8. Allégations et DHA

Ci-dessous est présentée une liste non exhaustive des allégations autorisées pour le DHA :

- « Contribue à l'entretien d'un fonctionnement normal du cerveau » pour un dosage minimal de 250 mg ;
- « Contribue à l'entretien d'une vision normale » pour un dosage minimal de 250 mg ;
- « Contribuent au fonctionnement normal du cœur » pour un dosage minimal de 250 mg ;
- « Contribue au maintien d'une concentration normale de triglycérides dans le sang » pour un dosage minimal de 2 g ;
- « Contribuent au maintien d'une pression sanguine normale » pour un dosage minimal de 3 g ;

- « Contribue au développement du cerveau, du fœtus et des nouveau-nés allaités au sein » pour un dosage minimal de 200 mg ;
- « Contribue au développement normal de la vision des enfants de moins de 1 an » pour un dosage minimal de 100 mg ;
- « Contribue au développement normal de l'œil du fœtus et des nouveau-nés allaités au sein » pour un dosage minimal de 200 mg [84].

V. Techniques d'amélioration de la solubilité

Comme expliqué précédemment, de nombreux produits commercialisés contiennent des actifs peu solubles. C'est le cas des trois molécules étudiées ci-dessus. Cependant, afin d'obtenir des résultats d'efficacité conséquents, plusieurs techniques ont été développées dans le but d'améliorer cette solubilité et donc la biodisponibilité. Cette analyse portera uniquement sur les techniques d'amélioration de la solubilité des molécules précédemment étudiées à savoir l'AST, le CoQ10, et le DHA.

A. L'encapsulation

L'encapsulation correspond au piégeage d'un composé ou d'un système au sein d'un matériau dispersé en vue de son immobilisation, sa protection, le contrôle de son transfert, sa structuration et sa fonctionnalisation [115]. La nano- et la microencapsulation regroupent l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de nano et de microparticules individualisées, constituées d'un matériau d'enrobage et contenant un principe actif [116]. La substance encapsulée dans cette structure peut être retrouvée sous forme de solution, suspension, ou émulsion. Il existe différentes structures possibles telles que les capsules, les sphères, les émulsions, ou encore les cyclodextrines qui seront détaillées plus bas. Par ailleurs, plusieurs critères sont à prendre en compte pour l'encapsulation : l'utilisation d'un solvant organique ou non ; la nature du milieu dispersant (liquide, gazeux, ou état supercritique) ; l'utilisation de polymère préformé, de lipide, ou de monomère ; la nature des processus associant la molécule à encapsuler au matériau encapsulant, etc. En 2007, Poncelet et Dreffier ont exposé les 3 étapes d'une encapsulation : Incorporation du principe actif dans une formulation liquide ; dispersion dans l'air (atomisation) ou dans un autre liquide (émulsification) pour générer des gouttes ; stabilisation-solidification des gouttelettes par polymérisation, gélification, séchage ou encore solidification par refroidissement thermique [115].

Les cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des substances synthétiques issues de la dégradation enzymatique de l'amidon, plus précisément de l'amylose. Les CD sont des oligoglucoses cycliques, constitués par l'assemblage de 6 à 13 motifs glucose reliés par des liaisons α 1-4. Elles sont souvent retrouvées sous forme d'héexamère (α CD), d'heptamères (β CD) et d'octamères (γ CD) et diffèrent par leur diamètre et leur solubilité. Différentes problématiques se posent en fonction du nombre d'unités de D-glucopyranose. Par exemple, en dessous de 6 unités de glucose, les CD ne pourront pas se former du fait de l'encombrement stérique. Autre exemple, au-delà de 8 unités, les CD sont très difficiles à purifier [117]. D'un point de vue de la structure, les CD se présentent sous la forme de cylindre conique, ou d'abat-jour avec des propriétés amphiphiles avec une cavité interne hydrophobe (constitué d'atomes de carbones et d'hydrogènes) et une cavité externe hydrophile (constituée de groupement OH). Elles font parties des molécules cages. Elles comportent au sein de leur structure une cavité indéformable et hydrophobe qui leur permet d'emprisonner ou d'encapsuler d'autres molécules. Cette propriété remarquable d'encapsulation permet d'établir une relation type « hôte-invité » susceptible de modifier et/ou d'améliorer les caractéristiques physiques, chimiques, et/ou biologiques de la molécule invitée notamment l'amélioration de la solubilité.

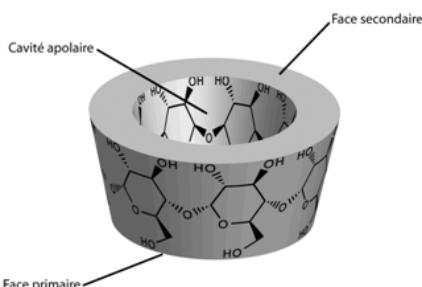


Figure 20 : Structure chimique d'une CD

La synthèse de ces molécules cages a ainsi donné naissance aux composés d'inclusion et à la notion de complexe d'inclusion. Un complexe d'inclusion est une association moléculaire entre une ou plusieurs molécules dont l'une est l'hôte (le récepteur, molécule concave), et l'autre l'invitée (le substrat, molécule convexe). La molécule invitée est alors encapsulée de façon totale ou partielle, le récepteur jouant le rôle de molécule hôte. On parle ainsi de complexe de type hôte/invité [118].

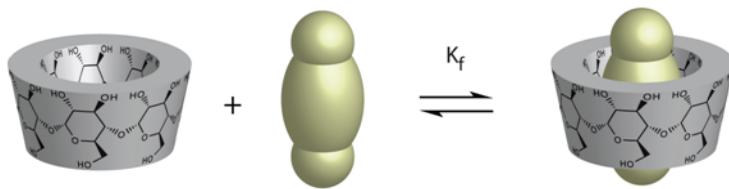


Figure 21 : Complexe d'inclusion entre l'hôte et l'invité

Pour qu'un complexe se forme, les dimensions de la cavité doivent être suffisantes pour recevoir une molécule [117]. Les liens entre la molécule hôte et la molécule invitée sont des interactions faibles (liaisons non covalentes comme les liaisons hydrogènes, interactions hydrophobes, forces de Van Der Waals) ce qui permet une dissociation aisée et douce, une réversibilité du système, propriété très intéressante pour véhiculer et relarguer une molécule cible. Les CDs font parties des molécules hôtes. Les CD ne sont pas dégradés dans l'estomac et l'intestin grêle mais dans le colon et gros intestin [119]. Cela leur permet de protéger des molécules fragiles et d'assurer une libération lente et contrôlée.

L'emploi de CD permet d'améliorer la biodisponibilité orale de nombreuses molécules appartenant à la classe II du BCS en augmentant leur solubilité, et souvent leur stabilité. La sûreté relative, l'efficacité en termes de complexation, le coût, et l'acceptation dans les pharmacopées sont quelques facteurs importants à considérer en choisissant une CD pour la complexation de molécule [120].

B. Les systèmes auto-émulsifiants SEDDS (Self Emulsifying Drug Delivery System)

Les SEDDS sont, comme le nom l'indique, des solutions huileuses qui vont former des (micro)émulsions. Cela permettra de passer d'une solution lipophile à une solution hydrophile après agitation en milieu aqueux. Lors d'une administration par voie orale, ces émulsions vont se former une fois arrivées dans le compartiment gastro-intestinal (grâce à la motilité gastrique) [121].

L'avantage de ces systèmes est qu'ils vont diminuer l'effet des sécrétions biliaires sur l'absorption des molécules. Ils permettent aussi d'isoler l'actif en le protégeant des enzymes, et enfin ils empêchent l'actif d'irriter les membranes qu'il traverse.

Il est donc avancé que ces SEDDS augmentent la biodisponibilité des actifs faiblement solubles.

L’émulsion pourra être considérée comme réussie et efficace si les gouttelettes ont une taille inférieure à 5 micromètres. En dessous, il est possible d’obtenir un SMEDDS (Self Micro Emulsifying Drug Delivery System) c’est à dire un système donnant une microémulsion, dont les gouttelettes sont inférieures à 50 nm [122].

Il existe 4 types de formulations qui diffèrent selon leur composition, et leur devenir in vivo [123].

Paramètres	Type I	Type II	Type IIIa	Type IIIb
Composition typique en triglycérides ou en mélange de glycérides (%)	100	40-80	40-80	<20
Composition typique en tensioactif (%)	---	20-60 (HLB<12)	20-60 (HLB>12)	20-50 (HLB>11)
Co-solvants hydrophiles	---	---	0-40	50-100
Taille des particules de dispersion (nm)	grossière	100-250	100-250	50-100
Impact de la dispersion aqueuse	limité	Pouvoir solvant non affecté	Pouvoir solvant affecté	Importants changements de phases et perte potentielle du pouvoir solvant
Impact de la digestion	Requis crucial	Non crucial mais peut se produire	Non crucial mais peut être inhibé	Non requis et non enclin à se produire

Figure 22 : Types de formulation pour obtenir un SEDDS

C. Nanoparticules et microparticules

Les nanoparticules sont tout simplement des particules de taille nanométriques et elles peuvent être utilisées en tant qu’agent de délivrance de principes actifs [124]. Il existe deux manières de produire des nanoparticules : la dispersion et la précipitation. La dispersion consiste au passage d’une grande particules en petites particules micrométriques. La précipitation, c’est l’inverse, elle consiste en la nucléation de particules moléculaires. Il a été prouvé que les principes actifs avaient une meilleures dissolution et solubilité ainsi que de meilleures performances in vivo quand ils sont sous forme de nanoparticules [125] [126].

D. Nanoémulsions

Une émulsion se définit comme un système composé de deux phases liquides non miscibles (huile et eau le plus souvent) dispersées l'une dans l'autre sous forme de gouttes. Pour formuler une émulsion, l'utilisation d'agents émulsionnant est nécessaire afin de réduire la tension interfaciale et d'améliorer la stabilité. Comme pour les encapsulations, les termes, nano-, micro-, permettent de différencier la taille des émulsions. Le diamètre exact d'une nanoémulsions est assez discuté. La taille est comprise entre 20 et 200 nm [127].

Les systèmes émulsionnés peuvent être classés en fonction de la nature des phases continue et dispersée. La phase dispersée peut être soit de l'huile, on parle alors d'émulsions directes huile/eau (O/W), soit la phase aqueuse, on a alors des émulsions inverses eau/huile (W/O). Les émulsions peuvent aussi être triphasiques. Il s'agit alors d'émulsions multiples (W/O/W ou O/W/O) [128].

E. Études réalisées en vue d'une amélioration de la solubilité de l'AST, du CoQ10, et du DHA

Le tableau ci-dessous recense de nombreuses études menées dans le but d'améliorer la solubilité de nos trois molécules étudiées, en utilisant d'une part les techniques détaillées plus haut mais également d'autres techniques.

MOLÉCULE	ÉTUDE	RÉSULTAT
TECHNIQUE D'ENCAPSULATION		
DHA	Préparation de nanocapsules de DHA (780 nm) [129].	Augmentation de l'absorption deux fois supérieure à celle d'une formulation commerciale de DHA. Augmentation de 3 fois de la concentration de DHA dans le cerveau par rapport à une huile de DHA pure. ⇒ Amélioration de la biodisponibilité, la durée de conservation et la stabilité oxydative.
AST	Encapsulation de l'AST de Phaffia rhodozyma avec de la carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na) et de la cellulose microcristalline	Amélioration de la stabilité, la solubilité et de l'activité antioxydante de l'AST.

	(MCC) par lyophilisation [130].	
AST	Microcapsules d'AST estérifiées [131]	Les tests in vitro ont révélé un taux de libération d'astaxanthine de 26 % à partir des microcapsules, ce qui était nettement supérieur au taux de 14,6 % initial. ⇒ Amélioration de la biodisponibilité des AST par la microencapsulation.
AST	Nanoencapsulation de l'AST [132]	La nanopoudre a montré une solubilité maximale de 230 mg mL ⁻¹ avec une teneur en astaxanthine pouvant atteindre 2,9 %. ⇒ Amélioration de la biodisponibilité et de l'activité antioxydante.
AST	Formation d'un complexe d'inclusion PVP/AST de taille nanométrique (100-200 nm) [133]	Amélioration de la solubilité de l'AST
TECHNIQUE UTILISANT DES CYCLODEXTRINES		
AST	AST avec Captisol (β -CD de solfobutyl ether) [134]	Augmentation de la solubilité dans l'eau d'environ 71 fois
CoQ10	CoQ10 avec γ CD [135]	AUC dans le plasma sanguin plus élevée C_{max} plus élevée Donc meilleure biodisponibilité
CoQ10	CoQ10 avec β - et γ -cyclodextrine [136], [137]	Augmentation de la solubilité dans l'eau, thermostabilité, photostabilité, et activité anti-oxydante.
CoQ10	Formation de micelles avec à partir de CoQ10 et de glycyrrhizate dipotassique (GZK2) en utilisant un complexe d'inclusion de CoQ10 avec une γ -CD [138]	Augmentation significative de la solubilité
CoQ10	CoQ10 avec β -CD [139]	Augmentation significative de l'absorption et de la biodisponibilité

TECHNIQUE UTILISANT DES SEDDS

CoQ10	Préparation de SEDDS en utilisant deux huiles (Labrafil M 1944 et Labrafil M 2125), un agent tensioactif (Labrasol) et un cosurfactant (Lauroglycol FCC et Capryol 90) [140].	AUC plus élevée C_{max} plus élevée Donc meilleure biodisponibilité
CoQ10	Utilisation de glycérides polyglycolysés (PGG) comme émulsifiants. Quatre types de formulations auto-émulsifiantes ont été préparés en utilisant deux huiles (Myvacet 9-45 et Captex-200), deux émulsifiants (Labrafac CM-10 et Labrasol) et un co-tensioactif (lauroglycol) [141].	Une augmentation de la biodisponibilité deux fois plus importante a été observée pour le système d'auto-émulsification par rapport à la CoQ10 seule. Les SEDDS ont amélioré de manière significative la biodisponibilité du CoQ10.
DHA	Une formulation de DHA auto-émulsifiante a été préparée [142].	L'évaluation de l'absorption sur des rats a révélé que la biodisponibilité de cette formulation de DHA auto-émulsifiante était trois fois plus élevée que celle de l'huile de poisson DHA générale.

TECHNIQUE UTILISANT DES NANOPARTICULES

COQ10	Formation de nanoparticules de CoQ10 (147,9 +/- 27,3 nm) puis comparaison avec le CoQ10 non traité, chez le rat.	Nanoparticules très solubles dans l'eau, et structure cristalline moins importante ce qui peut améliorer la biodisponibilité du CoQ10 et fournir une forme de dosage solide et soluble dans l'eau du CoQ10 [143].
CoQ10	Technique d'electrospraying sur le CoQ10 puis évaluation des résultats in vitro et in vivo chez le rat	amélioration de la biodisponibilité et Les profils d'absorption ont montré une augmentation des niveaux plasmatiques moyens de CoQ10 par rapport au coQ10 seul [144].
TECHNIQUE UTILISANT DES NANOEMULSIONS		

DHA	Formulation d'une nanoémulsion type Huile dans Eau. [145]	Amélioration de la stabilité et de la biodisponibilité du DHA.
AUTRES TECHNIQUES		
DHA	DHA avec un mélange de phosphate de tocophéryle (MPT) : administration orale chez le rat [146].	4h après administration la concentration en DHA plasmatique était presque doublée. ⇒ Amélioration de la biodisponibilité du DHA plasmatique après co-administration d'oméga-3 avec la MPT
CoQ10	Étude de la solubilité du CoQ10 dans le dioxyde de carbone supercritique (SC-CO ₂) [147, p. 2]	Augmentation de la solubilité du CoQ10 avec la densité du CO ₂ , passant de $6,5 \times 10^{-6}$ g/gCO ₂ à $3,4 \times 10^{-3}$ g/gCO ₂ . L'ajout de 10 % en moles d'éthanol a augmenté la solubilité jusqu'à $7,8 \times 10^{-3}$ g/gCO ₂ .
CoQ10	Une solution aqueuse de peptides et une solution d'acétone de CoQ10 ont été mélangées et lyophilisées pour obtenir une poudre blanc-jaune contenant des peptides et un complexe de CoQ10 (Q10-Pep). [148]	La dispersibilité dans l'eau du Q10-Pep était beaucoup plus élevée que celle du CoQ10 seul et augmentait avec la quantité de peptide
CoQ10	Formulation de nano-CoQ10 sans lipides (CoQ10 + Tensioactif + Glycérol) : homogénéisation à chaud et à haute pression Administration orale chez des rats [149].	Augmentation significative de AUC et C _{max}
CoQ10	Formation de micelles CoQ10 avec le polyéthylène glycol succinate de solanésyle (SPGS) puis administration par voie orale chez le rat [150].	La biodisponibilité orale des micelles SPGS chargées de CoQ10 a été multipliée par trois.

Conclusion

En conclusion, durant ce travail nous avons pu exposer clairement la problématique des substances actives appartenant à la classe II du BCS. Composés hautement perméables mais faiblement solubles, ils entraînent une biodisponibilité réduite et donc une faible efficacité. À travers les trois actifs étudiés, il a pu être mis en évidence les multiples solutions testées et approuvées qui permettent d'améliorer leur solubilité. L'AST, le CoQ10, et le DHA sont des molécules aux bienfaits non négligeables. Une amélioration de la solubilité des trois molécules étudiées est nécessaire avant de pouvoir être mises sur le marché. Pour cela, lors de l'étape de pré formulation, des techniques, nombreuses et variées, sont proposées. Nous avons retenu la technique d'encapsulation avec, notamment les cyclodextrines, dont le principe consiste au piégeage du principe actif dans une molécule dite « cage ». Les systèmes auto-émulsifiants, sont également intéressants pour augmenter la solubilité. D'autres techniques ont été étudiées telles que les microparticules ou encore les nano émulsions.

La découverte de nouvelles molécules est, certes essentielle pour l'avenir pharmaceutique. En revanche, une amélioration continue de l'utilisation des molécules déjà connues est aussi nécessaire.

Figures et Tableaux

- Figure 1 : Catégories d'ingrédients retrouvés dans les CA
- Figure 2 : Répartition du chiffre d'affaire des CA en fonction des circuits de distribution
- Figure 3 : Positionnement des CA par rapport aux autres produits de santé
- Figure 4 : Évolution de la réglementation relative aux CA
- Figure 5 : Schéma représentant les trois scenarii possibles avant la mise sur le marché de CA
- Figure 6 : Exemple d'étiquetage de CA
- Figure 7 : Différence entre PK et PD
- Figure 8 : Les grandes étapes pharmacocinétiques d'un médicament administré par V.O
- Figure 9 : Profils de BD en fonction du site d'administration
- Figure 10 : Distribution tissulaire grâce à la fraction libre de médicament
- Figure 11 : Synthèse des deux types d'éliminations
- Figure 12 : Biopharmaceutical Classification System
- Figure 13 : Developability Classification System
- Figure 14 : Structures chimiques du lycopène et des caroténoides
- Figure 15 : Structure chimique du Coenzyme Q10
- Figure 16 : Synthèse du CoQ10
- Figure 17 : Structure chimique d'un acide gras
- Figure 18 : Différence entre un acide gras saturé et insaturé
- Figure 19 : Structures chimiques d'AGPI appartenant à la classe des omégas 3 ou des omégas 6
- Figure 20 : Structure chimique d'une CD
- Figure 21 : Complexe d'inclusion entre l'hôte et l'invité
- Figure 22 : Types de formulation pour obtenir un SEDDS
- Tableau 1 : Comparaison des médicaments avec les CA
- Tableau 2 : Caractéristiques des passages actifs et passifs à travers une membrane

Abréviations :

(US)FDA : Food and Drug Administration des États-Unis
AA : Acide arachidonique
AAG : Acide alpha-1-glycoprotéine
AE : Apport énergétique
AET : Apport énergétique total
AGMI : Acide gras mono insaturé
AGPI : Acides Gras Poly Insaturés
AGS : Acides gras saturés
ALA : Acide α -l'acide linolénique
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANC : Apport nutritionnel conseillé
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
AREDS: Age related eye disease study
ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité
AST : Astaxanthine
AUC : Aire sous la courbe
BCS : Biopharmaceutical Classification System
BD : Biodisponibilité
BDDCS : Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System
BHE : Barrière hémato-encéphalique
CA : Complément(s) Alimentaire(s)
CD : Cyclodextrines
CE : Commission Européenne
CL : Clairance
C_{max} : Concentration maximale
CoQ10 : Coenzyme Q10
DAG : Diacylglycérol
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes
DHA : Acide docosahexaénoïque
DJA : Dose journalière admissible
DJM : Doses journalières maximales
DLC : Date limite de consommation
DMLA : Dégénérescences maculaires liée à l'âge
DPA : Acide docosapentaénoïque
EFSA: European Food Safety Authority
EMA : European Medicine Agency
EPA : Acide eicosapentaénoïque
EPP : Effet de premier passage
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
GMS : Grandes et Moyennes Surfaces
HDL : Lipoprotéines de haute densité

IGP2 : Prostaglandine prostacycline

K_a : Constante d'absorption

LDL : Lipoprotéines de basse densité

MAG : Monoacylglycérol

MMP : Métallo protéinases matricielles

NAXA : Natural Algae Astaxanthin Association

NER : Excision de nucléotides

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

SDA : Acide stéaridonique

SEDDS: Self Emulsifying Drug Delivery System

SMEDDS: Self Micro Emulsifying Drug Delivery System

TAG : Triacylglycérol

T_{max} : Temps pour atteindre la concentration maximale

UE : Union Européenne

V.I : Voie intraveineuse

V.O : Voie orale

Vd : Volume de distribution

Bibliographie

- [1] *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.* 2006.
- [2] « Vitamines & Minéraux | Synadiet ». <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/vitamines-mineraux> (consulté le avr. 19, 2020).
- [3] « Substances à but nutritionnel ou physiologique | Synadiet ». <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/substances-nutritionnel-ou-physiologique> (consulté le avr. 19, 2020).
- [4] « Plantes ou préparations de plantes | Synadiet ». <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/plantes-ou-preparations-de-plantes> (consulté le avr. 19, 2020).
- [5] « Ingrédients d'origine animale non purifiés | Synadiet ». <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest/ingredients-dorigine-animale-non-purifies> (consulté le avr. 19, 2020).
- [6] « Les chiffres du marché en 2018 | Synadiet ». <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2018> (consulté le avr. 19, 2020).
- [7] « dp2019.pdf ». Consulté le: avr. 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/dp2019.pdf>.
- [8] M. F. Marre-Fournier, « EXAMINATEURS DE LA THÈSE », p. 123.
- [9] *Code de la santé publique - Article L5111-1*, vol. L5111-1. .
- [10] « MDC vs CA ». Consulté le: avr. 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/155390/765191/version/2/file/R%25C3%25A9gime%2Bjuridique.pdf>.
- [11] *Arrêté du 14 juin 2006 relatif aux modalités de transmission des déclarations de première mise sur le marché des compléments alimentaires. .*
- [12] « Réglementation concernant la vente de compléments alimentaires ». <https://www.vitalya.fr/reglementation-complements-alimentaires-pm-157.html> (consulté le avr. 29, 2020).
- [13] « L'étiquetage des compléments alimentaires ». <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/letiquetage-des-complements-alimentaires> (consulté le avr. 19, 2020).
- [14] *Code de la consommation - Article R112-2*, vol. R112-2..
- [15] « AFSCA - Additifs dans les denrées alimentaires ». <http://www.afsca.be/professionnels/denreesalimentaires/additifs/> (consulté le avr. 19, 2020).
- [16] « EUR-Lex - I21067 - EN - EUR-Lex ». <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3AI21067> (consulté le avr. 19, 2020).
- [17] « allegations_sant.pdf ». Consulté le: avr. 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://www.upc.fr/fichiers/allegations_sant.pdf.
- [18] « DIU-INFTEC_pharmacocinétique_20141121.pdf ». Consulté le: avr. 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/11/DIU-INFTEC_pharmacocin%C3%A9tique_20141121.pdf.
- [19] J. Alexandre, « Principes de Pharmacocinétique », p. 36.
- [20] X.-Q. Chen, M. D. Antman, C. Gesenberg, et O. S. Gudmundsson, « Discovery pharmaceutics—Challenges and opportunities », *AAPS J*, vol. 8, n° 2, p. E402-E408, juin 2006, doi: 10.1007/BF02854912.
- [21] « M9 BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM-BASED BIOWAIVERS », p. 20.
- [22] D. R. Brown, L. A. Gough, S. K. Deb, S. A. Sparks, et L. R. McNaughton, « Astaxanthin in Exercise Metabolism, Performance and Recovery: A Review », *Front Nutr*, vol. 4, p. 76, 2017, doi: 10.3389/fnut.2017.00076.
- [23] S. Davinelli, M. E. Nielsen, et G. Scapagnini, « Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review », *Nutrients*, vol. 10, n° 4, avr. 2018, doi: 10.3390/nu10040522.
- [24] S. Fakhri, F. Abbaszadeh, L. Dargahi, et M. Jorjani, « Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits », *Pharmacol. Res.*, vol. 136, p. 1-20, 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.012.

- [25] R. R. Ambati, S. M. Phang, S. Ravi, et R. G. Aswathanarayana, « Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review », *Mar Drugs*, vol. 12, n° 1, p. 128-152, janv. 2014, doi: 10.3390/md12010128.
- [26] W. Miki, « Biological Functions and Activities of Animal Carotenoids », *Pure and Applied Chemistry - PURE APPL CHEM*, vol. 63, p. 141-146, janv. 1991, doi: 10.1351/pac199163010141.
- [27] M. Guerin, M. E. Huntley, et M. Olaizola, « Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition », *Trends Biotechnol.*, vol. 21, n° 5, p. 210-216, mai 2003, doi: 10.1016/S0167-7799(03)00078-7.
- [28] P. Kidd, « Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential », *Altern Med Rev*, vol. 16, n° 4, p. 355-364, déc. 2011.
- [29] G. Hussein, U. Sankawa, H. Goto, K. Matsumoto, et H. Watanabe, « Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition », *J. Nat. Prod.*, vol. 69, n° 3, p. 443-449, mars 2006, doi: 10.1021/np050354+.
- [30] J.-P. Yuan, J. Peng, K. Yin, et J.-H. Wang, « Potential health-promoting effects of astaxanthin: a high-value carotenoid mostly from microalgae », *Mol Nutr Food Res*, vol. 55, n° 1, p. 150-165, janv. 2011, doi: 10.1002/mnfr.201000414.
- [31] I. Higuera-Ciapara, L. Félix-Valenzuela, et F. M. Goycoolea, « Astaxanthin: a review of its chemistry and applications », *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 46, n° 2, p. 185-196, 2006, doi: 10.1080/10408690590957188.
- [32] G. Britton, « Structure and properties of carotenoids in relation to function », *FASEB J.*, vol. 9, n° 15, p. 1551-1558, déc. 1995.
- [33] R. S. Parker, « Absorption, metabolism, and transport of carotenoids », *FASEB J.*, vol. 10, n° 5, p. 542-551, avr. 1996.
- [34] Y. Okada, M. Ishikura, et T. Maoka, « Bioavailability of astaxanthin in Haematococcus algal extract: the effects of timing of diet and smoking habits », *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 73, n° 9, p. 1928-1932, sept. 2009, doi: 10.1271/bbb.90078.
- [35] « Scientific Opinion on the safety and efficacy of synthetic astaxanthin as feed additive for salmon and trout, other fish, ornamental fish, crustaceans and ornamental birds », *EFSA Journal*, vol. 12, n° 6, p. 3724, 2014, doi: 10.2903/j.efsa.2014.3724.
- [36] « efsa-opinion-on-the-safety-of-astaxanthin-rich-ingredients-astareal-a1010-and-astareal-110.pdf ». Consulté le: avr. 20, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/efsa-opinion-on-the-safety-of-astaxanthin-rich-ingredients-astareal-a1010-and-astareal-110.pdf>.
- [37] « Safety of an astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis algal extract: a randomized clinical trial. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804020> (consulté le avr. 20, 2020).
- [38] « Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924978> (consulté le avr. 20, 2020).
- [39] G. A. Spiller et A. Dewell, « Safety of an astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis algal extract: a randomized clinical trial », *J Med Food*, vol. 6, n° 1, p. 51-56, 2003, doi: 10.1089/109662003765184741.
- [40] J. Mercke Odeberg, A. Lignell, A. Pettersson, et P. Höglund, « Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid based formulations », *Eur J Pharm Sci*, vol. 19, n° 4, p. 299-304, juill. 2003, doi: 10.1016/s0928-0987(03)00135-0.
- [41] V. Serebruany, A. Malinin, T. Goodin, et F. Pashkow, « The in vitro effects of Xancor, a synthetic astaxanthine derivative, on hemostatic biomarkers in aspirin-naïve and aspirin-treated subjects with multiple risk factors for vascular disease », *Am J Ther*, vol. 17, n° 2, p. 125-132, avr. 2010, doi: 10.1097/MJT.0b013e31819cddb.
- [42] M. M. R. Shah, Y. Liang, J. J. Cheng, et M. Daroch, « Astaxanthin-Producing Green Microalga Haematococcus pluvialis: From Single Cell to High Value Commercial Products », *Front Plant Sci*, vol. 7, p. 531, 2016, doi: 10.3389/fpls.2016.00531.
- [43] L. Novoveská, M. E. Ross, M. S. Stanley, R. Pradelles, V. Wasiolek, et J.-F. Sassi, « Microalgal Carotenoids: A Review of Production, Current Markets, Regulations, and Future Direction », *Mar Drugs*, vol. 17, n° 11, nov. 2019, doi: 10.3390/md17110640.

- [44] A. Ranga Rao, R. L. Raghunath Reddy, V. Baskaran, R. Sarada, et G. A. Ravishankar, « Characterization of microalgal carotenoids by mass spectrometry and their bioavailability and antioxidant properties elucidated in rat model », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 58, n° 15, p. 8553-8559, aout 2010, doi: 10.1021/jf101187k.
- [45] « Définition | Stress oxydatif | Futura Santé ». <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-stress-oxydatif-15156/> (consulté le avr. 21, 2020).
- [46] A. Kammeyer et R. M. Luiten, « Oxidation events and skin aging », *Ageing Res. Rev.*, vol. 21, p. 16-29, mai 2015, doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001.
- [47] « Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredoxin reductase and paraoxonase in hypercholesterolemic rabbits. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22798712> (consulté le avr. 21, 2020).
- [48] A. Ranga Rao, V. Baskaran, R. Sarada, et G. A. Ravishankar, « In vivo bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from microalgal biomass — A repeated dose study », *Food Research International*, vol. 54, n° 1, p. 711-717, nov. 2013, doi: 10.1016/j.foodres.2013.07.067.
- [49] S. Davinelli, M. Maes, G. Corbi, A. Zarrelli, D. C. Willcox, et G. Scapagnini, « Dietary phytochemicals and neuro-inflammaging: from mechanistic insights to translational challenges », *Immun Ageing*, vol. 13, p. 16, 2016, doi: 10.1186/s12979-016-0070-3.
- [50] « Multiple Mechanisms of Anti-Cancer Effects Exerted by Astaxanthin ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515619/> (consulté le avr. 22, 2020).
- [51] M. Nakano *et al.*, « Effect of astaxanthin in combination with alpha-tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats », *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, vol. 54, n° 4, p. 329-334, aout 2008, doi: 10.3177/jnsv.54.329.
- [52] « DNA Damage, Apoptosis and Langerhans cells – Activators of UV-induced Immune Tolerance ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718731/> (consulté le avr. 21, 2020).
- [53] « (PDF) Cline, SD and Hanawalt, PC. Who's on first in the cellular response to DNA damage? (2003) Nat Rev Mol Cell Biol 4(5):361-372. », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/260550051_Cline_SD_and_Hanawalt_PC_Who's_on_first_in_the_cellular_response_to_DNA_damage_2003_Nat_Rev_Mol_Cell_Biol_45361-372 (consulté le avr. 21, 2020).
- [54] E. Camera *et al.*, « Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes », *Exp. Dermatol.*, vol. 18, n° 3, p. 222-231, mars 2009, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00790.x.
- [55] P. C. Kam et N. I. Ferch, « Apoptosis: mechanisms and clinical implications », *Anaesthesia*, vol. 55, n° 11, p. 1081-1093, nov. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01554.x.
- [56] L. Zhang et H. Wang, « Multiple Mechanisms of Anti-Cancer Effects Exerted by Astaxanthin », *Mar Drugs*, vol. 13, n° 7, p. 4310-4330, juill. 2015, doi: 10.3390/md13074310.
- [57] P. Palozza *et al.*, « Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga Haematococcus pluvialis in human colon cancer cells », *Cancer Lett.*, vol. 283, n° 1, p. 108-117, sept. 2009, doi: 10.1016/j.canlet.2009.03.031.
- [58] S. Hasani-Ranjbar, Z. Jouyandeh, et M. Abdollahi, « A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update », *J Diabetes Metab Disord*, vol. 12, n° 1, p. 28, juin 2013, doi: 10.1186/2251-6581-12-28.
- [59] K. Uchiyama, Y. Naito, G. Hasegawa, N. Nakamura, J. Takahashi, et T. Yoshikawa, « Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice », *Redox Rep.*, vol. 7, n° 5, p. 290-293, 2002, doi: 10.1179/13510002125000811.
- [60] G. D. Curek *et al.*, « Effect of astaxanthin on hepatocellular injury following ischemia/reperfusion », *Toxicology*, vol. 267, n° 1-3, p. 147-153, janv. 2010, doi: 10.1016/j.tox.2009.11.003.
- [61] M. Shen *et al.*, « Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- β 1 expression and autophagy », *Mediators Inflamm.*, vol. 2014, p. 954502, 2014, doi: 10.1155/2014/954502.
- [62] J. Li *et al.*, « Astaxanthin Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Human Hepatocellular Carcinoma Cells via Inhibition of Nf-Kb P65 and Wnt/B-Catenin in Vitro », *Mar Drugs*, vol. 13, n° 10, p. 6064-6081, sept. 2015, doi: 10.3390/md13106064.
- [63] A. Masoudi *et al.*, « Neuroprotective effects of astaxanthin in a rat model of spinal cord

- injury », *Behav. Brain Res.*, vol. 329, p. 104-110, 30 2017, doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.026.
- [64] M. M. Al-Amin *et al.*, « The antioxidant effect of astaxanthin is higher in young mice than aged: a region specific study on brain », *Metab Brain Dis*, vol. 30, n° 5, p. 1237-1246, oct. 2015, doi: 10.1007/s11011-015-9699-4.
- [65] L. Xu, J. Zhu, W. Yin, et X. Ding, « Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat », *Int J Clin Exp Pathol*, vol. 8, n° 6, p. 6083-6094, juin 2015.
- [66] L. Becue, « Le Coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ? », p. 157.
- [67] T. Hidaka, K. Fujii, I. Funahashi, N. Fukutomi, et K. Hosoe, « Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10) », *Biofactors*, vol. 32, n° 1-4, p. 199-208, 2008, doi: 10.1002/biof.5520320124.
- [68] S. Greenberg et W. H. Frishman, « Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease », *J Clin Pharmacol*, vol. 30, n° 7, p. 596-608, juill. 1990, doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb01862.x.
- [69] J. Garrido-Maraver *et al.*, « Clinical applications of coenzyme Q10 », *Front Biosci (Landmark Ed)*, vol. 19, p. 619-633, janv. 2014, doi: 10.2741/4231.
- [70] C. Schmelzer, I. Lindner, C. Vock, K. Fujii, et F. Döring, « Functional connections and pathways of coenzyme Q10-inducible genes: an in-silico study », *IUBMB Life*, vol. 59, n° 10, p. 628-633, oct. 2007, doi: 10.1080/15216540701545991.
- [71] « The failure of mitochondria leads to neurodegeneration: Do mitochondria need a jump start? - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19716395> (consulté le avr. 22, 2020).
- [72] J. M. Cooper, L. V. P. Korlipara, P. E. Hart, J. L. Bradley, et A. H. V. Schapira, « Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 12, p. 1371-1379, déc. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02318.x.
- [73] S. Golbidi, S. A. Ebadi, et I. Laher, « Antioxidants in the treatment of diabetes », *Curr Diabetes Rev*, vol. 7, n° 2, p. 106-125, mars 2011, doi: 10.2174/157339911794940729.
- [74] J. Liu, L. Wang, S.-Y. Zhan, et Y. Xia, « Coenzyme Q10 for Parkinson's disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 12, p. CD008150, déc. 2011, doi: 10.1002/14651858.CD008150.pub2.
- [75] L. A. Horrocks et Y. K. Yeo, « Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA) », *Pharmacol. Res.*, vol. 40, n° 3, p. 211-225, sept. 1999, doi: 10.1006/phrs.1999.0495.
- [76] G. Philippe, J.-M. Alessandri, A. Pierre, F. Pifferi, et L. Monique, « Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI) », *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, vol. 12, sept. 2005, doi: 10.1051/ocl.2005.0333.
- [77] M. Hennebelle, « Acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) e prévention des dommages cérébraux induits par un stress chronique », p. 417.
- [78] G. Burdge et P. Calder, « Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults », *Reproduction, nutrition, development*, vol. 45, p. 581-97, sept. 2005, doi: 10.1051/rnd:2005047.
- [79] Y. Shi et P. Burn, « Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity », *Nat Rev Drug Discov*, vol. 3, n° 8, p. 695-710, août 2004, doi: 10.1038/nrd1469.
- [80] J. P. Schuchardt, I. Schneider, H. Meyer, J. Neubronner, C. Schacky, et A. Hahn, « Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations - A comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil », *Lipids in health and disease*, vol. 10, p. 145, août 2011, doi: 10.1186/1476-511X-10-145.
- [81] P. P. Legrand, « LA BIOSYNTHÈSE DE L'ACIDE DOCOSAHEXAENOIQUE (DHA, C22:6 n-3). ROLE DES DESATURASES », p. 61.
- [82] « NUT2006sa0359Ra.pdf ». Consulté le: avr. 23, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2006sa0359Ra.pdf>.
- [83] « EDP Nutrition - La référence du monde de la Nutrition ». <https://www.edp-nutrition.fr/actualites/conseils-pro/1503-dha-epa-deux-acides-gras-omega-3-a-longue-chaine> (consulté le avr. 23, 2020).
- [84] « Omega-3 DHA – Dossier complet - Bienfaits et posologie », *Doctonat*, juin 16, 2019. <https://doctonat.com/omega-3-dha-bienfaits-et-posologies/> (consulté le avr. 23, 2020).
- [85] W. S. Harris, « Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor », *Pharmacol. Res.*, vol. 55, n° 3, p. 217-223, mars 2007, doi:

10.1016/j.phrs.2007.01.013.

- [86] A. Macchia *et al.*, « Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, n° 4, p. 463-468, janv. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.021.
- [87] D. Mozaffarian et J. H. Y. Wu, « (n-3) Fatty Acids and Cardiovascular Health: Are Effects of EPA and DHA Shared or Complementary? », *J Nutr*, vol. 142, n° 3, p. 614S-625S, mars 2012, doi: 10.3945/jn.111.149633.
- [88] T. D. O'Connell, R. C. Block, S. P. Huang, et G. C. Shearer, « ω3-Polyunsaturated fatty acids for heart failure: Effects of dose on efficacy and novel signaling through free fatty acid receptor 4 », *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 103, p. 74-92, 2017, doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.12.003.
- [89] D. S. Siscovick *et al.*, « Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association », *Circulation*, vol. 135, n° 15, p. e867-e884, avr. 2017, doi: 10.1161/CIR.0000000000000482.
- [90] L. Tavazzi *et al.*, « Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 372, n° 9645, p. 1223-1230, oct. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
- [91] A. P. Defilippis, M. J. Blaha, et T. A. Jacobson, « Omega-3 Fatty acids for cardiovascular disease prevention », *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, vol. 12, n° 4, p. 365-380, août 2010, doi: 10.1007/s11936-010-0079-4.
- [92] G. Colussi, C. Catena, M. Novello, N. Bertin, et L. A. Sechi, « Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes », *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 27, n° 3, p. 191-200, mars 2017, doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.011.
- [93] F. Shahidi et P. Ambigaipalan, « Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits », *Annu Rev Food Sci Technol*, vol. 9, p. 345-381, 25 2018, doi: 10.1146/annurev-food-111317-095850.
- [94] T. Takezaki *et al.*, « Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption », *Nutr Cancer*, vol. 45, n° 2, p. 160-167, 2003, doi: 10.1207/S15327914NC4502_04.
- [95] S. Mocellin, M. Briarava, et P. Pilati, « Vitamin B6 and Cancer Risk: A Field Synopsis and Meta-Analysis », *JNCI J Natl Cancer Inst*, vol. 109, n° 3, p. djw230, mars 2017, doi: 10.1093/jnci/djw230.
- [96] Y. Q. Chen, I. J. Edwards, S. J. Kridel, T. Thornburg, et I. M. Berquin, « Dietary fat-gene interactions in cancer », *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 26, n° 3-4, p. 535-551, déc. 2007, doi: 10.1007/s10555-007-9075-x.
- [97] S. C. Larsson, M. Kumlin, M. Ingelman-Sundberg, et A. Wolk, « Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 79, n° 6, p. 935-945, juin 2004, doi: 10.1093/ajcn/79.6.935.
- [98] C. H. MacLean *et al.*, « Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review », *JAMA*, vol. 295, n° 4, p. 403-415, janv. 2006, doi: 10.1001/jama.295.4.403.
- [99] A. P. Simopoulos, « The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 56, n° 8, p. 365-379, oct. 2002, doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
- [100] P. Terry, P. Lichtenstein, M. Feychting, A. Ahlbom, et A. Wolk, « Fatty fish consumption and risk of prostate cancer », *Lancet*, vol. 357, n° 9270, p. 1764-1766, juin 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04889-3.
- [101] J.-S. Zheng, X.-J. Hu, Y.-M. Zhao, J. Yang, et D. Li, « Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies », *BMJ*, vol. 346, p. f3706, juin 2013, doi: 10.1136/bmj.f3706.
- [102] I. M. Berquin *et al.*, « Modulation of prostate cancer genetic risk by omega-3 and omega-6 fatty acids », *J. Clin. Invest.*, vol. 117, n° 7, p. 1866-1875, juill. 2007, doi: 10.1172/JCI31494.
- [103] M. Sakai *et al.*, « Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies », *BMC Cancer*, vol. 12, p. 606, déc. 2012, doi: 10.1186/1471-2407-12-606.
- [104] E. Shahverdi et R. Niknam, « Flaxseed: A Good Idea for Reduction of Mastalgia (Breast Pain)

- and Risk of Breast Cancer », *Focus on Sciences*, vol. 3, p. 1-7, mai 2017, doi: 10.21859/03021410.
- [105] T. Dichwalkar *et al.*, « Omega-3 Fatty Acid Grafted PAMAM-Paclitaxel Conjugate Exhibits Enhanced Anticancer Activity in Upper Gastrointestinal Cancer Cells », *Macromol Biosci*, vol. 17, n° 8, 2017, doi: 10.1002/mabi.201600457.
- [106] « Omega-3 fatty acids and dementia. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523795> (consulté le avr. 23, 2020).
- [107] « Youth depression alleviation: the Fish Oil Youth Depression Study (YoDA-F): A randomized, double-blind, placebo-controlled treatment trial. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130262> (consulté le avr. 23, 2020).
- [108] « Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741212> (consulté le avr. 23, 2020).
- [109] M. P. Judge, O. Harel, et C. J. Lammi-Keefe, « A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age », *Lipids*, vol. 42, n° 2, p. 117-122, mars 2007, doi: 10.1007/s11745-006-3007-3.
- [110] M. Fleith et M. T. Clandinin, « Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies », *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 45, n° 3, p. 205-229, 2005, doi: 10.1080/10408690590956378.
- [111] J. F. Gould, L. G. Smithers, et M. Makrides, « The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 97, n° 3, p. 531-544, mars 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.045781.
- [112] *Encyclopedia of Food Chemistry*. Elsevier, 2018.
- [113] S. E. Carlson *et al.*, « DHA supplementation and pregnancy outcomes », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 97, n° 4, p. 808-815, avr. 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.050021.
- [114] J. Golding, C. Steer, P. Emmett, J. M. Davis, et J. R. Hibbeln, « High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish », *Epidemiology*, vol. 20, n° 4, p. 598-603, juill. 2009, doi: 10.1097/EDE.0b013e31819d6a57.
- [115] S. R. P. Camelo, « Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling: relation structure-propriétés », p. 254.
- [116] J.-P. BENOÎT, J. RICHARD, et M.-C. VENIER-JULIENNE, « Microencapsulation », Ref: *TIP453WEB - « Formulation »*, juin 10, 2013. <https://www.techniques-ingénieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/cosmetiques-procedes-de-formulation-42634210/microencapsulation-j2210/> (consulté le avr. 28, 2020).
- [117] R. Challa, A. Ahuja, J. Ali, et R. K. Khar, « Cyclodextrins in drug delivery: an updated review », *AAPS PharmSciTech*, vol. 6, n° 2, p. E329-357, oct. 2005, doi: 10.1208/pt060243.
- [118] « Les cyclodextrines : des écrins moléculaires ». http://iramis.cea.fr/ComScience/Phases/phases_09/p9article1.html (consulté le avr. 27, 2020).
- [119] S. Weisse, « DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI », p. 224.
- [120] A. Gierden, « Administration par voie orale des composés BCS classe II: réponses galéniques au problème de la faible solubilité aqueuse », p. 158.
- [121] A. Gierden, « Administration par voie orale des composés BCS classe II: réponses galéniques au problème de la faible solubilité aqueuse », p. 158.
- [122] N. H. Shah, M. T. Carvajal, C. I. Patel, M. H. Infeld, et A. W. Malick, « Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 106, n° 1, p. 15-23, mai 1994, doi: 10.1016/0378-5173(94)90271-2.
- [123] C. W. Pouton, « Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 27, n° 2, p. 335-348, déc. 1985, doi: 10.1016/0378-5173(85)90081-X.
- [124] « Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11858519> (consulté le avr. 28, 2020).
- [125] Z. Li, H. Jiang, C. Xu, et L. Gu, « A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals », *Food Hydrocolloids*, vol. 43, p. 153-164, janv. 2015, doi: 10.1016/j.foodhyd.2014.05.010.
- [126] L. Jia, « Nanoparticle Formulation Increases Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: Approaches Experimental Evidences and Theory », *Curr Nanosci*, vol. 1, n° 3, p. 237-243, nov. 2005,

doi: 10.2174/157341305774642939.

- [127] C. Solans, P. J. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, et M. García-Celma, « Nano-emulsion », *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 10, p. 102-110, oct. 2005, doi: 10.1016/j.cocis.2005.06.004.
- [128] T. Tadros, « Emulsion Formation, Stability, and Rheology », in *Emulsion Format. Stab.*, 2013, p. 1-75.
- [129] H. Singh, C. Kumar, N. Singh, S. Paul, et S. K. Jain, « Nanoencapsulation of docosahexaenoic acid (DHA) using a combination of food grade polymeric wall materials and its application for improvement in bioavailability and oxidative stability », *Food Funct*, vol. 9, n° 4, p. 2213-2227, avr. 2018, doi: 10.1039/C7FO01391D.
- [130] Z.-Z. Feng, M.-Y. Li, Y.-T. Wang, et M.-J. Zhu, « Astaxanthin from Phaffia rhodozyma: Microencapsulation with carboxymethyl cellulose sodium and microcrystalline cellulose and effects of microencapsulated astaxanthin on yogurt properties », *LWT*, vol. 96, p. 152-160, oct. 2018, doi: 10.1016/j.lwt.2018.04.084.
- [131] Q. Zhou *et al.*, « Evaluation of the physicochemical stability and digestibility of microencapsulated esterified astaxanthins using in vitro and in vivo models », *Food Chemistry*, vol. 260, p. 73-81, sept. 2018, doi: 10.1016/j.foodchem.2018.03.046.
- [132] L. Guan *et al.*, « Water-dispersible astaxanthin-rich nanopowder: preparation, oral safety and antioxidant activity in vivo », *Food Funct*, vol. 10, n° 3, p. 1386-1397, mars 2019, doi: 10.1039/c8fo01593g.
- [133] K. Kaga *et al.*, « Nanoparticle formation of PVP/astaxanthin inclusion complex by solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS): Effect of PVP and astaxanthin Z-isomer content », *The Journal of Supercritical Fluids*, vol. 136, p. 44-51, juin 2018, doi: 10.1016/j.supflu.2018.02.008.
- [134] S. F. Lockwood, S. O'Malley, et G. L. Mosher, « Improved aqueous solubility of crystalline astaxanthin (3,3'-dihydroxy-beta, beta-carotene-4,4'-dione) by Captisol (sulfobutyl ether beta-cyclodextrin) », *J Pharm Sci*, vol. 92, n° 4, p. 922-926, avr. 2003, doi: 10.1002/jps.10359.
- [135] Y. Uekaji et K. Terao, « Coenzyme Q10 - gamma cyclodextrin complex is a powerful nutraceutical for anti-aging and health improvements », *Biomed Res Clin Prac*, vol. 2, n° 1, 2017, doi: 10.15761/BRCP.1000125.
- [136] M. Milivojevi, L. Milivojevi, et M. Pro, « Property Studies of Coenzyme Q10–Cyclodextrins complexes », *Acta Chim. Slov.*, p. 7, 2009.
- [137] M. M. Fir, A. Smidovnik, L. Milivojevic, J. Zmítek, et M. Prosek, « Studies of CoQ10 and cyclodextrin complexes: solubility, thermo- and photo-stability », *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, vol. 64, n° 3, p. 225-232, août 2009, doi: 10.1007/s10847-009-9555-4.
- [138] Y. Uekaji *et al.*, « Micelle formation of coenzyme Q10 with dipotassium glycyrrhizate using inclusion complex of coenzyme Q10 with γ -cyclodextrin », *J Phys Chem B*, vol. 118, n° 39, p. 11480-11486, oct. 2014, doi: 10.1021/jp5065165.
- [139] J. Zmítek *et al.*, « Relative bioavailability of two forms of a novel water-soluble coenzyme Q10 », *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 52, n° 4, p. 281-287, 2008, doi: 10.1159/000129661.
- [140] P. Balakrishnan *et al.*, « Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems », *Int J Pharm*, vol. 374, n° 1-2, p. 66-72, juin 2009, doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.03.008.
- [141] T. R. Kommuru, B. Gurley, M. A. Khan, et I. K. Reddy, « Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment », *Int J Pharm*, vol. 212, n° 2, p. 233-246, janv. 2001, doi: 10.1016/s0378-5173(00)00614-1.
- [142] H. Sakaguchi, N. Haraguchi, Y. Oda, et F. Ueda, « Development of Self-emulsifying DHA Formulation », p. 5.
- [143] X. Meng, Y. Zu, X. Zhao, Q. Li, S. Jiang, et M. Sang, « Characterization and pharmacokinetics of coenzyme Q10 nanoparticles prepared by a rapid expansion of supercritical solution process », *Pharmazie*, vol. 67, n° 2, p. 161-167, févr. 2012.
- [144] W. Y. Fung, M. T. Liong, et K. H. Yuen, « Preparation, in-vitro and in-vivo characterisation of CoQ10 microparticles: electrospraying-enhanced bioavailability », *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 68, n° 2, p. 159-169, févr. 2016, doi: 10.1111/jphp.12502.
- [145] R. Walker, E. A. Decker, et D. J. McClements, « Development of food-grade nanoemulsions

- and emulsions for delivery of omega-3 fatty acids: opportunities and obstacles in the food industry », *Food Funct*, vol. 6, n° 1, p. 42-55, janv. 2015, doi: 10.1039/c4fo00723a.
- [146] R. Libinaki et P. D. Gavin, « Changes in Bioavailability of Omega-3 (DHA) through Alpha-Tocopheryl Phosphate Mixture (TPM) after Oral Administration in Rats », *Nutrients*, vol. 9, n° 9, sept. 2017, doi: 10.3390/nu9091042.
- [147] R. Couto, B. Seifried, P. Moquin, et F. Temelli, « Coenzyme Q10 solubility in supercritical CO₂ using a dynamic system », *Journal of CO₂ Utilization*, vol. 24, p. 315-320, mars 2018, doi: 10.1016/j.jcou.2018.01.012.
- [148] N. Matsushita, T. Oshima, H. Takahashi, et Y. Baba, « Enhanced water dispersibility of coenzyme Q10 by complexation with albumin hydrolysate », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 61, n° 25, p. 5972-5978, juin 2013, doi: 10.1021/jf4003297.
- [149] H. Zhou *et al.*, « Novel lipid-free nanoformulation for improving oral bioavailability of coenzyme Q10 », *Biomed Res Int*, vol. 2014, p. 793879, 2014, doi: 10.1155/2014/793879.
- [150] B. Qin *et al.*, « PEGylated Solanesol for Oral Delivery of Coenzyme Q10 », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 65, n° 16, p. 3360-3367, avr. 2017, doi: 10.1021/acs.jafc.7b00165.