



HAL
open science

Hoodia gordonii (Masson) Sweet ex Decne : une plante d'Afrique du Sud, de son utilisation traditionnelle vers un éventuel avenir thérapeutique

Anne-Laure Wennert

► **To cite this version:**

Anne-Laure Wennert. Hoodia gordonii (Masson) Sweet ex Decne : une plante d'Afrique du Sud, de son utilisation traditionnelle vers un éventuel avenir thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01732139

HAL Id: hal-01732139

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732139>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

***Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decne :
une plante d'Afrique du Sud,
de son utilisation traditionnelle
vers un éventuel avenir thérapeutique**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 Juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Anne-Laure WENNERT**
née le 24 avril 1986 à Thionville (57)

Membres du Jury

| | | |
|----------------|-------------------------------|---|
| Président : | Mme Dominique LAURAIN MATTAR, | Professeur de Pharmacognosie |
| Co-directeur : | Mr François MORTIER, | Professeur honoraire |
| Juges : | Mr Max HENRY, | Professeur de Botanique et de Mycologie |
| | Mr Jean-Claude SONNTAG, | Docteur en Pharmacie |
| | Mme Marie-Céline GUIRAUD, | Docteur en Pharmacie |

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique
Hospitalier :***

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|---|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ³ | <i>Thérapie cellulaire</i> |
| Chantal FINANCE | <i>Virologie, Immunologie</i> |
| Jean-Yves JOUZEAU | <i>Bioanalyse du médicament</i> |
| Jean-Louis MERLIN ³ | <i>Biologie cellulaire et Economie de la santé, Législation</i> |
| Jean-Michel SIMON | <i>Pharmaceutique</i> |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|---|
| Jean-Claude BLOCK | <i>Santé publique</i> |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | <i>Pharmacologie</i> |
| Pascale FRIANT-MICHEL | <i>Mathématiques, Physique</i> |
| Christophe GANTZER | <i>Microbiologie</i> |
| Max HENRY | <i>Botanique, Mycologie</i> |
| Pierre LABRUDE | <i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i> |
| Isabelle LARTAUD | <i>Pharmacologie</i> |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | <i>Pharmacognosie</i> |
| Brigitte LEININGER-MULLER | <i>Biochimie</i> |
| Pierre LEROY | <i>Chimie physique</i> |
| Philippe MAINCENT | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alain MARSURA | <i>Chimie organique</i> |
| Patrick MENU | <i>Physiologie</i> |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Bertrand RIHN | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|-----------------|---------------------------|
| Béatrice DEMORE | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Nathalie THILLY | <i>Santé publique</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | |
|----------------------------|--|
| Sandrine BANAS | <i>Parasitologie</i> |
| Mariette BEAUD | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Emmanuelle BENOIT | <i>Communication et santé</i> |
| Isabelle BERTRAND | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François BONNEAUX | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Ariane BOUDIER | <i>Chimie Physique</i> |
| Cédric BOURA | <i>Physiologie</i> |
| Igor CLAROT | <i>Chimie analytique</i> |
| Joël COULON | <i>Biochimie</i> |
| Sébastien DADE | <i>Bio-informatique</i> |
| Dominique DECOLIN | <i>Chimie analytique</i> |
| Roudayna DIAB | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Joël DUCOURNEAU | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Florence DUMARCAY | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François DUPUIS | <i>Pharmacologie</i> |
| Raphaël DUVAL | <i>Microbiologie</i> |
| Béatrice FAIVRE | <i>Hématologie</i> |
| Adil FAIZ | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Luc FERRARI | <i>Toxicologie</i> |
| Caroline GAUCHER-DI STASIO | <i>Chimie physique, Pharmacologie</i> |
| Stéphane GIBAUD | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Thierry HUMBERT | <i>Chimie organique</i> |
| Frédéric JORAND | <i>Santé publique</i> |
| Olivier JOUBERT | <i>Toxicologie</i> |
| Francine KEDZIEREWICZ | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alexandrine LAMBERT | <i>Informatique, Biostatistiques</i> |
| Faten MERHI-SOUSSI | <i>Hématologie</i> |
| Christophe MERLIN | <i>Microbiologie</i> |
| Blandine MOREAU | <i>Pharmacognosie</i> |
| Maxime MOURER | <i>Chimie organique</i> |
| Francine PAULUS | <i>Informatique</i> |
| Christine PERDICAKIS | <i>Chimie organique</i> |
| Caroline PERRIN-SARRADO | <i>Pharmacologie</i> |
| Virginie PICHON | <i>Biophysique</i> |
| Anne SAPIN-MINET | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Marie-Paule SAUDER | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Gabriel TROCKLE | <i>Pharmacologie</i> |
| Mihayl VARBANOV ☞ | <i>Immuno-Virologie</i> |
| Marie-Noëlle VAULTIER | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Emilie VELOT ☞ | <i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i> |
| Mohamed ZAIYOU | <i>Biochimie et Biologie moléculaire</i> |
| Colette ZINUTTI | <i>Pharmacie galénique</i> |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | |
|--------------------|-------------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | <i>Sémiologie</i> |
|--------------------|-------------------|

PROFESSEUR AGREGÉ

| | |
|--------------------|----------------|
| Christophe COCHAUD | <i>Anglais</i> |
|--------------------|----------------|

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES

Remerciements

A notre Président,

Madame Dominique Laurain Mattar

Professeur de Pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail.

Durant nos études, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et nous vous remercions pour la qualité de ce dernier.

Votre disponibilité et vos bons conseils nous auront permis de finaliser cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur François Mortier

Professeur honoraire de la faculté de Pharmacie de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail qui nous tenait à cœur et nous vous remercions pour l'aide que vous nous avez apporté dans sa réalisation.

Votre sympathie, votre disponibilité et vos conseils nous ont beaucoup touchés et encouragés tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A nos membres du jury,

Monsieur Max Henry, Professeur de Botanique et de Mycologie à la faculté de Pharmacie de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury et vos bons conseils nous auront permis de finaliser cette thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de vos enseignements et la passion de la botanique que vous avez su transmettre

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Monsieur Jean-Claude Sonntag

Docteur en pharmacie

Nous tenions à vous remercier chaleureusement d'honorer notre travail de votre attention en ayant naturellement accepté d'être membre de notre jury.

Veillez trouver le témoignage de notre gratitude

Madame Marie-Céline Guiraud,

Docteur en pharmacie

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Vous nous avez beaucoup apporté dans ma formation.

Nous espérons que vous trouverez dans ce travail le témoignage de notre profond respect.

A mes parents,

Pour votre soutien tout au long de ces années, pour m'avoir supporté à chaque session d'examens, pour vos conseils, la confiance que vous m'avez accordée. Ce travail est le témoignage de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

A mes consœurs et confrères,

Elodie, Julie, Pierre, Thomas, Sébastien, Lorène, Cécilia, Natacha, Amandine, Sarah, Audrey, Bastien, Clément

Pour tous ces bons moments passés ensemble sur les bancs de la fac et en dehors. Je vous souhaite une belle réussite.

A Cyrielle,

Pour tous ces agréables moments, ta confiance, tes mots réconfortants et tout ce que l'avenir nous réserve. Ton amitié m'est précieuse et j'espère que le temps nous gardera soudées.

A Cinthia,

Pour ta bonne humeur, ton soutien, ta relecture et tes précieux conseils lors de la réalisation de ce travail.

A mes amis de longue date :

Jenni, Camille, Géraldine, Audrey, Pauline, Nath, Adeline, Anne-So, Gui, Nico, Arnaud, Christophe, les Olivia, Virginie, Aymeric, Anne

Avec qui j'ai partagé mes angoisses, mes doutes, mais aussi pour ces soirées inoubliables, ces fou rires. Merci d'être toujours là et de me supporter depuis toutes ces années.

A Céline et ma filleule Eléa

Pour tous ces bons moments passés depuis le lycée. Je vous souhaite le meilleur pour les années à venir

A Xavier,

Pour tes encouragements si précieux et ces petits chocolats tout au long de ce travail.

A Sara, ma future consœur

Pour avoir partagé depuis notre enfance notre passion de la danse, de nombreux fous rires, je serai toujours là pour toi et dans trois ans, ça sera à ton tour de soutenir ta thèse.

A toute l'équipe de la pharmacie Saint Joseph :

Monsieur Roser, Sulina, Sarah, Elodie, Vanessa, Laurence, Yvette et Gilda

Pour m'avoir accueilli lors de mon stage de sixième année, m'avoir formé à mon métier de pharmacien et m'avoir tant appris. Merci pour vos précieux conseils et votre implication.

Aux équipes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler

A Mesdames Guiraud, Mayer et Stanek et Messieurs Dosdat et Wallerich et mes collègues passés ou présents.

A Anne-Laure,

Un grand merci pour tes précieux conseils, tes encouragements et tes relectures.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 7 |
| Table des matières | 11 |
| Table des illustrations..... | 18 |
| Table des tableaux..... | 21 |
| Liste des abréviations et acronymes :..... | 22 |
| Introduction | 24 |
| Partie 1 : Contribution à l'étude botanique d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 26 |
| I. Historique et étymologie..... | 27 |
| I.1. De l'histoire des Bochimans à l'usage d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 27 |
| I.2. Une légende bochimane louant les vertus d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 29 |
| I.3. De sa dénomination vernaculaire à un nom scientifique | 30 |
| I.3.1. Dénomination vernaculaire..... | 30 |
| I.3.2. Etymologie..... | 30 |
| II. Etude botanique d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 31 |
| II.1. Les différents systèmes de classification..... | 31 |
| II.1.1. La classification traditionnelle..... | 31 |
| II.1.2. La classification APG III..... | 33 |
| II.1.3. Résumé des classifications d' <i>Hoodia gordonii</i> (Sweet ex Decne)..... | 38 |
| II.2. Deux familles imbriquées : les Apocynacées et les Asclépiadacées | 39 |
| II.2.1. Caractéristiques communes | 39 |
| II.2.1.1. Description de l'appareil végétatif | 39 |
| II.2.1.2. Description de l'appareil reproducteur (androcée et gynécée)..... | 40 |
| II.2.2. Principales différences entre les Apocynacées et Asclépiadacées | 42 |
| II.2.2.1. L'évolution de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées..... | 42 |

| | |
|---|----|
| II.2.2.2. La particularité des Asclépiadacées : l'agglutination des grains de pollen | 44 |
| II.2.3. La fleur caractéristique des Apocynacées | 46 |
| II.3. Description botanique d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 47 |
| II.3.1. Découverte de la plante | 47 |
| II.3.2. Description botanique du genre <i>Hoodia</i> | 49 |
| II.3.2.1. Description de l'appareil végétatif des plantes appartenant au genre <i>Hoodia</i> | 49 |
| II.3.2.2. Description de la fleur des plantes appartenant au genre <i>Hoodia</i> | 50 |
| II.3.3. Description botanique d' <i>H. gordonii</i> | 52 |
| II.3.3.1. Caractéristiques de l'appareil végétatif d' <i>Hoodia gordonii</i> (Sweet ex Decne) | 53 |
| II.3.3.2. Caractéristiques de la fleur d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 54 |
| II.3.4. Description d'une autre espèce d' <i>Hoodia</i> : <i>Hoodia pilifera</i> L. | 56 |
| II.4. Explication de la confusion entre le genre <i>Hoodia</i> et les Cactacées | 58 |
| III. Répartition géographique d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 60 |
| III.1. A l'état naturel | 60 |
| III.1.1. Des adaptations spécifiques | 61 |
| III.1.2. Un métabolisme unique | 61 |
| III.2. La culture | 62 |
| III.2.1. Les différents types de culture | 62 |
| III.2.1.1. En plein air | 62 |
| III.2.1.2. En intérieur | 63 |
| III.2.1.3. La culture sous abri | 63 |
| III.2.2. La luminosité | 64 |
| III.2.3. Composition du sol | 65 |
| III.2.4. L'apport en eau | 65 |
| III.3. La multiplication | 66 |

| | |
|--|----|
| III.3.1. Les semis | 66 |
| III.3.2. Le bouturage | 67 |
| IV. Les moyens de lutte contre les parasites et les maladies | 67 |
| Partie 2 : Contribution à l'étude chimique d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 68 |
| I. Composition chimique de la tige | 69 |
| I.1. Partie aglycone la plus fréquente : l'hoodigogénine A..... | 71 |
| I.1.1. Le P57AS3 et le composé 2 : premières molécules issues de la plante..... | 73 |
| I.1.2. Découverte et mise en évidence des hoodigosides A-K..... | 74 |
| I.1.3. Découverte et mise en évidence des gordonosides A-L..... | 76 |
| I.2. Un autre type de génine issue de la tige : la calogénine | 78 |
| I.3. Deux génines aux structures originales : hoodistanal et déhydrohoodistanal | 81 |
| I.4. Récapitulatif des molécules présentes dans <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 85 |
| II. Méthodes d'extraction des hoodigosides et gordonosides | 87 |
| II.1. Extraction du P57 et du composé 2 | 87 |
| II.2. Extraction des hoodigosides A-K | 87 |
| II.3. Extraction des gordonosides A-L | 88 |
| II.4. Extraction des hoodigosides L à T,U et V..... | 89 |
| II.5. Extraction des sucres | 89 |
| II.6. Méthodes de détermination des parties aglycones et glucidiques | 89 |
| III. Méthodes de détection et de quantification des hoodigosides et gordonosides | 90 |
| III.1. Chromatographie sur couche mince haute performance..... | 90 |
| III.1.1. Préparation de l'échantillon..... | 90 |
| III.1.2. Le matériel..... | 91 |
| III.2. Chromatographie liquide haute performance UV couplée à la spectroscopie de masse | 92 |
| III.2.1. Préparation de l'échantillon..... | 92 |
| III.2.2. Résultats..... | 92 |

| | |
|---|-----|
| III.3. Ultra-performance liquid chromatography ou chromatographie liquide à haute pression..... | 93 |
| III.3.1. Préparation de l'échantillon..... | 93 |
| III.3.2. Le matériel..... | 94 |
| III.4. La spectroscopie infrarouge :..... | 94 |
| III.5. Avantages et inconvénients de ces différentes méthodes..... | 96 |
| IV. Contrôle des produits mis sur le marché..... | 97 |
| IV.1. Chromatographie sur couche mince haute performance..... | 98 |
| IV.2. UPLC-UV-MS..... | 100 |
| V. Synthèse de l'aglycone : l'hoodigogénine A..... | 101 |
| VI. Propriétés physico-chimiques..... | 105 |
| Partie 3 : Obésité et étude pharmacologique du P57AS3..... | 107 |
| I. L'obésité et le mécanisme de régulation de la faim :..... | 108 |
| I.1. Physiopathologie de l'obésité..... | 108 |
| I.1.1. Epidémiologie..... | 109 |
| I.1.2. Définition :..... | 110 |
| I.1.3. Etiologie de l'obésité..... | 111 |
| I.1.3.1. Modification des facteurs environnementaux..... | 111 |
| I.1.3.2. Atteintes endocriniennes..... | 112 |
| I.1.3.3. Prédisposition génétique..... | 112 |
| I.1.3.4. Traitements médicamenteux..... | 113 |
| I.1.4. Conséquences..... | 113 |
| I.1.5. Le mécanisme de régulation de l'appétit..... | 114 |
| I.1.6. Le contrôle à court terme..... | 115 |
| I.1.7. Le contrôle à long terme..... | 116 |
| I.1.8. Mécanisme de la régulation de la satiété à court et long terme..... | 118 |
| I.2. Le mécanisme d'action de l'obésité..... | 119 |
| II. Etude pharmacocinétique du P57AS3..... | 120 |

| | |
|---|-----|
| II.1. La propriété coupe-faim du P57AS3 | 121 |
| II.1.1. Le mécanisme d'action : | 121 |
| II.1.2. Expériences <i>in vivo</i> chez la rate | 122 |
| II.1.3. Essais cliniques | 125 |
| II.2. Pharmacocinétique | 126 |
| II.2.1. Propriétés de l'hoodigénine A | 126 |
| II.2.2. Propriétés du P57 | 127 |
| II.3. Interactions médicamenteuses | 128 |
| II.4. Effets secondaires et contre-indications | 129 |
| II.5. Essais de génotoxicité | 130 |
| II.6. Autres propriétés thérapeutiques d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) . | 131 |
| II.7. Les produits contenant des extraits d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) présents sur le marché | 133 |
| III. Les différents régimes amincissants disponibles en France | 138 |
| III.1. Conseils hygiéno-diététiques | 138 |
| III.2. Plantes utilisées en phytothérapie | 139 |
| III.2.1. Les plantes satiétantes | 139 |
| III.2.2. Les plantes luttant contre le stockage graisseux | 141 |
| III.2.3. Les plantes ayant une action drainante | 143 |
| III.3. Les produits disponibles dans le commerce en France | 144 |
| III.3.1. La gamme 4, 3, 2, 1 d'Arkopharma | 145 |
| III.3.1.1. 4321 Minceur Ultimate® | 145 |
| III.3.1.2. 4321 Minceur Caloriattack® | 146 |
| III.3.1.3. Une boisson : 4321 Minceur Draineur® | 146 |
| III.3.1.4. 4321 Minceur Ultra Draineur® | 147 |
| III.3.2. Les produits minceurs du laboratoire Fortépharma | 148 |
| III.3.2.1. Minceur 24+® | 148 |

| | |
|--|-----|
| III.3.2.2. Minceur turbodraine® | 148 |
| III.3.2.3. Appétilight® | 149 |
| III.3.2.4. Minceur turbodraine® | 150 |
| III.3.3. La gamme « les 3 Chênes » | 150 |
| III.3.3.1. 804 aide à la perte de poids® | 150 |
| III.3.3.2. 804 coupe faim® | 151 |
| III.3.3.3. 804 tonique minceur® | 151 |
| III.3.4. Les cures «Détox » | 152 |
| III.4. Les traitements allopathiques | 152 |
| III.4.1. Action au niveau central par augmentation de la sensation de satiété (retirés du marché) | 153 |
| III.4.1.1. Les anorexigènes (pour mémoire) | 153 |
| III.4.1.2. Rimonabant : Acomplia® | 153 |
| III.4.1.3. Sibutramine : Sibutral® | 154 |
| III.4.2. Action au niveau périphérique : l'orlistat | 154 |
| III.4.2.1. Mécanisme d'action | 155 |
| III.4.2.2. Effets indésirables | 155 |
| III.4.2.3. Contre indication | 155 |
| III.4.2.4. Interactions médicamenteuses | 156 |
| IV. La place d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decaisne) dans les traitements contre l'obésité | 157 |
| Partie 4 : De la notion de propriété intellectuelle à la législation concernant les compléments alimentaires | 158 |
| I. La réglementation concernant la culture et le commerce | 159 |
| II. D'une éventuelle commercialisation à un contentieux | 160 |
| II.1. Histoire de la commercialisation d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) . | 161 |
| II.2. La propriété intellectuelle | 164 |
| II.2.1. L'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle | 164 |

| | |
|--|-----|
| II.2.2. La convention sur la diversité biologique..... | 166 |
| II.2.3. Le contentieux entre les Bochimans et Phytopharm..... | 167 |
| II.2.4. La décision du 12 avril 2012 | 168 |
| III. La notion de compléments alimentaires | 171 |
| III.1.1. Définition au niveau national et européen | 173 |
| III.1.1.1. Leur composition..... | 174 |
| III.1.1.2. De la fabrication à la commercialisation d'un complément alimentaire :174 | |
| III.1.1.3. L'étiquetage | 176 |
| III.1.1.4. La sécurité..... | 176 |
| III.1.2. La vente de compléments alimentaires sur internet..... | 177 |
| Conclusion..... | 180 |
| Glossaire..... | 182 |
| Références bibliographiques | 185 |
| Webographie | 189 |



Figure 1 : Photographie d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) en fleur, d'après [viii]

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Photographie d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) en fleur..... | 17 |
| Figure 2 : Photographies représentant les Bochimans utilisant des « veldkros » | 27 |
| Figure 3 : Photographie représentant <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decsne) dans son environnement naturel : le désert du Kalahari..... | 28 |
| Figure 4 : Classification APG III présentant les relations entre les ordres | 36 |
| Figure 5 : Schéma représentatif de la structure d'un pollen triaperturé | 37 |
| Figure 6 : Schéma représentatif de la disposition des feuilles sur la tige..... | 40 |
| Figure 7 : Schéma représentatif de la disposition des pétales de la corolle | 40 |
| Figure 8 : Schéma représentant les différents types d'ovaire supère retrouvés | 41 |
| Figure 9 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées les moins évoluées..... | 42 |
| Figure 10 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées intermédiaires telle que la Pervenche..... | 43 |
| Figure 11 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées les plus évoluées..... | 43 |
| Figure 12 : Schéma représentatif d'une coupe vue de dessus d'un gynostège chez les Asclépiadacées | 45 |
| Figure 13 : Schéma représentatif d'une coupe vue du dessous d'un gynostège chez les Asclépiadacées évoluées | 45 |
| Figure 14 : photo représentant <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) en fleur..... | 48 |
| Figure 15 : Dessin représentant <i>H. gordonii</i> en fleur..... | 52 |
| Figure 16 : Photo représentant <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) à l'état végétatif | 53 |
| Figure 17 : Photographie d'une fleur d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne) | 54 |
| Figure 18 : Photographie de graines d' <i>Hoodia gordonii</i> Masson (Sweet ex Decne)..... | 56 |
| Figure 19 : Photographie d' <i>Hoodia pilifera</i> L. à l'état végétatif | 57 |
| Figure 20 : Photographie d'une espèce de cactus : <i>Pachycereus pringlei</i> , | 59 |
| Figure 21 : Carte représentant l'Afrique australe..... | 60 |
| Figure 22 : Structure du noyau pregnane | 69 |
| Figure 23 : Les trois principaux oses retrouvés dans la compositions des hétérosides..... | 70 |
| Figure 24 : Autres oses retrouvés en minorité dans la composition des hétérosides | 70 |
| Figure 25 : Structure de l'hoodigogénine A | 72 |

| | |
|--|-----|
| Figure 26 : Structure de la molécule P57 | 73 |
| Figure 27 : Structure du composé 2 | 74 |
| Figure 28 : Structure de la partie glucidique des hoodigosides A-K | 75 |
| Figure 29 : Structure de la partie glucidique des gordonosides A-L..... | 77 |
| Figure 30 : Structure de la calogénine..... | 78 |
| Figure 31 : Structure de la partie glucidique au niveau du carbone vingt..... | 79 |
| Figure 32 : Structure de la partie glucidique des hoodigosides L à V | 80 |
| Figure 33 : Structure des deux nouvelles génines : hoodistanal et déhydrohoodistanal | 82 |
| Figure 34 : Composés aux structures chimiques originales | 82 |
| Figure 35 : Structure de la partie glucidique des quatre composés dont la partie aglycone est l'hoodigogénine A..... | 83 |
| Figure 36 :Structure des trois composés ayant comme structure de base la calogénine | 84 |
| Figure 37 : Tableau récapitulatif des différentes molécules présentes dans la plante..... | 86 |
| Figure 38 : Chromatogramme obtenu à partir de la poudre d' <i>H. gordonii</i> | 91 |
| Figure 39 : Chromatogramme obtenu par la méthode de CLHP-UV-MS | 93 |
| Figure 40 : Chromatogramme obtenu par la méthode d'UPLC | 94 |
| Figure 41 : Spectre IR | 95 |
| Figure 42 : Chromatogramme permettant le contrôle de produits vendus dans le commerce sous forme de comprimés..... | 98 |
| Figure 43 : Chromatogramme permettant le contrôle de différents produits vendus dans le commerce | 99 |
| Figure 44 : Chromatogramme présentant un mélange entre <i>Hoodia gordonii</i> et le figuier de Barbarie | 99 |
| Figure 45 : Comparaison de différents chromatogrammes | 100 |
| Figure 46 : Première étape de la synthèse de la génine..... | 103 |
| Figure 47 : Synthèse de l'hoodigogénine du composé 8 au composé 12..... | 104 |
| Figure 48 : Etape finale de cette synthèse permettant l'obtention de l'hoodigogénine A,.... | 105 |
| Figure 49 : Evolution de la prévalence de l'obésité en France entre 1981 et 2003 | 109 |
| Figure 50 : La cascade de satiété..... | 114 |
| Figure 51 : Section frontale de l'hypothalamus présentant les différents noyaux. | 116 |
| Figure 52 : Principales voies de régulation de la satiété | 118 |
| Figure 53 : Produit vendu sur internet présenté comme contenant uniquement <i>H. gordonii</i> | 133 |
| Figure 54 : Produit vendu sur internet et contenant une association <i>H. gordonii</i> , thé vert et de la caféine | 134 |

| | |
|---|-----|
| Figure 55 : Produit à base d' <i>H. gordonii</i> vendus sur internet sous forme de patch | 135 |
| Figure 56 : Produit contenant de l' <i>H. gordonii</i> vendu sous forme de spray | 136 |
| Figure 57 : Packaging du produit 4321 Minceur Ultimate®..... | 145 |
| Figure 58 :Packaging du produit 4321 Minceur Caloriattack® | 146 |
| Figure 59 : Packaging de la boisson 4321 Minceur draineur® | 147 |
| Figure 60 : Packaging des produits 4321 Ultra Draineur®..... | 147 |
| Figure 61 : Packaging du produit Minceur 24+® | 148 |
| Figure 62 : Packaging de la bouteille du produit Minceur turbodraine® | 149 |
| Figure 63 : Packaging du produit AppetiLight®..... | 149 |
| Figure 64 : Packaging du produit Minceur Turbodraine®..... | 150 |
| Figure 65 : Packaging du produit 804 aide à la perte de poids® | 151 |
| Figure 66 : Packaging du produit 804 Coupe Faim® | 151 |
| Figure 67 :Packaging de la boisson 804 Tonique Minceur®..... | 152 |
| Figure 68 : Chronologie des principales étapes dans le but d'une éventuelle commercialisation d' <i>H. gordonii</i> | 163 |
| Figure 69 : Répartition des principaux segments de vente en pharmacie en 2008 | 172 |

Table des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau I : Synthèse des deux principales classifications botaniques | 38 |
| Tableau II : Synthèse des avantages et inconvénients des différentes méthodes utilisées afin de quantifier le P57 dans <i>Hoodia gordonii</i> et dans divers échantillons..... | 96 |
| Tableau III : Classification des différents types d'obésité en fonction de l'IMC. | 110 |
| Tableau IV : Effet de la consommation de P57 sur la prise de nourriture | 122 |
| Tableau V : Effet de la consommation de P57 sur la masse corporelle | 123 |
| Tableau VI : Effet de la consommation de P57 sur la consommation en eau..... | 123 |
| Tableau VII : Comparaison de l'effet de la consommation du P57 par rapport à celle de fenfluramine sur la prise de nourriture. | 124 |
| Tableau VIII : Comparaison de l'effet de la consommation de P57 par rapport à celle de fenfluramine sur la masse corporelle des rats. | 124 |

Liste des abréviations et acronymes :

AcCl : chlorure d'acétyl

Ac₂O : anhydride acétique

AcOH : acide acétique

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSA : agence française de sécurité alimentaire

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AGRP : agouti-related peptide

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

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

APG : angiosperm phylogeny group

ARC : noyau arqué

ATP : adénosine triphosphate

ATPase : adénosine triphosphate synthétase

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

Br₂ : dibrome

CAM : crassulaceae acid metabolism

CART : cocain and amphetamine regulated transcript

CCK : cholécystokinine

CCM : chromatographie sur couche mince

CITES : convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvage

CHCl₃ : chloroforme

CH₂Cl₂ : dichlorure de méthane

CLHP-UV: chromatographie liquide haute performance UV

CO₂ : dioxyde de carbone ou gaz carbonique

CrO₃ : trioxyde de chrome

CSIR : council for scientific and industrial research of South of Africa

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

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : diméthylformamide
FDA : food and drug administration
H₂O : eau
H₂SO₄ : acide sulfurique
HPST : hôpital, patient, santé, territoire
HPTLC: high performance thin layer chromatography
IL-6 : interleukine 6
IMC : indice de masse corporelle
K₂CO₃ : carbonate de potassium
KOH : hydroxyde de potassium
LHA : hypothalamus latéral
LiCl : chlorure de lithium
MC4-R : melanocortine 4 receptor
MeOH : méthanol
MRP-1 et 2 : multidrug resistance protein
NaBH₄ : sodium borohydrure
OMC : organisation mondiale du commerce
OMS : organisation mondiale de la santé
ONU : organisation des nations unies
PCR : polymerase chain reaction
POMC : pro-opiomélanocortine
PVN : noyau paraventriculaire
RMN : résonance magnétique nucléaire
RuBisCo : ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase-oxygénase
THF : tétrahydrofurane
TNF-alpha : tumor necrosis factor alpha
UNESCO : united Nations Educational Scientific and Cultural Organization
UV : ultra-violet
VLC : vacuum Liquid Chromatography
VMH : hypothalamus latéral
WIPO : world intellectual property organization

Introduction

Hoodia gordonii Masson (Sweet ex Decne) est une plante succulente originaire du désert du Kalahari. Elle est présente essentiellement dans la région du Namaqualand, région aride d'Afrique du Sud et de Namibie. Très souvent considérée à tort comme un cactus, elle appartient, selon les classifications, soit à la famille des Asclépiadacées, soit à la famille des Apocynacées.

Utilisée depuis de nombreux siècles par les Bochimans, peuple nomade d'Afrique du Sud pour ses propriétés satiétante et désaltérante, la substance active : le P57AS3 est contenue dans la sève.

Depuis quelques années, elle est vendue sur internet sous des formes pharmaceutiques diverses où son activité « coupe faim » est exploitée dans des compléments alimentaires à visée amincissante ainsi que dans les régimes contre l'obésité, problème majeur du XXI^{ème} siècle.

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), en 2008, plus de cinq cents millions de personnes dans le monde seraient obèses. L'obésité infantile, en particulier, augmente sans cesse. Dans le monde, plus de quarante cinq mille enfants de moins de cinq ans sont touchés par ce phénomène.

L'obésité est associée à diverses pathologies telles que le diabète, les maladies cardiaques ou les dyslipidémies.

Face à la demande croissante du public et afin de favoriser la perte de poids, de nombreux compléments alimentaires sont mis sur le marché.

Depuis quelques années, la publicité promet *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) comme une plante « coupe-faim miracle ». C'est ainsi que plus d'une centaine de produits contenant soi-disant cette plante sont commercialisés aux Etats-Unis ou en France *via* internet.

Cependant suite à une décision de l'agence française du médicament et des produits de santé, l'ANSM, datant du 12 avril 2012, l'éventuelle commercialisation d'*H. gordonii* en France semble fort compromise.

Le but de cette étude bibliographique est de rassembler les données scientifiques actuelles, de déterminer les éventuelles propriétés thérapeutiques de la plante grâce aux études réalisées sur les principes actifs présents ainsi que leur rôle sur l'organisme.

Dans la première partie de ce travail, l'étude botanique de cette plante est abordée. Tout d'abord, son utilisation traditionnelle à travers l'histoire des Bochimans est évoquée. Puis sont étudiés les caractères botaniques à travers les classifications et sa répartition géographique.

La seconde partie de ce travail est consacrée à l'étude chimique c'est-à-dire les molécules qu'il est possible d'extraire d'*H. gordonii*, leurs structures chimiques ainsi que leurs méthodes d'extraction. Les méthodes de quantification, permettant de contrôler la composition des produits présents sur le marché, sont également abordées.

En découlent les activités pharmacologiques, essentiellement celle de « coupe-faim » qui sont étudiées dans une troisième partie. Pour cela, il est nécessaire de connaître le mécanisme d'action de cette substance sur l'organisme afin de réguler l'appétit. Cette partie évoque également les différentes formes d'*H. gordonii* vendues sur internet et les risques liés à cette vente. Pour finir, un parallèle est fait entre ces produits et ceux vendus en officine comme compléments alimentaires destinés à des régimes amincissants.

La quatrième partie aborde la législation réglementant le commerce d'*H. gordonii* en tant que plante mais également celui de la molécule P57AS3. Cette molécule, encore en phase d'essais cliniques, a engendré un contentieux entre les Bochimans et Phytopharm, laboratoire pharmaceutique désireux de commercialiser le principe actif au sein de médicaments ou de compléments alimentaires. Enfin, la notion de compléments alimentaires est abordée à travers les législations européennes et françaises.

Partie 1 :

Contribution à l'étude botanique d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

I. Historique et étymologie

I.1. De l'histoire des Bochimans à l'usage d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

Depuis plus de vingt mille ans, les « San » vivent en Afrique australe dont ils sont les premiers habitants. Plus connus sous le nom de Bochimans ou en anglais Bushmen qui signifie hommes des buissons ou hommes de la brousse, ce peuple ne connaissait ni l'agriculture, ni l'élevage, mais vivait plutôt de chasse et de cueillette. Pendant que les hommes chassaient le gibier (la grande antilope parfois le buffle ou la girafe), les femmes récoltaient les « veldkros ». Il s'agissait le plus souvent de baies sèches, de fruits ou de feuilles. Cela permet d'expliquer leur très grande connaissance des plantes ainsi que de l'usage qu'il est possible d'en faire. De tout temps, les espèces du genre *Caralluma* furent utilisées contre la syphilis, certaines espèces de *Stapelia* le furent dans le traitement des otites, des maladies nerveuses, des douleurs ainsi que dans les cas d'ulcères [1, 2, i]

Au début, ces chasseurs cueilleurs se déplaçaient selon les pluies afin de se nourrir de fruits, de racines ou de gibier. Cependant, face à l'arrivée de différents peuples (des agriculteurs, des éleveurs, puis des fermiers européens), la fuite devint leur moyen de défense le plus sûr. Ainsi les différentes colonisations, par les Hollandais en 1652 puis par les Britanniques, ont poussé les Bochimans à fuir et à vivre sur des terres plus ingrates, les réduisant alors à la misère. Afin de survivre à tous ces déplacements, ils ont utilisé leurs connaissances des plantes pour se nourrir, s'hydrater ou se soigner.



Figure 2 : Photographies représentant les Bochimans utilisant des « veldkros », d'après [xiv]

C'est ainsi qu'ils découvrirent la principale propriété d'*H. gordonii*. Lors de leurs longues périodes de chasse ou de migration, les Bochimans coupaient une tige de la longueur d'un concombre, la grignotaient afin de se couper la faim. Ce savoir s'étant transmis de génération en génération, l'utilisation de cette plante reste profondément ancrée dans l'histoire des Bochimans. Son emploi en tant que « coupe-faim » est aussi retrouvé lors de la colonisation en 1652 ou encore lors de l'Apartheid. Durant cette même période, ils l'employaient également comme boisson désaltérante [1, 2, i]

Cette plante aurait également d'autres vertus et pourrait être utilisée comme remède contre les crampes abdominales, les problèmes digestifs mais également la tuberculose, l'hypertension ou encore le diabète. La plante était utilisée sous forme d'infusion pour le traitement des hémorroïdes (*figure 3*).



Figure 3 : Photographie représentant *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) dans son environnement naturel : le désert du Kalahari, d'après [v].

Pourtant ce n'est que des siècles plus tard, dans les années 1960 que l'usage d'*H. gordonii* dans le contrôle de la prise alimentaire a été reconnu et étudié.

A l'heure actuelle, les quatre-vingt-dix mille Bochimans connaissent encore la discrimination, ce qui les contraint à vivre dans une réserve située dans le désert du Kalahari, où ils maintiennent leurs traditions et continuent d'utiliser de nombreuses plantes [1, 2, i].

I.2. Une légende bochimane louant les vertus d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

Cette propriété satiétante d'*H. gordonii* est retrouvée dans une vieille légende qui s'est transmise de génération en génération, et met en scène un lion et un gnou.

« Un très vieux lion malade et solitaire errait dans le bush en quête de nourriture mais ne parvenait plus à attraper la moindre petite proie.

Dans ce même désert aride, un vieux gnou séparé de son troupeau vaguait ne trouvant d'autre nourriture que des cactées calcinées par le soleil ou des touffes de ghaap.

Le lion errant, efflanqué, misérable, dépérissait, perdait ses poils, ses dents, ses griffes. La graisse du gnou fondait sous sa peau, l'animal perdait du poids, mourait de soif, mais résistait, continuant de mâchonner des tiges de cactus, gardant toute son énergie et son allant.

Un jour dans le bush le vieux lion et le gnou se retrouvèrent face à face. Le vieux fauve darda son regard sur cette proie inespérée, réunit ses ultimes forces et bondit.

Paralysé par la peur le gnou ne parvint pas à fuir avant que son adversaire ne fût sur lui.

Les deux bêtes roulèrent sur le sol, les membres enchevêtrés. D'un coup de patte, le lion tenta d'émasculer le gnou avant de l'égorger d'un coup de gueule.

Mais le vieux fauve ayant perdu ses griffes et ses dents, son attaque fut vaine, tandis que d'un seul coup de sabot le gnou éventra le lion, gardant la vie sauve. »

Ainsi disent les anciens, pour un Bochimane perdu dans le désert, une tige de « Xhoba » peut se révéler la plus précieuse des armes [ii].

I.3. De sa dénomination vernaculaire à un nom scientifique

Le nom de cette plante diffère selon qu'il s'agit de sa désignation par les Bochimans ou bien celle plus scientifique, variant selon les classifications.

I.3.1. Dénomination vernaculaire

En Afrique du Sud, les plantes du genre *Hoodia* sont retrouvées sous l'appellation de « veldkros » qui signifie la nourriture venant du velt. Ce terme désigne une région d'Afrique australe au relief peu marqué recouvert d'herbes et d'arbustes.

Dans leur dialecte, les Bochimans qualifiaient de « gaap » ou « guaap », les plantes comestibles. *H. gordonii* était ainsi désignée sous les noms de « xhoba », « bitterghaap » ou « bobbejaanghapp » [2].

De plus, selon les classifications, les termes utilisés pour décrire cette plante varient également. Ainsi les dénominations de *Stapelia gordonii* (en 1797), de *Gonostemon gordonii* (en 1826), puis de *Monothylaceum gordonii* (en 1837) évoquent toutes cette même plante : *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne).

Les études moléculaires ont d'autre part prouvé que les espèces connues sous les noms d'*Hoodia bainii* (Dyer) ou encore *Hoodia burkei* (Brown) sont des variétés d'*Hoodia gordonii* [2].

I.3.2. Etymologie

Le genre *Hoodia* fut dédié à Mr Hood, un producteur anglais de plantes succulentes dans les années 1830. Le nom de l'espèce : *gordonii* fait référence à Robert Gordon qui fut le premier à découvrir cette plante sur les bords du fleuve Orange. Le nom fut validé en 1844 par Joseph Decaisne [3].

II. Etude botanique d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

II.1. Les différents systèmes de classification

En botanique, plusieurs systèmes de classification coexistent, la classification traditionnelle est à distinguer de la classification APG (Angiosperm Phylogeny group).

Selon le système de classification utilisée, *H. gordonii* n'appartient pas à la même famille. Afin de mieux comprendre d'où provient cette nuance, nous allons aborder dans un premier temps, ces deux types de classifications. Dans un deuxième temps, nous étudierons les caractères communs et les différences entre ces deux familles.

II.1.1. La classification traditionnelle

Déjà du temps d'Aristote, des classifications botaniques existaient. Ces dernières reposaient sur les caractères observables des plantes. Cependant la première classification reconnue et utilisée fut beaucoup plus tardive.

Au XVII^{ème} siècle, Carl van Linné (1707-1778), botaniste suédois, se basa sur le nombre d'étamines*¹, caractère évolutif selon lui le plus important. Cette classification était très limitée et d'autres botanistes (Lamarck, Darwin, Cronquist) ont par la suite suggéré d'autres classifications [3].

En 1981, Arthur Cronquist (1919-1992) proposa une classification basée sur les critères de ressemblances et de différences morphologiques, anatomiques et chimiques. Ainsi les végétaux présentant un nombre élevé de ressemblances sont réunis au sein d'un même groupe.

¹ Les mots suivis d'un astérisque trouvent leurs significations dans le glossaire page 181-183

De nos jours, cette classification, encore utilisée, repose sur les caractères observables. Elle est néanmoins arbitraire car elle ne permet pas de retracer la parenté et l'évolution des espèces. En effet, cette classification inclut l'hypothèse que toutes les espèces sont apparues en même temps et n'ont pas connu de variations [3,4].

Ainsi, le système proposé présente deux branches : les Liliopsida (anciennement monocotylédones*) et les Magnoliopsida (anciennement dicotylédones*).

D'après la classification de Cronquist, *H. gordonii* appartient à la classe des Magnoliopsida, sous classe des Asteridées, ordre des Gentianales, famille des Asclépiadacées [3, 4].

Bien que la répartition par tribu ne soit pas aisée, cinq sont à distinguer. Les trois premières, moins connues, sont les Périplocées, constituées d'un genre unique : *Raphionacme*, les Cyananchées, regroupant les genres *Sarcostemma* et *Cynanchum*, enfin les Marsdéniiées dans laquelle est retrouvé le genre *Focké*. Les deux dernières : les Céropégiées et les Stapéliées sont les principales et les plus importantes en terme de nombre d'espèces [4].

D'une part, les Céropégiées sont une tribu quelque peu hétéroclite. Elle comporte aussi bien des espèces non succulentes que d'autres possédant des tiges ou des feuilles succulentes. Des espèces ayant de longues tiges charnues, des grappes de tubercules* ou bien un gros caudex* unique sont également retrouvées dans cette tribu. Ce sont des plantes solitaires, poussant à l'ombre des buissons, pouvant passer inaperçues dans la nature mais possédant cependant de très jolies fleurs en forme de lanterne chinoise.

D'autre part, les Stapéliées n'englobent que les plantes à tiges succulentes. Les rameaux sont épais, souvent mous et juteux et recouverts de petites côtes surmontées la plus part du temps par un aiguillon, dernier vestige des feuilles. Cela permet d'expliquer la ressemblance et la confusion, au premier abord avec un cactus [4].

H. gordonii appartient à cette dernière tribu qui se subdivise en nombreux genres parmi lesquels *Caralluma*, *Stapelia*, *Tricholum*, *Hoodia* et qui comporte entre quatre cent à quatre cent cinquante espèces. La distinction entre les différents genres n'est pas simple.

Auparavant, elle était basée sur les caractéristiques de la couronne*. En l'absence de fleur*, le seul moyen permettant l'identification était de prélever un petit morceau de chaque touffe observée, de le bouturer et d'attendre sa floraison. Généralement, l'observation apportait la conclusion qu'il s'agissait de plusieurs espèces différentes.

A présent, des différences à l'intérieur d'une même espèce apparaissent, nécessitant un remaniement de cette classification [4].

Ainsi d'après la classification de Cronquist, *H. gordonii* appartient à la tribu des Stapéliées, genre *Hoodia*.

II.1.2. La classification APG III

Plus récente, cette classification, également appelée classification phylogénétique, est basée sur les variations dans l'enchaînement des bases nucléotidiques de certains gènes connus et choisis.

Les années soixante sont marquées par l'apparition et le développement de la biologie moléculaire. Une trentaine de botanistes se regroupèrent sous le nom APG (Angiosperm Phylogeny Group) et entreprirent alors l'étude de certains gènes.

La première classification APG I fut dressée en 1998 suivie d'une seconde version appelée classification APG II en 2003. Dans cette version, les Angiospermes ne sont plus divisées en Monocotylédones et en Dicotylédones mais selon la nature du grain de pollen : Eudicotylédones* (pollen triaperture) et Magnoliides (pollen monoaperture).

En 2008, cette classification est révisée par les derniers travaux réalisés, il s'agit de la classification APG II modifiée.

Enfin, en 2009, la classification APG III est établie. Cette troisième et dernière version complète les données de la classification précédente mais n'apporte pas de nouvelles modifications concernant la classification de la plante que nous étudions [6].

La cellule végétale est composée de trois génomes : le chloroplaste*, la mitochondrie* et le noyau.

L'essor des méthodes de séquençage leur permit de se baser sur les caractères moléculaires des végétaux afin de déterminer les liens de parenté des espèces entre elles. Ils observèrent que les gènes assurant une fonction importante mutaient plus faiblement et plus lentement que d'autres.

Ils purent ainsi déduire que les espèces ayant le plus grand nombre de ressemblances au sein des séquences d'acides aminés, lesquels constituent les protéines, étaient réunies au sein d'une même famille [3].

Par conséquent, les gènes les plus souvent utilisés pour déterminer la parenté entre les végétaux sont le gène chloroplastique *rbcL*, l'ARN ribosomique 18S et le *atpβ* [3].

✓ La RuBisCo

La RuBisCo ou ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase-oxygénase est l'enzyme la plus abondante sur terre, variant peu, elle est conservée au cours de l'évolution.

Cette enzyme est responsable de la photosynthèse, il s'agit du principal accepteur de carbone permettant la fixation de celui du CO₂ dans les chloroplastes. Une variation de cette enzyme entraîne la mort du végétal.

Elle se compose de deux chaînes protéiques dont la chaîne légère est synthétisée par le gène *rbcL* de l'ADN cytoplasmique. Ce gène a été choisi car il est suffisamment long et la cellule végétale en contient de nombreuses copies.

L'étude de ce gène a ainsi permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle les Apocynacées et les Asclépiadacées sont réunies au sein d'une même famille [3].

✓ L'ARN ribosomique

De nombreux gènes de l'ARN ribosomal ont été étudiés, notamment celui codant pour la chaîne 18S indispensable à la traduction de l'ARN messager (ARNm) en protéines. De très grande taille, celui-ci a été retenu en raison de sa stabilité au cours de l'évolution. En effet, une mutation du gène *rbcL* entraîne également la mort du végétal.

Il s'agit donc d'un autre marqueur. L'étude de ce gène a permis de vérifier et d'affirmer les hypothèses mises en évidence suite à l'étude du gène *rbcL* [3].

✓ L'*atpB*

L'*atpB* est un gène codant pour la chaîne β de l'ATPase membranaire dans les chloroplastes. L'ATP (Adénosine TriPhosphate) est une molécule fournissant l'énergie nécessaire aux réactions chimiques [3].

Tout comme les deux gènes précédents, une mutation de ce gène entraîne également son inactivation.

La classification APG III a ainsi l'avantage de montrer les espèces ayant une parenté proche et de ne pas présenter de hiérarchisation entre les espèces. L'évolution leur a donné la propriété d'être adaptées à leur milieu [3].

De plus, depuis les années quatre-vingt, les techniques de séquençage automatique prennent leur essor notamment grâce à l'apparition de la PCR : Polymerase Chain Reaction. Cette technique rapide et facile accélère le travail mécanique et la collecte des données [3].

De ces différentes études, les botanistes ont établi un arbre phylogénétique (*figure 4*) présentant les relations entre les ordres et certaines familles [3, 6].

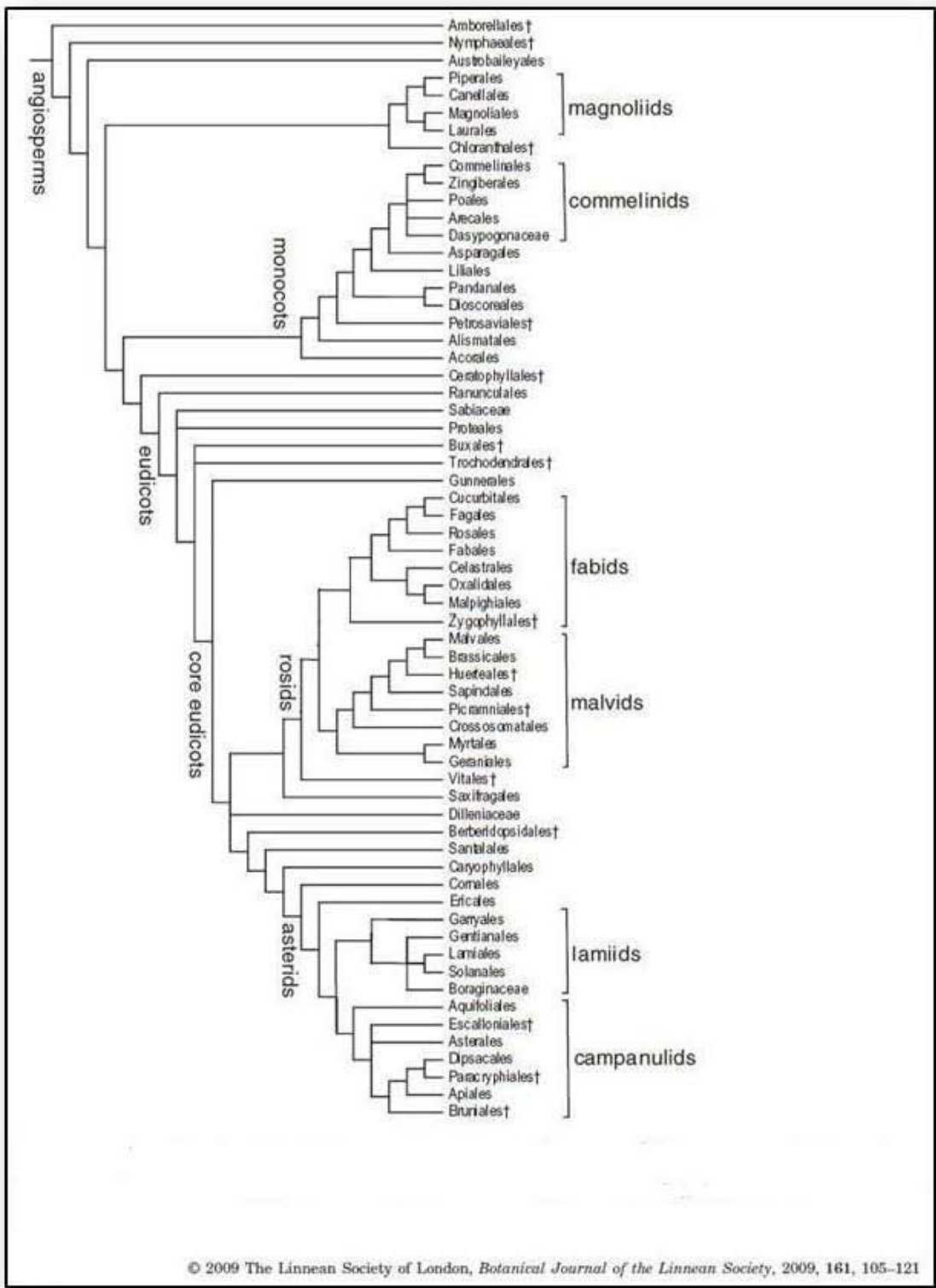


Figure 4 : Classification APG III présentant les relations entre les ordres, d'après [6].

Ainsi, d'après cette classification, *H. gordonii* est une Angiosperme, c'est-à-dire plante à ovaire*. Elle appartient à la classe des Eudicotylédones. Ce sont des plantes au pollen triaperturé c'est-à-dire qu'il y a trois ouvertures permettant de réguler la pression osmotique et de faciliter la germination du tube pollinique* (*figure 5*) [3].

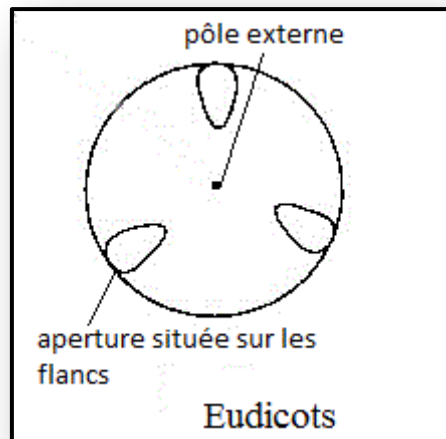


Figure 5 : Schéma représentatif de la structure d'un pollen triaperturé, caractéristique première des Eudicotylédones, d'après [3]

Les Eudicotylédones se divisent en deux groupes. Le premier forme le clade des Rosidées tandis que le second, auquel appartient *H. gordonii*, constitue celui des Astéridées. La particularité de ce clade est la soudure des pétales* et des carpelles*. La gamopétalie* assure une meilleure protection des organes reproducteurs tandis que la syncarpie* permet la protection des ovules*.

Les Astéridées comprennent deux principaux clades : les Lamiidées ou Euastéridées I contenant l'ordre des Gentianales et les Campanulées ou Euastéridées II.

L'originalité des Lamiidées provient de la formation d'abord séparée des pétales puis leur soudure permettant la formation du tube de la corolle*.

L'ordre des Gentianales regroupe les espèces ligneuses et tropicales les moins évoluées et se différencie en cinq familles : Loganiacées, Gentianacées, Gelsemiacées, Rubiacées et Apocynacées. Cette dernière famille inclut celle des Asclépiadacées trouvée dans la classification de Cronquist.

Selon la classification APG III, *H. gordonii* est une Angiosperme. Elle appartient au clade des Astéridées, clade des Lamiidées, ordre des Gentianacées, famille des Apocynacées [3].

II.1.3. Résumé des classifications d'*Hoodia gordonii* (Sweet ex Decne)

Tableau I : Synthèse des deux principales classifications botaniques utilisées à l'heure actuelle

| Classification Cronquist | Classification APG II |
|---------------------------------|------------------------------|
| Règne : <i>Plantae</i> | Clade : Angiospermes |
| Division : Magnoliophyta | Clade : Dicotylédones vraies |
| Classe : Magnoliopsida | Clade : Astéridées |
| Sous classe : <i>Astéridées</i> | Clade : Lamiidées |
| Ordre : Gentianale | Ordre : Gentianacées |
| Famille : Asclépiadacées | Famille : Apocynacées |
| Genre : <i>Hoodia</i> | Sous famille : Asclépioïdées |
| Espèce : <i>gordonii</i> | |

II.2. Deux familles imbriquées : les Apocynacées et les Asclépiadacées

H. gordonii ayant été classée selon les classifications dans l'une et l'autre de ces deux familles, il semble intéressant d'étudier ces deux familles : leurs caractères communs et leurs différences.

De plus, comme l'ont démontré les différentes classifications notamment grâce aux études moléculaires, ces deux familles ont fusionné entre elles pour ne former plus qu'une seule et même famille celle des Apocynacées. En effet, selon la classification APG III, les Asclépiadacées sont la suite phylogénétique des Apocynacées.

A elles deux, elles comprennent environ trois mille cinq cents espèces. L'appareil reproducteur est très évolué car il permet la pollinisation* par les insectes.

Le nom d'Asclépiadacée provient du grec Asklépios, héros guérisseur puis dieu de la santé et de la médecine [3].

II.2.1. Caractéristiques communes

II.2.1.1. Description de l'appareil végétatif

Ce sont des espèces ligneuses, tropicales présentes dans l'hémisphère Sud. Ces plantes sont sécrétrices de latex*, certaines d'entre-elles furent même utilisées par les Allemands, afin d'obtenir du caoutchouc pour fabriquer des pneus [3].

Les feuilles peuvent être soit verticillées, plusieurs feuilles sont réunies à un nœud sur la tige, soit opposées (*figure 6*) [3].



Figure 6 : Schéma représentatif de la disposition des feuilles sur la tige : verticillée à gauche et opposée à droite, d'après [iii]

II.2.1.2. Description de l'appareil reproducteur (androcée et gynécée)

L'appareil reproducteur est très caractéristique et très évolué puisqu'il permet la pollinisation par les insectes. Les fleurs sont régulières et groupées en cyme*.

✓ La corolle

La corolle* est généralement à préfloraison* tordue, chaque pétale étant recouvrant/recouvert. Elle est souvent doublée par des appendices corollins formant une couronne à l'intérieur de la corolle. Plus rarement, la préfloraison valvaire est trouvée, les pétales étant alors bord à bord (*figure 7*) [3].

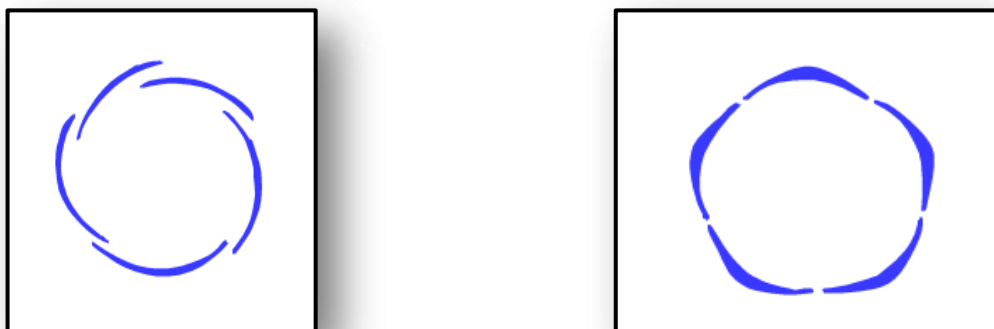


Figure 7 : Schéma représentatif de la disposition des pétales de la corolle ayant une préfloraison tordue à gauche et une préfloraison valvaire à droite, d'après [iv]

✓ L'ovaire

Chez les Apocynacées et les Asclépiadacées, l'ovaire est supère c'est-à-dire qu'il se trouve au dessus de tout (*figure 8*).

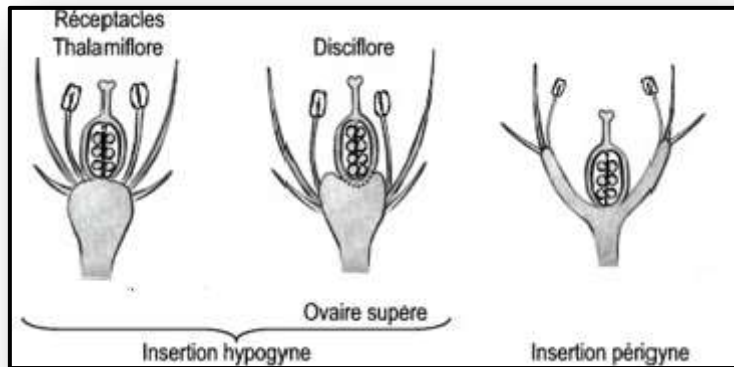


Figure 8 : Schéma représentant les différents types d'ovaire supère retrouvés, d'après [3]

✓ Le gynostège

Les étamines et les carpelles sont groupés et forment un gynostège*. Il s'agit d'une colonne au centre de la fleur résultant de la soudure des organes mâles et femelles. Cette structure est également retrouvée chez les Orchidées sous le nom de gynostème [9].

Formule florale : 5S+5P+5E+5C

Ainsi ces nombreuses caractéristiques communes sur le plan botanique renforcent les conclusions issues des études moléculaires que ces deux familles, d'abord séparées, sont, en réalité, fondues l'une dans l'autre.

II.2.2. Principales différences entre les Apocynacées et Asclépiadacées

Afin de mieux comprendre pourquoi la classification traditionnelle distinguait ces deux familles, l'une de l'autre, nous allons donc aborder les caractéristiques propres à chacune de ces deux familles.

II.2.2.1. L'évolution de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées

Selon les espèces, le mode de pollinisation diffère. Il peut être direct chez les espèces les moins évoluées ou indirect, se faisant par l'intermédiaire d'insectes chez les espèces les plus évoluées.

L'androcée* comporte cinq étamines libres avec quatre sacs polliniques*.

Chez les espèces les moins évoluées, par exemple le Frangipanier, les deux carpelles au centre sont libres à la base et comportent un style* allongé par un stigmate*. Les anthères* sont donc situées au dessus des stigmates. L'autopollinisation est alors possible grâce aux fentes de déhiscence* tournées vers l'intérieur de la fleur (*figure 9*) [3].

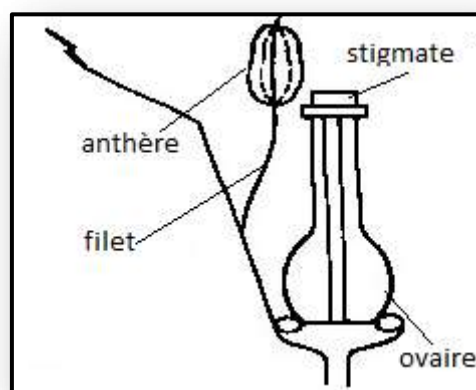


Figure 9 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées les moins évoluées, d'après [3]

Au cours de l'évolution, la pollinisation directe devient impossible. En effet, l'anthère descend le long du filet* et se retrouve au dessous des stigmates. Ceux-ci se soudent alors en un plateau stigmatique (*figure 10*) [3].

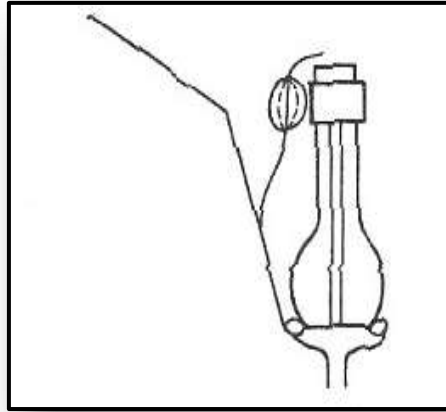


Figure 10 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées intermédiaires telle que la Pervenue, d'après [3]

Chez les espèces les plus évoluées, l'anthère perd deux de ses sacs polliniques et vient se placer en dessous du niveau des stigmates. Au sommet de l'étamine se développe un apex* stérile ressemblant à un plumeau. Celui-ci va se recourber au dessus des stigmates afin de former un dôme (*figure 11*) [3].

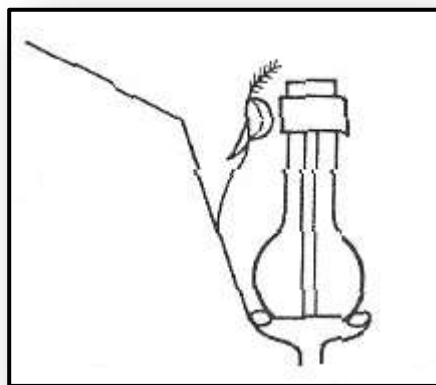


Figure 11 : Schéma représentatif de l'appareil reproducteur chez les Apocynacées les plus évoluées, d'après [3]

L'insecte doit alors se faufiler entre les étamines et les carpelles afin de se charger du pollen. Celui-ci sera alors déposé sur la partie fertile du plateau stigmatique d'une autre fleur.

Les grains de pollen* sont libres entre eux.

Selon les espèces, le fruit* est variable. Il peut s'agir d'une baie*, d'une drupe* ou d'un double follicule* [3].

Parmi les Apocynacées, de nombreuses espèces ayant des propriétés pharmaceutiques sont retrouvées. Par exemple, la Pervenche de Madagascar est utilisée dans des traitements contre la leucémie grâce à la vinblastine et la vincristine (des alcaloïdes). Le Rauwolfia contient des alcaloïdes hypotenseurs d'où son utilisation dans l'hypertension. Le Strophanthus est un remède contre les troubles cardiaques car il renferme des hétérosides cardiotoniques [3].

II.2.2.2. La particularité des Asclépiadacées : l'agglutination des grains de pollen

La particularité de cette famille provient de l'agglutination des grains de pollen, en pollinie ou tétrade, selon les espèces plus ou moins évoluées.

Pour les moins évoluées, les grains de pollen s'agglutinent par quatre et forment alors une tétrade. Le gynostège a un aspect pentagonal avec en son centre deux sacs polliniques fertiles. Ces deux sacs polliniques contiennent une urne remplie d'une substance gluante et visqueuse. Les tétrades de pollen s'agglomèrent dans cette urne ayant la forme d'une « cuillère ».

L'insecte se pose sur le plateau et se glisse dans l'urne permettant la fixation des tétrades de pollen sur ses pattes (*figure 12*) [3].

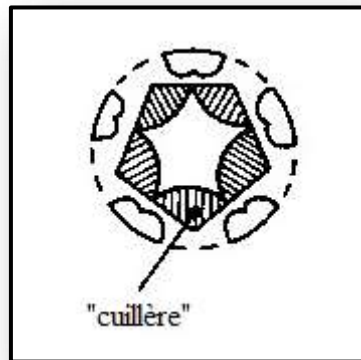


Figure 12 : Schéma représentatif d'une coupe vue de dessus d'un gynostège chez les Asclépiadacées, d'après [3]

Pour les plus évoluées, les grains de pollen sont réunis en une masse gluante appelée pollinie. Il y a deux pollinies par étamine, une pollinie correspondant à un sac pollinique. Les deux autres sacs sont transformés en une sorte de pétale au centre de la fleur.

Au niveau du bourrelet se différencient deux caudicules* rendant possible la jonction entre deux pollinies proches. L'insecte emporte alors l'ensemble : pollinie et caudicules afin d'assurer la pollinisation (*figure 13*) [3].

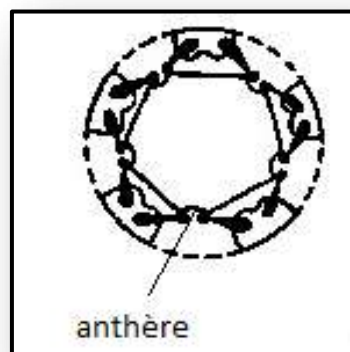


Figure 13 : Schéma représentatif d'une coupe vue du dessous d'un gynostège chez les Asclépiadacées évoluées, d'après [3]

Le fruit est variable. Il peut s'agir d'une baie, d'une drupe ou d'un double follicule selon les espèces.

D'une manière générale, les Asclépiadacées ont peu d'intérêt pharmaceutique [6].

II.2.3. La fleur caractéristique des Apocynacées

Très caractéristique, elle se compose de l'extérieur vers l'intérieur de cinq couronnes. Cinq petits sépales* entourent les cinq pétales qui forment à leur base une sorte de soucoupe.

De nombreuses excroissances ayant un rôle d'attraction sont présentes.

Une sorte de collerette appelée annulus peut exister.

Un peu plus vers l'intérieur, il y a deux couronnes constituées de cinq éléments chacune. La plus proche du centre est composée de deux lobes : un lobe externe et un lobe interne.

Ce dernier possède une colonne centrale surélevée recouvrant ainsi les deux pistils* totalement libres.

Les cinq étamines apparaissent comme des mamelons au sommet de cette colonne centrale. Les anthères sont constituées de deux masses polliniques [7].

II.3. Description botanique d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

Le genre *Hoodia* comporte une vingtaine d'espèces succulentes parmi lesquelles certaines seraient également utilisées par les « San » pour sa propriété satiétante. De plus, les genres *Trichocaulon*, *Monocytaleum*, *Scyantus* appartiennent également à cette subdivision.

II.3.1. Découverte de la plante

Carl Peter Thunberg (1743-1828), naturaliste suédois désigné comme étant le Père de la botanique sud africaine, a décrit la première espèce d'*Hoodia* en 1773, il s'agissait d'*Hoodia pilifera* L..

Robert Gordon, le premier, découvre *H. gordonii* lors de son exploration du fleuve Orange, en Afrique du Sud, entre 1777 et 1779. Cependant, il n'a récolté la plante que lors de la dernière année de son périple dans la grande région du Namaqualand, située au nord du fleuve Orange [5].

En 1779, cette plante fut publiée sous le nom de *Stapelia gordonii* par Masson.

L'année suivante, Sir Henry Barkley envoya des spécimens de l'espèce à Robert Sweet (1783-1835) botaniste anglais, qui la classa dans le genre *Hoodia*. Elle est également retrouvée listée dans la première édition d'Hortus Britannicus, un catalogue des plantes cultivées dans les jardins de Grande-Bretagne mais personne ne sait qui l'a introduite, ni quand [5].

Ce n'est ainsi qu'en 1830 qu'*H. gordonii* fut décrite par Robert Sweet dans la seconde édition de l'ouvrage Hortus Britannicus.

En 1844, Decaisne valida le nom et la description [5].



Figure 14 : photo représentant *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) en fleur, d'après [v].

II.3.2. Description botanique du genre *Hoodia*

Ce genre étant encore peu connu, il nous semble intéressant d'étudier ces principales caractéristiques.

Souvent assimilé à tort aux cactacées, le genre *Hoodia* regroupe environ dix-sept espèces de plantes succulentes arbustives. Parmi ces espèces se trouvent *Hoodia currori* (Decaisne), *Hoodia gibbosa* (Nel), *Hoodia lugardii* (Brown) ou encore *Hoodia pillansii* (Brown).

Ce sont des plantes xérophytes* pouvant mesurer entre vingt-cinq et soixante-dix centimètres de hauteur.

En 1993, Bruyns divisa ce genre en deux sous-genres : *Hoodia* et *Trichocaulon*. Deux éléments principaux permettent de les différencier : le pédicelle* et la corolle. Chez les espèces du sous genre *Hoodia*, le pédicelle est plus long, la corolle de couleur pourpre violacée, présente une dépression centrale. De plus, celle-ci est deux fois plus large que longue [5].

II.3.2.1. Description de l'appareil végétatif des plantes appartenant au genre *Hoodia*

Les tiges robustes, ramifiées à la base, dressées, peuvent mesurer de trente centimètres à deux mètres vingt de long et entre deux centimètres et demi et six centimètres de diamètre. De couleurs grises à vertes, elles sont épineuses, charnues et cylindriques.

Elles se divisent en de nombreuses côtes mamelonnées dont chaque mamelon se termine par une excroissance : un aiguillon mou. Les feuilles, dont la nervure principale est effilée, sont vivaces [4, 5, 7].

II.3.2.2. Description de la fleur des plantes appartenant au genre *Hoodia*

Les fleurs très larges allant jusqu'à dix centimètres de diamètre peuvent apparaître soit simultanément soit par groupe de deux ou trois.

Les inflorescences peuvent être simples ou composées. Elles sont portées par un pédicelle glabre, de longueur variable, allant de un demi-millimètre à six centimètres de long et mesurant entre un et quatre millimètres de diamètre.

✓ Le calice

Le calice* est formé de cinq sépales imbriqués à la base. Ceux-ci ont une forme ovale à lancéolée.

✓ La corolle

La corolle, de couleur jaune à brun, plus ou moins alterne et actinomorphe*, peut mesurer de huit millimètres à dix-sept centimètres de diamètre.

Les pétales sont de tailles et de formes variables : petits ou grands, ayant une forme de plat ou de coupe. A l'extérieur, ils sont glabres et lisses tandis que l'intérieur est glabre avec de petites pustules. Les pétales peuvent être également légèrement poilus.

✓ L'appareil reproducteur

Les étamines sont soudées en un corps cylindrique appelé colonne qui entourent les deux carpelles libres. Cette colonne produit deux excroissances : la couronne externe et la couronne interne qui vont jouer deux rôles, d'une part celui de guide en attirant les insectes vers la colonne des étamines, d'autre part celui de barrière pour repousser les visiteurs indésirables.

Les cinq lobes de la couronne externe sont peu visibles seulement marqués par la présence de cinq petites dents recourbées. Les cinq lobes de la couronne interne sont séparés

par des sillons destinés à recevoir les pollinies amenées par les insectes. Ces pollinies comportent de courts caudicules.

Ce mécanisme très particulier explique pourquoi les hybrides* sont très rares même lorsque les différentes espèces poussent côte à côte.

Les fleurs durent plusieurs jours.

Une fois fécondées, les carpelles se transforment en follicules rouge-vert, élancés, pouvant atteindre jusqu'à vingt centimètres. Chaque fruit s'ouvre libérant ainsi un nuage de graines rondes ou en forme de poire, ailées ayant au niveau apical une touffe de poils [5, 7, 8].

II.3.3. Description botanique d'*H. gordonii*

H. gordonii mesure de quarante-cinq centimètres à un mètre de hauteur. La floraison a lieu de juin à octobre. Les plants vivent environ quinze ans, mais peuvent atteindre jusqu'à vingt-cinq ans (*figure 15*).

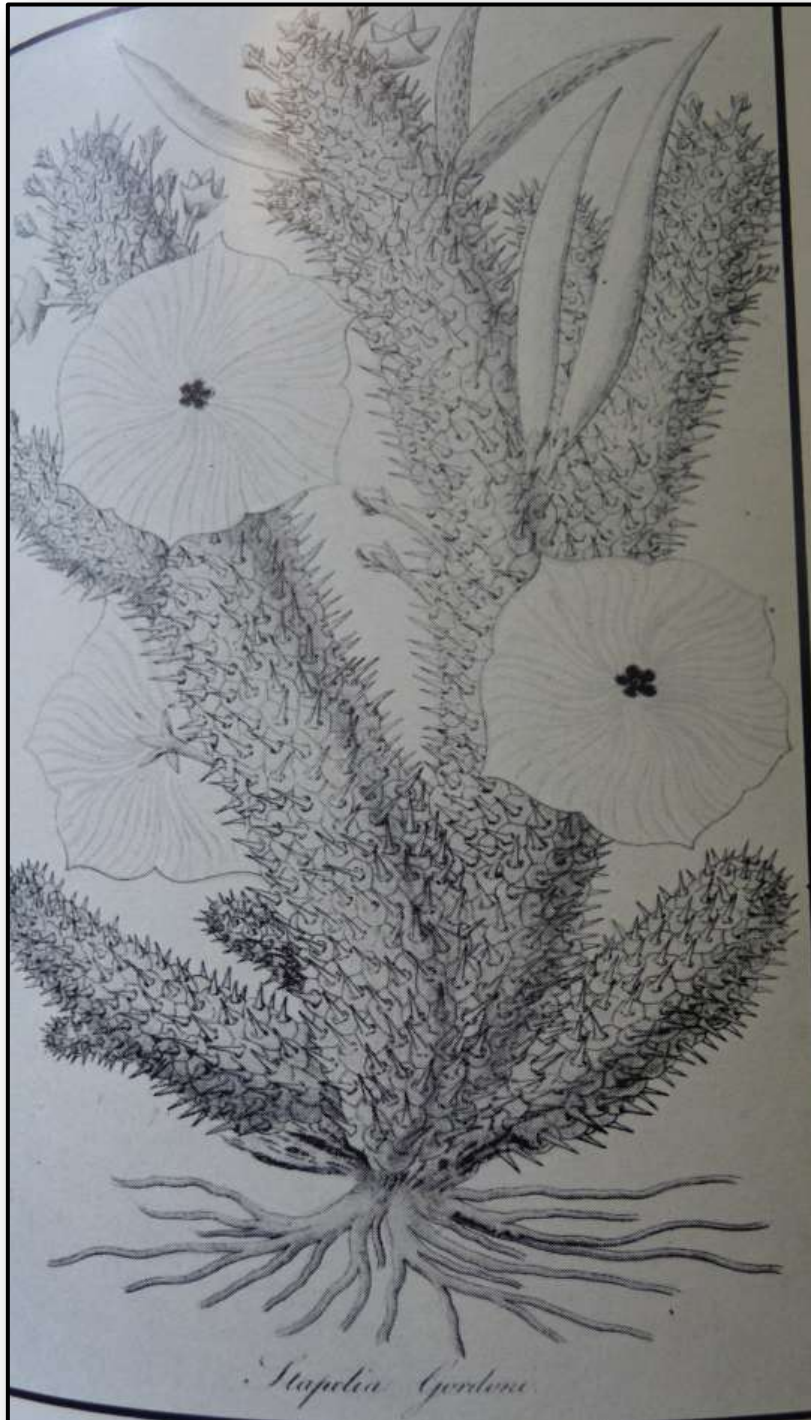


Figure 15 : Dessin représentant *H. gordonii* en fleur, Sweet x 0.25, d'après [5]

II.3.3.1. Caractéristiques de l'appareil végétatif d'*Hoodia gordonii* Masson
(Sweet ex Decne)



Figure 16 : Photo représentant *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) à l'état végétatif, d'après [8]

Les tiges droites, charnues et épaisses peuvent aller jusqu'à cinq centimètres de diamètre, de couleur vert foncé à grises et mesurent environ cinquante centimètres à un mètre de long. Très anguleuses, elles sont ornées chacune de nombreuses épines sombres (entre onze et dix-sept) mesurant environ deux millimètres. Ces tiges ont un port cactiforme d'où leur confusion assez fréquente avec des cactus.

Les tubercules droits sont composés de onze à dix sept côtes saillantes (*figure 16*) [5, 7, 8].

II.3.3.2. Caractéristiques de la fleur d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)



Figure 17 : Photographie d'une fleur d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne), d'après [7]

Les inflorescences sont par groupe de une à quatre fleurs, parfois légèrement pédonculées à la base.

Le pédicelle ou filet portant les étamines est glabre, mesurant entre un centimètre et demi à deux centimètres.

✓ Le calice

Les sépales, de petite taille de l'ordre de quelques millimètres, ovales et lancéolés sont glabres et situés contre la corolle [5, 7, 8].

✓ La corolle

Cette dernière composée de cinq pétales distincts, présente une dépression centrale faisant penser à un bouton et mesure entre cinq et dix centimètres de diamètre. A l'extérieur, les pétales glabres sont de couleur brun clair parcourus par de fines nervures noires tandis qu'à l'intérieur ils sont de couleur plus soutenue allant du marron clair au pourpre. La face interne des pétales est parsemée de fines papilles glabres rouge foncé, ressemblant à du velours avec au sommet un fin poil. Les marges, légèrement recourbées vers l'extérieur, sont de couleur pourpre pâle [5, 7, 8].

En contre bas, la couronne externe, d'un pourpre plus sombre, touche les marges de la corolle. Les lobes peuvent être soit émarginés soit plus courts, obtus et bifides au sommet de l'apex.

La couronne interne peut être soit indivisée soit divisée à partir du milieu vers le sommet en deux appendices étalés à la base et devenant plus obtus au sommet (*figure 17*).

Les fleurs ont une odeur de viande avariée ce qui leur a valu le nom de «fleur charogne». Toutefois, il s'agit d'une stratégie évolutive afin d'attirer les insectes pollinisateurs tels que les mouches (*Musca domestica*) qui se nourrissent essentiellement de viande avariée [5, 7, 8].

✓ Le fruit

Ce dernier est un follicule, mesurant de neuf à onze centimètres, fusiforme, effilé sur un côté, plus crochu au sommet. La graine n'est pas visible (*figure 18*).



Figure 18 : Photographie de graines d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) prise pour le Jardin Botanique de New York, d'après [9]

II.3.4. Description d'une autre espèce d'*Hoodia* : *Hoodia pilifera* L.

Le genre *Hoodia* étant peu connu, nous allons aborder de façon très succincte une autre plante appartenant à ce genre: *Hoodia pilifera* L., fréquemment citée et dans le but d'illustrer la description du genre faite précédemment.

Il s'agit de la première espèce d'*Hoodia* découverte par Thunberg et Masson en 1773 près d'Oudtshoorn, en Afrique du Sud. Son nom provient du latin, « pili » signifiant poil, cheveux, baguette et de « fero » signifiant porter, transporter [5].



Figure 19 : Photographie d'*Hoodia pilifera* L. à l'état végétatif, d'après [vi]

Cette plante est retrouvée sous les noms de *Stapelia pilifera*, *Trichocaulon piliferum* ou encore *Piaranthus piliferus*.

Elle se situe dans les zones arides, entre trois cents et neuf cents mètres d'altitude.

Les plants mesurant environ cinquante centimètres portent des tiges charnues, nervurées et épineuses de couleur gris-vert [5].

Les inflorescences regroupent une à trois fleurs ayant une odeur désagréable de poisson.

La corolle de couleur vert-rouge possède une dépression centrale comme *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne). Ses marges sont légèrement épaissies avec de temps en temps un anneau discret. Les pétales glabres à l'intérieur possèdent des papilles disposées en une colonne (*figure 19*).

La floraison a lieu aux mois d'août et de septembre [5].

La plante a un goût d'eau, quelque peu insipide.

Il existe trois variétés d'*Hoodia pilifera* L. : *Hoodia pilifera* variété major, *Hoodia pilifera* variété annulata, *Hoodia gordonii* variété pillansii [5].

II.4. Explication de la confusion entre le genre *Hoodia* et les Cactacées

Hoodia gordonii Masson (Sweet ex Decne) est souvent considéré à tort comme un cactus, ce qui lui a valu la désignation de « faux cactus ».

Les cactus ou Cactacées, du grec «kaktos» signifiant chardon, présentent un point commun majeur. Cependant de nombreuses différences permettent d'éviter cette confusion (*figure 17*) [vi].

La majorité des Cactacées sont, comme les plantes du genre *Hoodia*, des plantes succulentes c'est-à-dire qu'elles stockent dans leurs tissus des réserves de « suc » pour faire face aux longues périodes de sécheresse.

Le premier critère permettant la distinction entre ces deux familles est la présence d'aréoles, chez les Cactacées. Il s'agit de dépressions dans l'épiderme, garnies de laine ou de duvet leur donnant l'aspect de coussinets d'où sont issus les segments ou rejets, les fleurs, et les feuilles transformées qui sont les épines, soies [vi].

La deuxième différence provient de l'ovaire en position infère chez les cactus alors qu'il est supère chez *Hoodia*.

Enfin, chez les Cactacées, le fruit est une baie à une seule loge, il n'y a pas de cloisons internes séparant les graines.

De plus, les Cactacées se trouvent uniquement en Amérique du Sud. Christophe Colomb a répandu les cactus dans le monde [vi].



Figure 20 : Photographie d'une espèce de cactus : *Pachycereus pringlei*, d'après [vii]

III. Répartition géographique d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

III.1. A l'état naturel

H. gordonii est une plante originaire d'Afrique du Sud et de Namibie. Elle est le plus souvent rencontrée dans le désert du Kalahari (figure 21). Toutefois, elle a également été retrouvée dans la Province du Cap et le Namaqualand. Cette région recouvre de nombreux pays tels l'Afrique du Sud, l'Angola, le Botswana ou encore Madagascar (figure 21) [5].

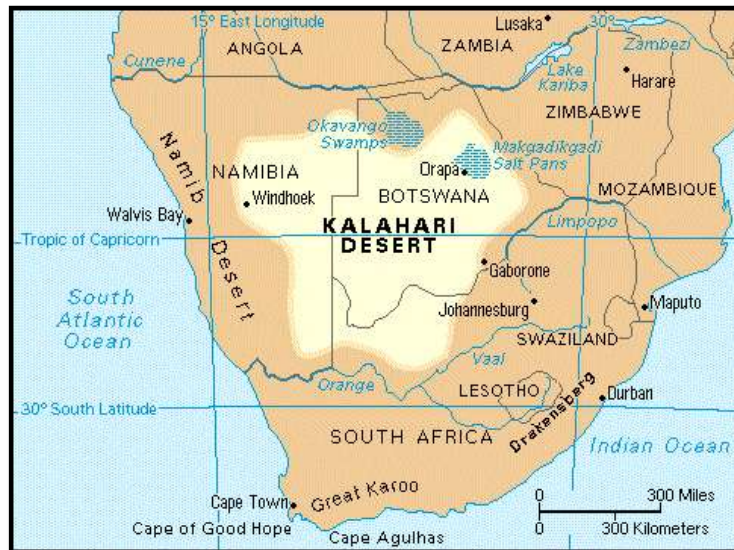


Figure 21 : Carte représentant l'Afrique australe, d'après [vii]

H. gordonii pousse dans des zones semi désertiques extrêmement arides sur des sols sablonneux et rocailloux où la végétation environnante est rare et saisonnière. Le plus souvent elle pousse en plein soleil entre les rochers et en petit groupe. Elle peut, parfois, vivre sous la protection d'autres plantes désertiques.

C'est une plante capable de supporter des conditions extrêmes pouvant aller d'une chaleur supérieure à quarante degrés à une température de moins trois degrés. De décembre à avril, la plante reste à l'état végétatif.

Pour vivre dans un milieu hostile, cette plante a dû s'adapter afin de stocker l'eau d'une part et de limiter l'évaporation d'autre part [10].

III.1.1. Des adaptations spécifiques

Selon les espèces, l'eau peut être stockée dans les feuilles, les tiges ou les racines, voire les deux ou les trois à la fois. Cependant, il est difficile d'établir des frontières entre ces trois façons de stocker l'eau.

L'évaporation est limitée grâce à un épaississement de l'épiderme. Les feuilles et les tiges deviennent coriaces. Selon les espèces, les plantes peuvent être recouvertes d'une épaisse couche de cire ou de poils [10].

Parallèlement le nombre de stomates, c'est-à-dire les ouvertures permettant la respiration, sont réduits et concentrés essentiellement dans les parties qui ne sont pas exposées au soleil.

De plus, la forme arrondie d'*H. gordonii* permet de réduire la surface d'évaporation [10].

III.1.2. Un métabolisme unique

L'évaporation étant réduite, les échanges avec l'atmosphère sont donc restreints, l'ensemble de ces plantes succulentes encourent le risque de mourir de faim. En effet, afin d'élaborer leurs tissus, les succulentes ont besoin de puiser dans l'air du gaz carbonique, CO₂. Ces échanges sont réalisés grâce aux stomates [10].

Pour cela, elles ont élaboré un métabolisme spécifique appelé Crassulaceae Acid Metabolism (CAM) ainsi nommé car il a été découvert pour la première fois chez les Crassulacées [10].

La particularité des succulentes par rapport aux plantes « ordinaires » est de dissocier l'absorption du gaz carbonique de la synthèse de la chlorophylle. L'ouverture des stomates ne se produit que la nuit, l'évaporation est réduite et le CO₂ peut être stocké temporairement sous la forme d'une molécule d'acide organique.

La journée, les plantes peuvent alors fabriquer les sucres, nécessaires à la photosynthèse*, par la décomposition de l'acide organique. Ainsi les stomates n'ont pas besoin de s'ouvrir [10].

III.2. La culture

H. gordonii étant une plante habituée aux régions désertiques, sa culture n'est pas aisée et nécessite la mise en place de moyens.

III.2.1. Les différents types de culture

Plusieurs types de culture sont possibles : la culture en plein air, en appartement enfin la culture sous abri. Cependant, elles ne sont pas toutes aussi faciles les unes que les autres.

III.2.1.1. En plein air

Tout d'abord la culture en plein air nécessite d'installer la plante au sud, à l'abri du vent et dans un sol bien drainé. La luminosité est cependant plus faible dans nos régions que dans les régions arides. Le froid et l'humidité sont deux facteurs néfastes.

Durant les périodes de refroidissement de l'atmosphère et du sol, il est préférable d'éviter l'arrosage des plantes ou celui-ci doit être modéré, car les racines sont très sensibles. En hiver, la plante doit être placée à une température d'environ huit à neuf degrés [10].

La culture en plein air est rendue impossible dans nos régions du fait des températures extrêmement froides l'hiver [10].

III.2.1.2. En intérieur

La culture en tant que plante d'intérieure n'est pas aisée, car elle demande un ensoleillement très élevé. De plus, les fleurs possèdent une odeur de viande rance, désagréable.

Il faut placer les plantes le plus près possible d'une fenêtre orientée à l'est ou à l'ouest. Cependant, en été, il faut être vigilant car l'échauffement risque d'être excessif voire mortel. De plus, la lumière peut être insuffisante. De mai à mi-septembre, il est donc préférable d'installer les plantes à l'extérieur. Elles bénéficient ainsi de l'ensoleillement direct et de la pluie. Cette exposition doit être progressive. En, effet à la sortie de l'hiver, elles sont encore blanches, car elles ont été plus ou moins privées d'air et de lumière et sont donc plus fragiles [10].

En hiver, la plante doit être conservée dans un local très lumineux mais plus frais comme une véranda ou un garage bien éclairé. La température doit osciller entre quatre et douze degrés la nuit [10].

III.2.1.3. La culture sous abri

La culture en intérieur étant assez difficile, le meilleur moyen pour cultiver *H. gordonii* reste la serre, car la lumière y est très importante.

Mais quelques précautions sont nécessaires. En été, il ne faut pas que la température soit trop élevée. Pour cela, la serre doit être composée de grandes ouvertures très faciles à manipuler aussi bien au niveau des versants vitrés que des parois verticales [10].

Entre mars et octobre, les effets de l'ensoleillement doivent être atténués. Le lait de chaux, préparation à base de chaux vive et d'amendement calcaire, était utilisé afin de rééquilibrer les sols trop acides et d'éliminer les mousses. A l'heure actuelle, il est progressivement remplacé par d'autres produits lavables [10].

Des toiles à ombrer installées à l'intérieur de la serre ou un système de claie d'ombrage sont des moyens permettant de diminuer l'ensoleillement. Cependant, le système de claie d'ombrage a un coût important.

En hiver, les serres doivent être chauffées afin d'éviter que les températures soient inférieures à huit ou neuf degrés Celsius [10].

Trois types de serres existent :

- la serre froide ou le châssis dit froid,
- la serre tempérée,
- la serre chaude.

Seules les deux premières peuvent être utilisées pour cultiver *H. gordonii*.

La serre froide est faiblement chauffée, la température est maintenue entre quatre et douze degrés tandis que dans la serre tempérée la température ne descend pas en dessous de quinze degrés [10].

III.2.2. La luminosité

Afin de pallier l'insuffisance de lumière naturelle, les luxmètres se sont développés et sont quasi obligatoires pour apporter la quantité de lumière nécessaire à la plante. Il s'agit de tubes fluorescents n'émettant pas d'infrarouge, ils ne provoquent donc pas de préjudice à la plante. A titre d'exemple, un tube de quarante Watts produit autant de lumière qu'une ampoule à filament de cent cinquante Watts [10].

Dans un appartement sombre ou peu lumineux, douze à quatorze heures de lumière complémentaire sont nécessaires. Sous serre, quatre à cinq heures de lumière sont favorables. Le luxmètre doit être situé à quelques dizaines de centimètres au maximum de la plante [10].

Comme nous l'avons vu précédemment, ces plantes ont des capacités d'adaptation importantes, il n'est donc pas nécessaire de reproduire leur milieu naturel à l'identique.

III.2.3. Composition du sol

Le sol doit être composé d'un tiers de sable grossier, un tiers de terre ordinaire et d'un tiers de terreau de feuilles décomposées ou de tourbe. Une autre formule consiste en l'apport de deux parties de sable pour une partie de mousse ou de tourbe. Du gravier peut être ajouté afin d'améliorer le drainage. Les racines étant superficielles et peu développées, le sol doit être très perméable [10].

Les mélanges pour cactées et plantes succulentes vendus dans le commerce sont également bien adaptés. Parfois, le mélange doit être un peu acide.

Les pots en terre cuite sont à favoriser aux pots en synthétique, imperméables. Dans les deux cas, ils doivent être percés au fond de plusieurs trous, recouverts de quelques morceaux de poterie afin de permettre l'écoulement de l'eau. Les pots ne doivent pas être trop grands, car les plantes ont tendance à développer leurs racines à la périphérie [10].

La meilleure saison pour effectuer le repotage est le printemps. Ce dernier doit être réalisé régulièrement, tous les deux ou trois ans, car la terre a perdu, durant cette période, la majorité de ses substances nutritives. La plante doit être retirée avec sa motte. Dans le cas où, la plante aurait développé de grosses racines, les racines externes, plus fines sont à couper à l'aide d'un sécateur [10].

L'apport d'engrais est à proscrire lors de la culture d'*H. gordonii* [10].

III.2.4. L'apport en eau

L'arrosage doit être régulier lorsque la plante se trouve en période de croissance ou période de végétation tandis qu'en période de repos de décembre à avril, celui-ci doit être modéré.

Lors de la période de croissance, un excès d'eau peut être néfaste voire fatal à la plante. Ainsi, il est important de savoir jauger le degré d'humidité de la motte, la terre ne doit jamais être complètement sèche [10].

En serre, après la sécheresse imposée durant la période hivernale, l'arrosage se fait progressivement. En revanche, lorsque la période de sécheresse débute, l'eau doit être apportée en grande quantité et de façon plus épisodique. L'apport d'eau en petite quantité et fréquemment ne permet qu'à une partie des racines de capter l'eau [10].

La nature de l'eau utilisée n'a guère d'importance. *H. gordonii* n'étant pas une espèce calcifuge, l'eau du robinet même calcaire peut être utilisée.

Toutefois, le calcaire laisse des dépôts blancs sur l'épiderme. L'idéal reste l'eau de pluie, moins minéralisée surtout pour les plantes vivant sous serre ou dans un appartement. L'eau doit être à température ambiante, car l'eau froide perturbe la croissance de la plante [10].

III.3. La multiplication

H. gordonii peut se reproduire par semis, bouture ou encore par greffe. Contrairement aux autres plantes succulentes, la graine et non la bouture reste le meilleur moyen de culture. Le bouturage est moins aisé mais réalisable avec beaucoup de précautions. Cependant l'adaptation reste difficile. La greffe d'*H. gordonii* est beaucoup plus difficile voire impossible [10].

III.3.1. Les semis

Cette technique permet d'obtenir un grand nombre de plants. Elle se fait dans une terrine en serre chaude, bien éclairée. Les graines sont réparties de façon régulière à la surface du substrat, préalablement damé. Le substrat est composé d'un mélange contenant cinquante pour cent de sable de rivière et cinquante pour cent de terreau et de tourbe. La terrine est ensuite placée dans une cuvette contenant de l'eau. Cela permet au contenu de la terrine de s'imprégner par capillarité. Les conditions favorables à la germination étant réunies, la graine peut germer très rapidement, en trois à quatre mois sur une chaleur de fond maintenue à vingt-huit degrés. Après germination, une plaque de verre peut-être disposée pour maintenir une humidité régulière et donc limiter l'évaporation de l'eau [3, 10].

III.3.2. Le bouturage

Cette technique consiste à prélever les rejets que la plante émet puis de les planter dans un pot. Cependant, la tige d'*H. gordonii* étant très sensible à la pourriture, il faut la laisser cicatriser à l'air libre. La pourriture se manifeste par un dessèchement à la base de la tige puis par des taches noirâtres. Dès que ces signes apparaissent, il faut enlever la partie attaquée afin de ne conserver que les tissus verts et saupoudrer la plaie d'un fongicide. Le Cryptonol (à base d'oxyquinoléine) ou le Daconil (à base de chlorotalonyl) sont les plus utilisés sous forme de poudre ou de solution à pulvériser. Le plant doit ensuite être maintenu dans un endroit sec et aéré jusqu'à la guérison [10].

IV. Les moyens de lutte contre les parasites et les maladies

Les maladies sont pour la plupart dues à des champignons. Il s'agit alors de maladies dites cryptogamiques.

En prévention, la désinfection du local et des terrines est primordiale [10].

Les pontes d'acariens ou de cochenilles ayant lieu au niveau de la couche superficielle du sol, celle-ci doit être maintenue propre. Pour cela, les cochenilles sont enlevées à l'aide d'une brosse ou d'un pinceau. L'eau savonneuse est également utilisable. Ces techniques permettent d'éviter l'utilisation de produits chimiques tels que les huiles blanches minérales.

La pulvérisation de fines gouttes d'eau non minérale évite la prolifération des araignées rouges microscopiques. Leur multiplication est due à la sécheresse excessive [10].

Bien que poussant dans des régions arides, la culture d'*H. gordonii* reste possible, la serre étant la meilleure solution. Cependant, l'apport en eau et la qualité du sol sont importants afin d'éviter les maladies auxquelles la plante est sensible. La multiplication par semi reste la plus simple à réaliser [10].

Partie 2 :

Contribution à l'étude chimique d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

L'étude des composés chimiques contenus dans *H. gordonii* est nécessaire afin de comprendre son action « coupe-faim » au sein de l'organisme et d'en déduire les éventuels effets indésirables pouvant survenir.

Elle permet, de plus, de connaître l'éventuelle toxicité ou non des différentes parties de la plante : tige, fleur ou encore le fruit.

Dans cette deuxième partie est abordée la composition chimique de la plante, les différents modes d'extraction de ces molécules et les méthodes de quantification de ces dernières au sein de la plante et des produits renfermant de l'*H. gordonii*.

I. Composition chimique de la tige

Comme la plupart des plantes appartenant à la sous-famille des Asclépiadoïdées, *H. gordonii* renferme de nombreux hétérosides stéroïdiques. A l'heure actuelle, environ une quarantaine d'hétérosides ont ainsi été isolés et identifiés.

La majorité de ces métabolites secondaires se caractérisent par un noyau prégnane, structure chimique à la base de la composition de tous les corticoïdes, donc également retrouvé dans les glucocorticoïdes ou encore les saponosides.

Ce noyau est constitué de vingt et un atomes de carbone, disposés en quatre cycles : trois cycles A, B, C à six atomes de carbone, d'un pentacycle D et d'une chaîne carbonée située au niveau du carbone dix-sept (*figure 22*) [2].

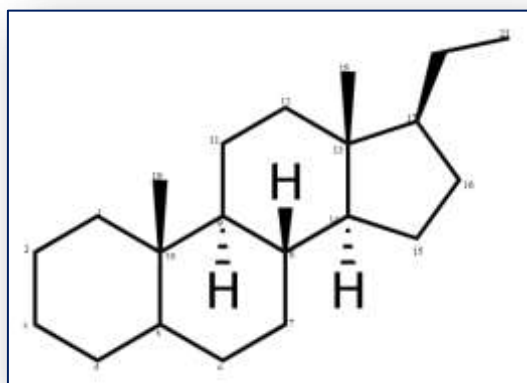


Figure 22 : Structure du noyau prégnane, d'après [viii]

D'un point de vue chimique, ces hétérosides se caractérisent par un radical glucidique lié à un radical aglycone.

La partie glucidique, généralement composée de deux à cinq sucres est dépourvue d'activité thérapeutique mais exerce néanmoins un effet favorable sur la solubilité de l'hétéroside au niveau de l'organisme.

Six sucres constituent cette partie glucidique dont trois sont retrouvés plus fréquemment le β -D-cymarose, le β -D-oleandrose et le β -D-thevetose (figure 23) [2].

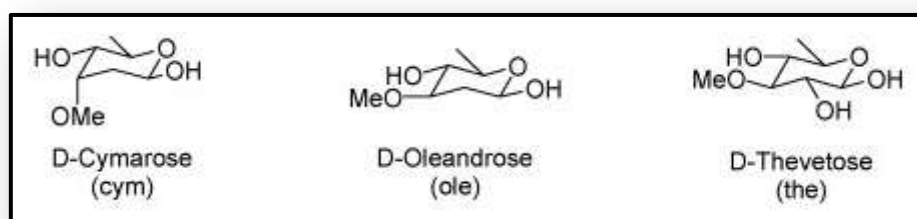


Figure 23 : Les trois principaux oses retrouvés dans la compositions des hétérosides, d'après [2]

Le β -D-glucose, le β -D-digitoxose et le 3-O-methyl-6-deoxyallose interviennent en plus faible proportion dans la composition des chaînes glucidiques (figure 24).

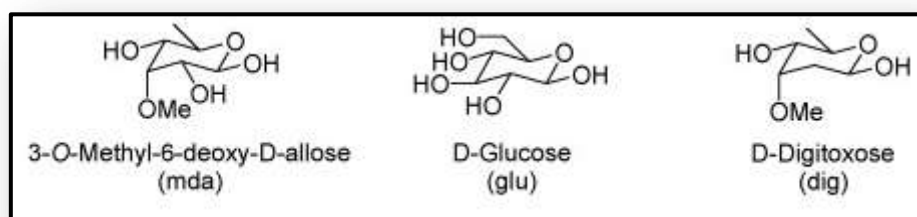


Figure 24 : Autres oses retrouvés en minorité dans la composition des hétérosides d'après [2]

L'effet thérapeutique est donc déterminé par la partie aglycone dérivant du noyau prégnane.

Chez *H. gordonii*, quatre types de génines sont à distinguer :

- hoodigogénine A partie aglycone la plus fréquemment rencontrée, à la base de plus d'une vingtaine de composés dont le P57,
- calogénine retrouvée dans la composition de dix composés,
- hoodistanal et déhydrohoodistanal n'entrant chacun à l'heure actuelle dans la composition que d'une seule molécule.

La distinction entre ces composés repose donc sur la génine* mais également sur la partie glucidique c'est-à-dire sur le nombre de sucres qui la compose ainsi que leur enchaînement au sein de cette dernière.

L'hétéroside présent majoritairement dans la plante est l'hoodigoside L. Cependant, le composé actif permettant le contrôle de la prise alimentaire, le P57 ou P57AS3 est présent en quantité infime entre 0,005% et 0,05% [1, 2].

I.1. Partie aglycone la plus fréquente : l'hoodigogénine A

Le noyau pregnane sert de base à la structure de cette génine. Au niveau du carbone numéro douze lié par une fonction ester se situe le groupement tigloyl, caractéristique du genre *Hoodia*. Ce dernier permet une identification certaine de l'espèce.

La partie glucidique est liée à l'aglycone par une liaison éther au niveau du carbone trois du cycle A.

Cette partie aglycone est nommée : 12-O- β -tigloyl-3 β ,14 β -dihydroxy-pregn-5-en-20-one (figure 25) [1].

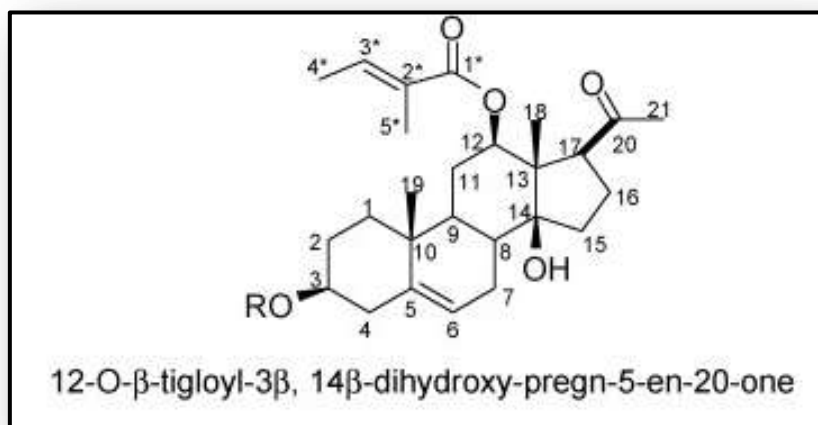


Figure 25 : Structure de l'hoodigogénine A : aglycone présente dans la majorité des composants, d'après [12]

L'hoodigogénine A est la structure la plus fréquente. En effet, elle constitue la génine de onze hoodigosides A-K, dix gordonosides A-L, ainsi que de la molécule P57 et de celle découverte en même temps appelée composé 2.

En 1998, l'équipe de Van Heerden fut la première à effectuer des recherches sur les composants chimiques des espèces d'*Hoodia*. Elle fit la découverte du P57 [2, 23].

Au cours de l'année 2007, plusieurs équipes réalisèrent des travaux sur *H. gordonii* qui permirent la mise en évidence d'une trentaine de molécules dont une seule active : le P57AS3 [9].

La première de ces études fut réalisée par le CSIR (Council for Scientific and Industrial Research of South of Africa) et aboutit à la découverte de deux hétérosides de type pregnane. Puis deux équipes Pawar *et al.* et Dell'Aqua *et al.* ont isolé d'autres hétérosides du même type. Enfin en 2009, Pawar *et al.* ont découvert deux autres composés originaux [11,12].

I.1.1. Le P57AS3 et le composé 2 : premières molécules issues de la plante

L'équipe de Van Heerden *et al.* fut la première à s'intéresser à la composition chimique d'*H. gordonii*. En partenariat avec le CSIR, elle entreprit des travaux d'extraction et isola deux molécules [2, 23].

La première, de formule brute : $C_{27}H_{74}O_{15}$, initialement appelée composé 1, est un hétéroside triterpénique, responsable de l'activité « coupe-faim » de la plante.

Sa partie glucidique comporte trois sucres : deux molécules de cymarose et une molécule de thevetose.

Renommé P57 ou P57AS3, sa formule développée est 3 β -[β -D-thevetopyranosyl-(1-4)- β -D-cymaropyranosyl-(1-4)- β -D-cymaropyranosyloxy]-12- β -tigloyloxy-14 β -hydroxy-pregn-5-en-20-one (*figure 26*) [2].

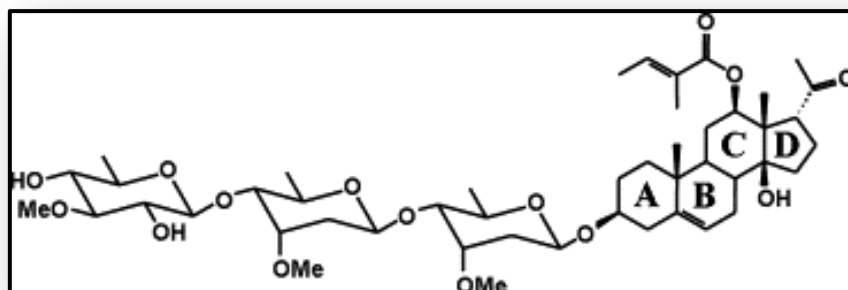


Figure 26 : Structure de la molécule P57, d'après [2]

La deuxième molécule est très proche du P57 et ne diffère que par sa partie glucidique.

Sa formule brute est : $C_{54}H_{86}O_{18}$. Appelée composé 2, elle est constituée de quatre monosaccharides : trois molécules de cymarose et une molécule de thevetose. D'où son nom qui est : 3β -[β -D-cymaropyranosyl-(1-4)- β -D-6-thevetopyranosyl-(1-4)- β -D-cymaropyranosyl-(1-4)- β -D-cymaropyranosyloxy]-12- β -tigloyloxy-14 β -hydroxy-pregn-5-en-20-one (*figure 27*) [2].

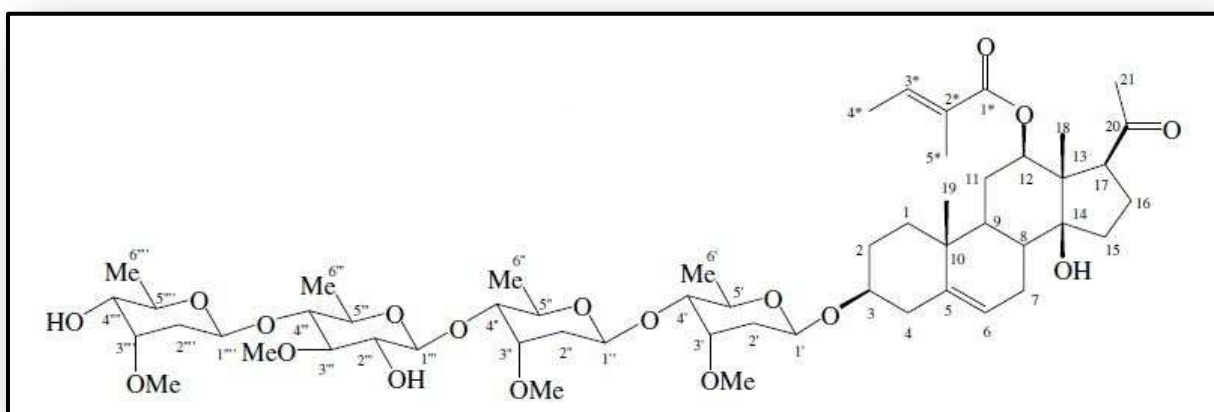


Figure 27 : Structure du composé 2, d'après [2]

I.1.2. Découverte et mise en évidence des hoodigosides A-K

En 2007, les travaux de Rahul S. Pawar et Yatin J. Shukla *et al.* ont conduit à la découverte de onze hétérosides oxypregnane.

Ainsi ces onze hétérosides obtenus présentent tous comme partie aglycone l'hoodigogénine A et onze parties glucidiques différentes (*figure 28*) [12].

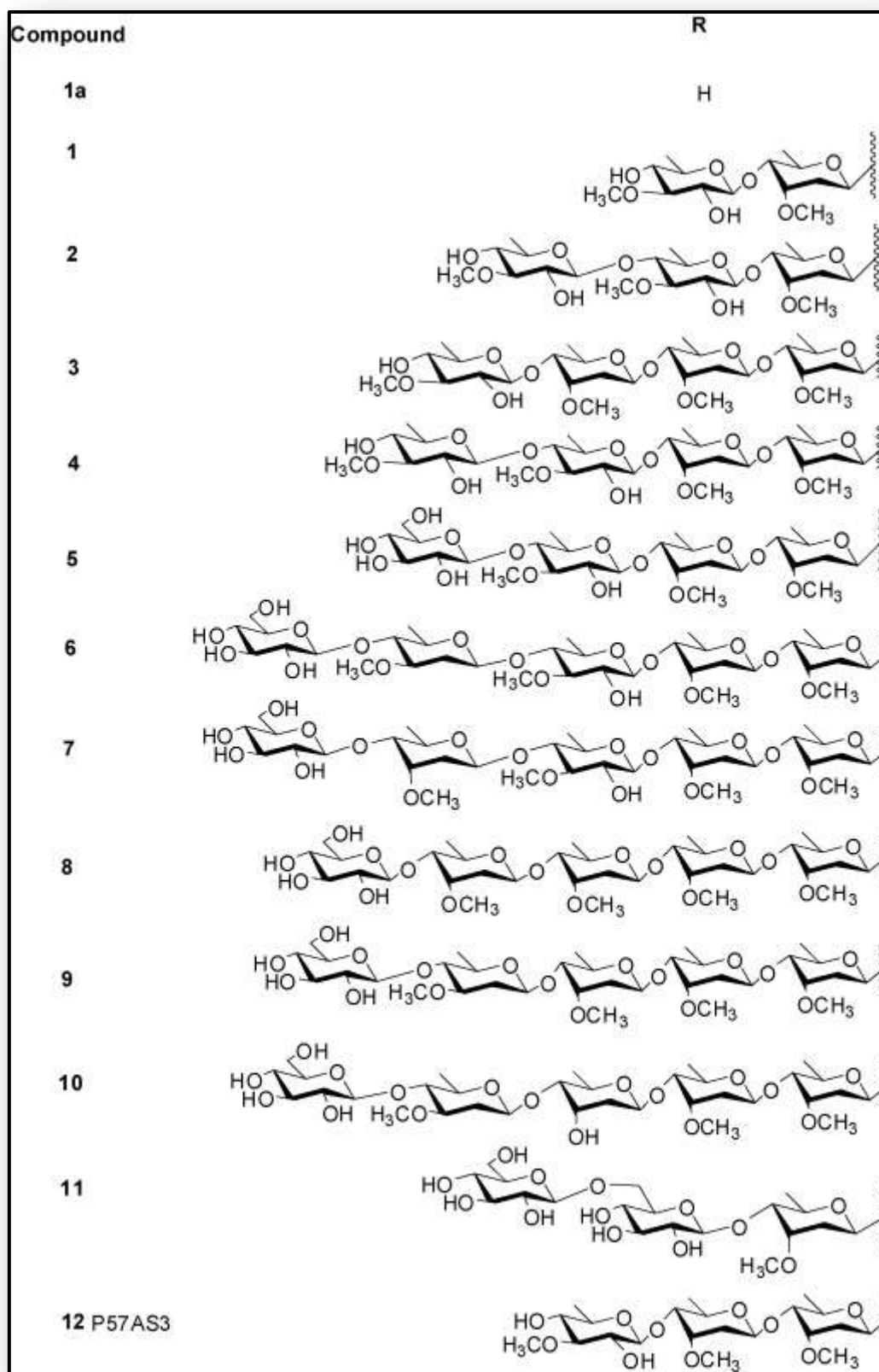


Figure 28 : Structure de la partie glucidique des hoodigosides A-K isolés par Pawar et al., d'après [12]

Douze molécules sont représentées, correspondant aux douze composants recueillis lors de l'extraction. Après différentes études, il s'est avéré que le composé 12 présentait les mêmes propriétés physiques ainsi que le même spectre RMN que le P57. La conclusion a donc été faite qu'il s'agissait de ce même composé [12].

De plus, il a été montré que ces composés dérivait de la molécule initialement découverte : le P57AS3.

Lors de cette étude, la cytotoxicité ainsi que le potentiel antioxydant de ces molécules ont également été analysés [12].

Les hoodigosides ne montrent aucune inhibition dans la croissance des cellules à une concentration supérieure à vingt-cinq microgrammes par litre. Ces molécules sont donc dépourvues de propriété cytotoxique. De plus, il a été démontré qu'elles ne présentent également pas d'effets antioxydants sur les cellules HL-60 [12].

L'intérêt des hoodigosides est de permettre l'identification des espèces d'*Hoodia* vendues dans le commerce ou trouvées dans la nature [12].

I.1.3. Découverte et mise en évidence des gordonosides A-L

En 2007, les recherches de Stefano Dall'Acqua et Gabriella Innocenti aboutirent à l'isolement de dix nouveaux hétérosides stéroïdiens, nommés gordonosides A-L [11].

La partie aglycone est toujours l'hoodigogénine A, la chaîne glucidique comporte entre quatre et cinq oses permettant ainsi de différencier les composés entre eux.

Les composés, obtenus sous forme d'une poudre blanche, présentent des structures analogues. Comme les hoodigosides précédemment, les différences proviennent de la partie glucidique (*figure 29*) [11].

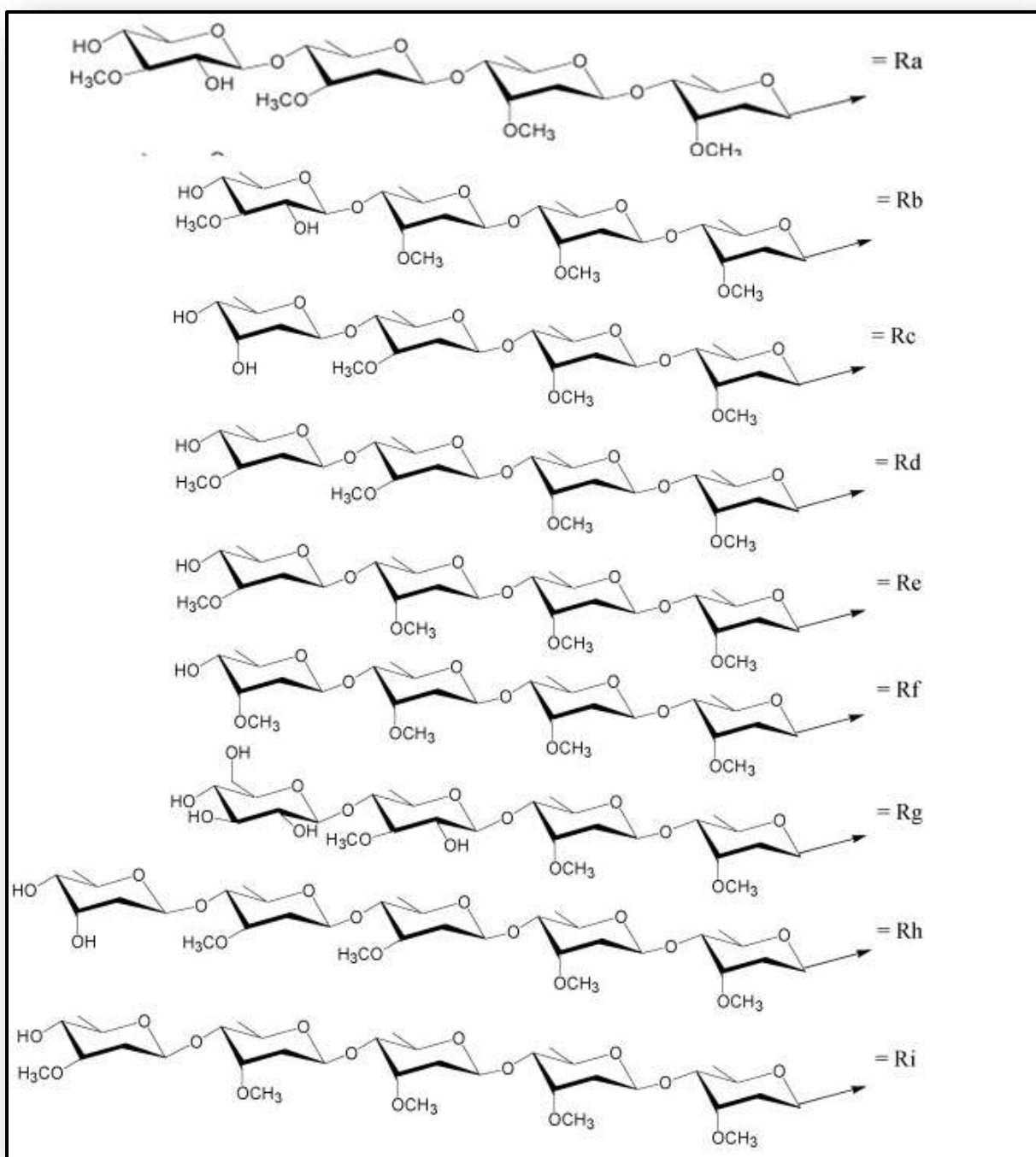


Figure 29 : Structure de la partie glucidique des gordonosides A-L, d'après [11] (Ra à Ri indiquant les radicaux R variant d'une partie glucidique à l'autre)

I.2. Un autre type de génine issue de la tige : la calogénine

Au cours de l'année 2007, dix nouveaux hétérosides à noyau pregnane ont été isolés par Rahul S Pawar et Yatin J. Shukla. Ces molécules sont appelées hoodigosides L-V.

Cependant, la partie aglycone de ces derniers diffère. Il s'agit de la calogénine dont le noyau pregnane sert toujours de structure de base.

La différence entre l'hoodigogénine et la calogénine provient de la perte en position douze du groupement caractéristique tigloyl et de la réduction de la cétone en hydroxy au niveau du carbone vingt (*figure 30*) [13].

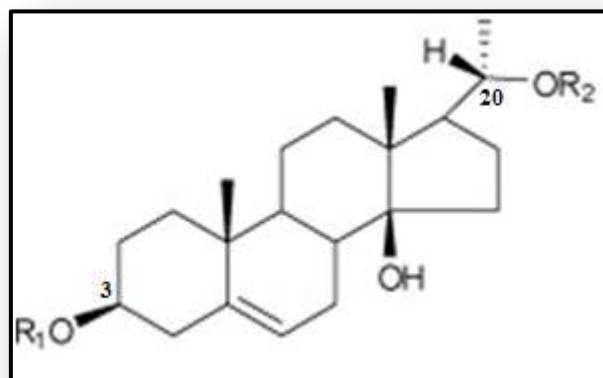


Figure 30 : Structure de la calogénine, d'après [13]

La particularité de cette génine est la présence au niveau du carbone vingt d'un radical R_2 . Celui-ci peut être soit un hydrogène soit une chaîne glucidique pouvant être de deux types (S1 ou S2) (*figure 31*) [13].

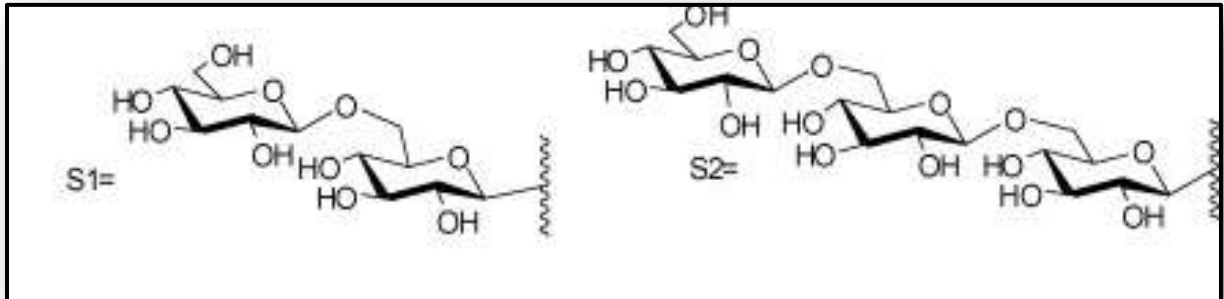


Figure 31 : Structure de la partie glucidique au niveau du carbone vingt, d'après [23]

Lorsque la génine est substituée par une seule chaîne glucidique, elle est dite monodesmosique. Lorsque la génine est substituée par deux chaînes glucidiques, elle est dite bidesmosique.

L'hoodigose N est dit monodesmoside, il ne présente qu'une seule substitution au niveau du carbone trois. Les neuf autres sont donc dits bidesmosides [13]/

En plus de la liaison glucidique au niveau du carbone trois, une liaison glucidique supplémentaire se trouve donc au niveau du carbone vingt.

Comme précédemment, la partie glucidique permet de distinguer les molécules les unes des autres (*figure 32*) [13].

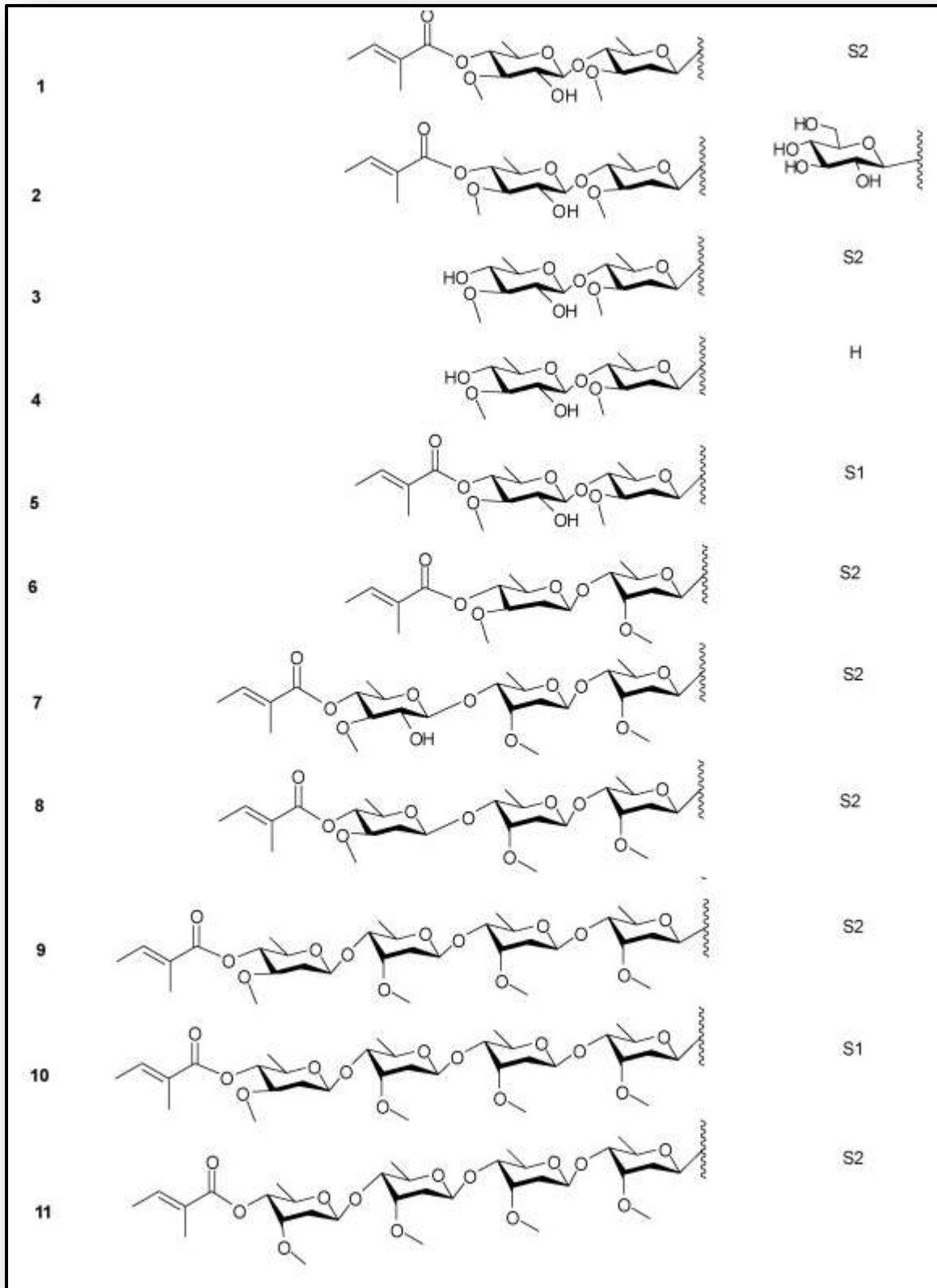


Figure 32 : Structure de la partie glucidique des hoodigosides L à V, d'après [13] (S1, S2 voir figure 31 page 79)

Cependant, ces hoodigosides isolés ne sont pas spécifiques du genre *Hoodia*, car cette génine est également présente chez d'autres plantes appartenant à la famille des Asclépiadacées telles que *Hemidesmus indicus* L., *Caralluma russeliana* (Courbon ex Brongn) [13].

Ces molécules ne peuvent donc pas servir de marqueurs d'identification d'*H. gordonii* [13].

I.3. Deux génines aux structures originales : hoodistanal et déhydrohoodistanal

En 2009, les études de Shukla, Pawar *et al.* ont permis d'isoler des composés dont les génines possèdent des structures nouvelles : hoodistanal et déhydroostanal.

Ces deux nouvelles génines présentent des caractères proches l'une de l'autre. En effet, il y a une fusion entre les carbones cinq du cycle A et le carbone six du cycle B du noyau pregnane. Le cycle B devient alors un cycle pentagonal. Une fonction aldéhyde apparaît au niveau du carbone six de cette génine [1, 2, 14].

La distinction entre ces deux génines est faite par la présence ou non, au niveau du carbone cinq, d'une fonction hydroxy qui détermine le nom donné à la génine.

Lorsque la fonction hydroxy est présente, il s'agit de l'hoodistanal. Quand la fonction hydroxy est absente, une double liaison en 5-7 est présente, il s'agit de la déhydrohoodistanal. (*figure 33*) [1, 2, 14].

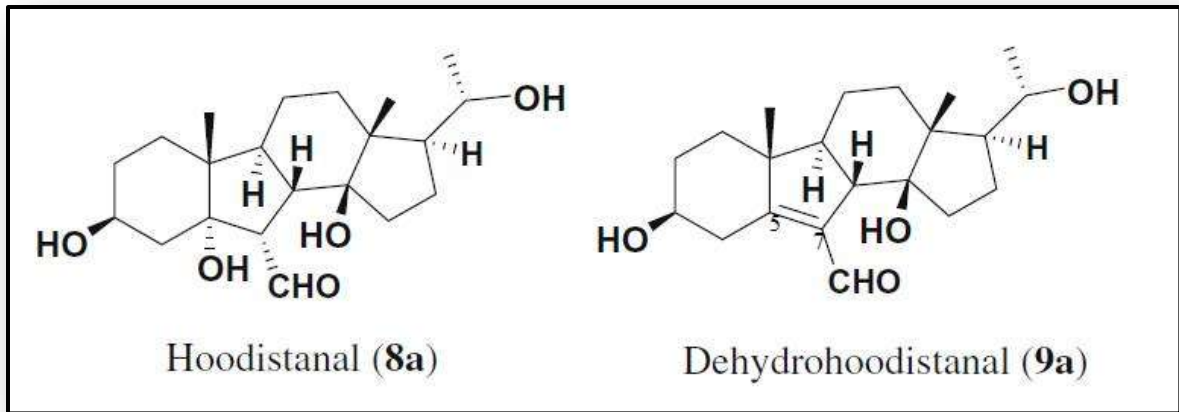


Figure 33 : Structure des deux nouvelles génines : hoodistanal et déhydrohoodistanal, d'après [1]

Les deux hétérosides possédant ces structures sont nommés respectivement : hoodistanalosite A et hoodistanalosite B (figure 34).

Les chaînes glucidiques de ces deux molécules sont semblables. En R₁ les sucres sont le thevetose et l'oléandrose tandis qu'en R₂ se trouve le glucose [1, 2, 14].

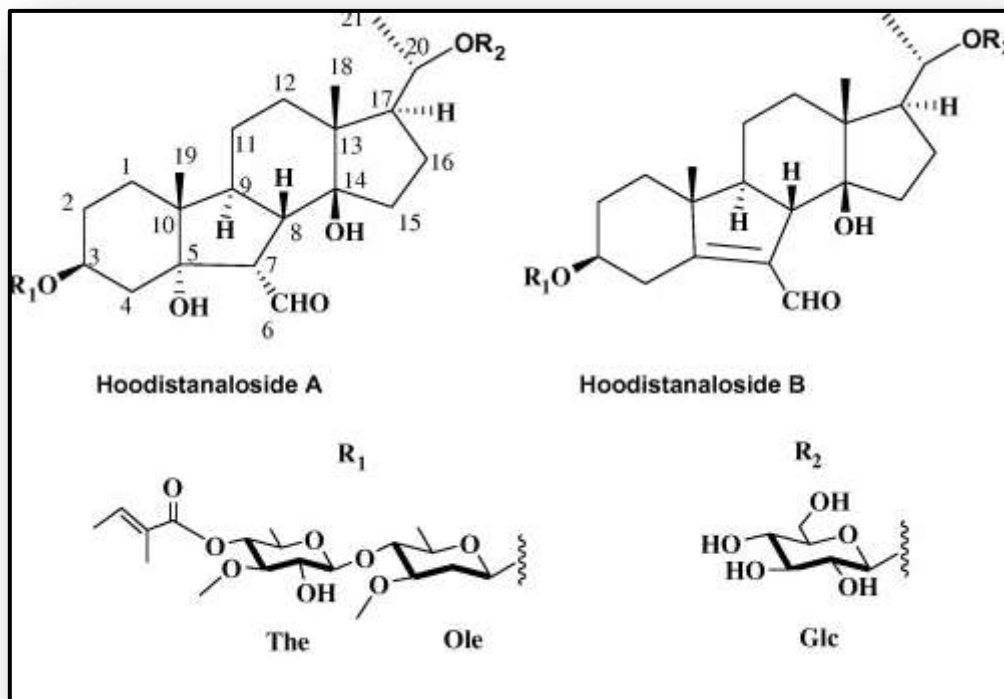


Figure 34 : Composés aux structures chimiques originales, d'après [1]

Lors de cette étude, cinq hoodigosides et deux gordonosides ont également été mis en évidence. Parmi eux, les gordonosides F et D ainsi que l'hoodigoside V découverts lors de travaux précédents sont retrouvés.

Parmi les nouveaux composés, l'hoodigoside W dont la partie aglycone, l'hoodigénine A, porte une chaîne glucidique de quatre sucres.

L'hoodigoside X diffère des autres composants, par la présence d'une génine proche de l'hoodigénine A. Le groupement tigloyl est substitué par un hydrogène. Cette structure de base est appelée isoramanone (*figure 35*) [1, 14].

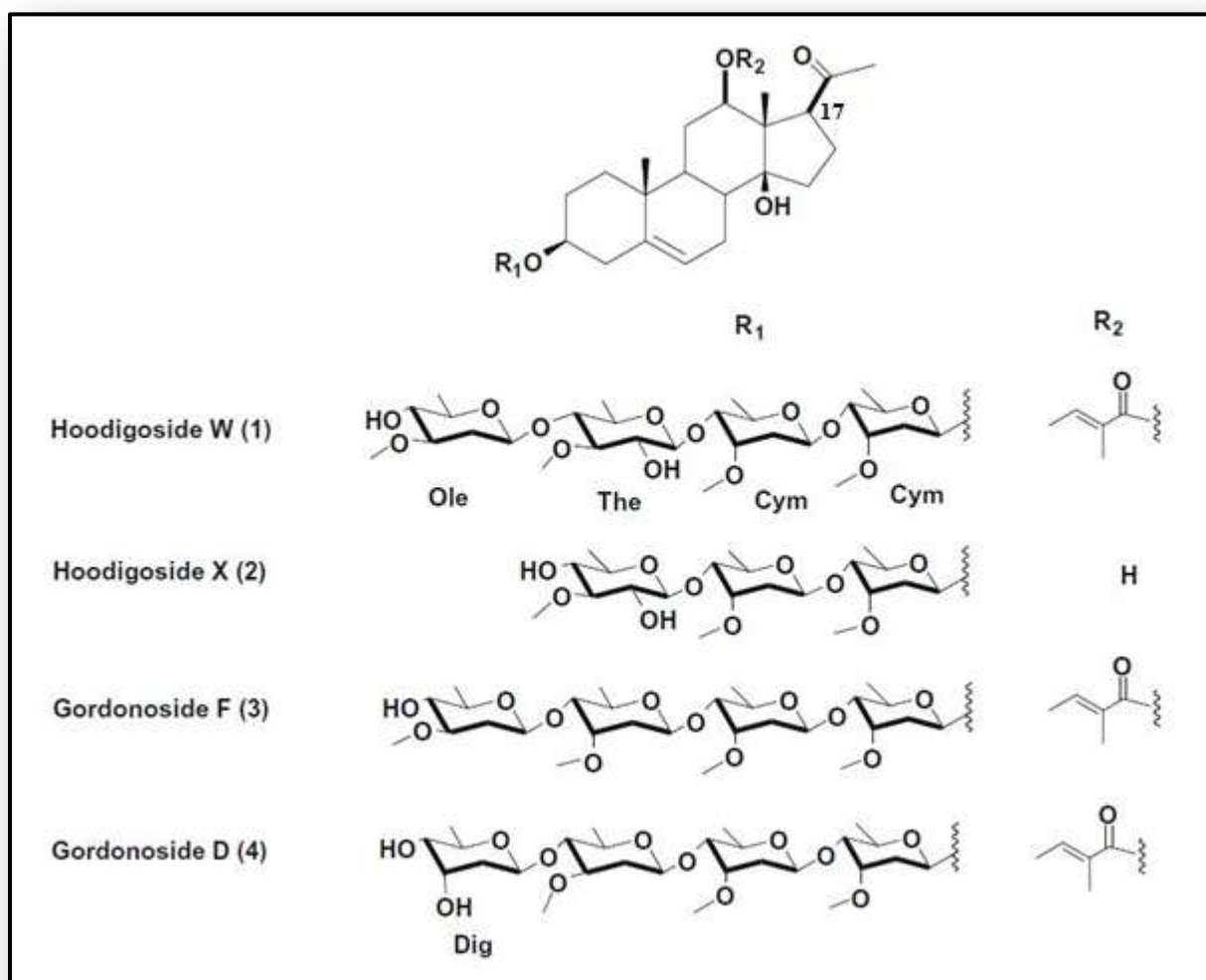


Figure 35 : Structure de la partie glucidique des quatre composés dont la partie aglycone est l'hoodigénine A, d'après [14]

La génine des trois derniers composés extraits est la calogénine. En R₂, le glucose est retrouvé au niveau de la fonction cétone en position 17 tandis qu'en R₁, il s'agit de la partie glucidique comportant deux à trois oses (*figure 36*) [1, 14].

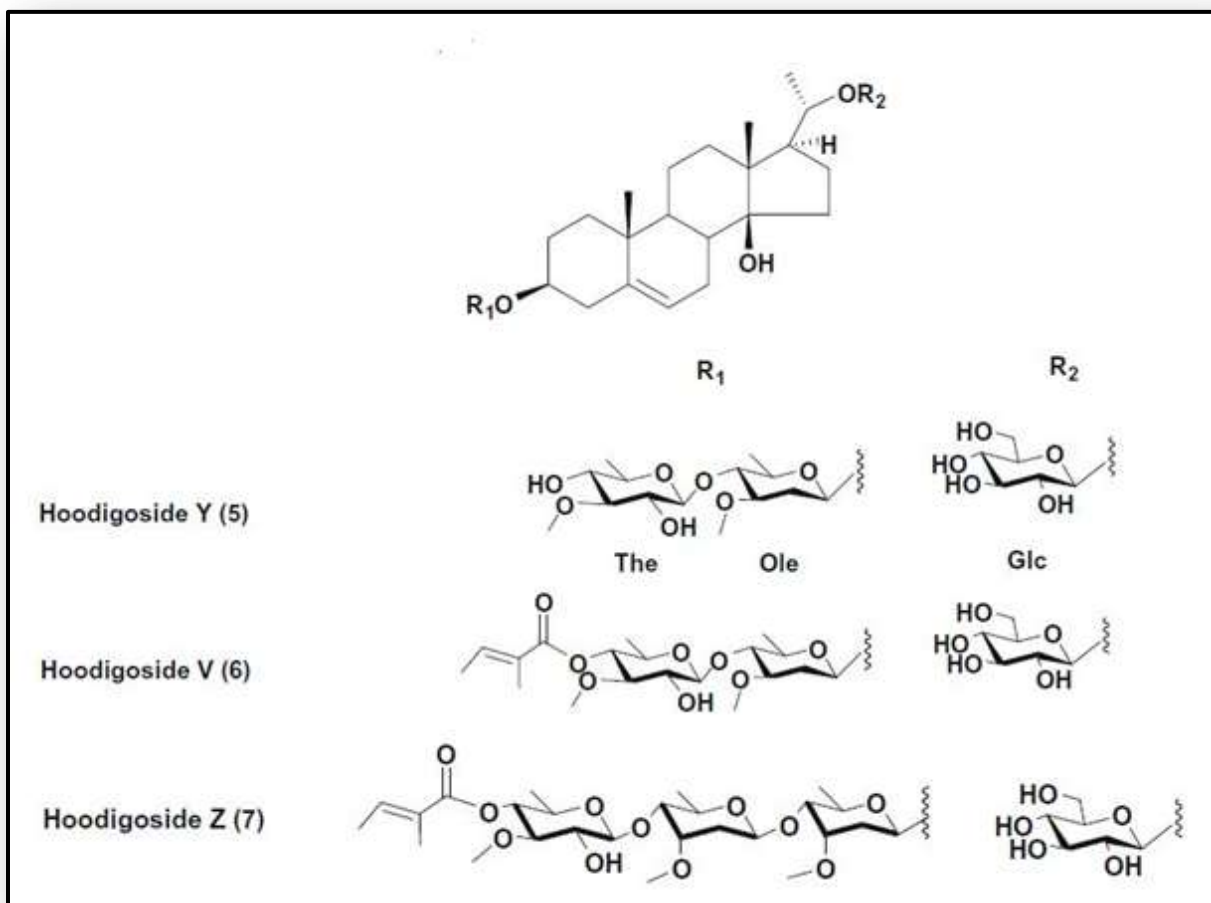


Figure 36 :Structure des trois composés ayant comme structure de base la calogénine, d'après [14]

Ainsi plus d'une trentaine d'hétérosides stéroïdiques ont été isolés au sein de la tige et possèdent différentes génines (l'hoodigogénine A, la calogénine, l'hoodistanal et le déhydrohoodistanal).

Le composé présent majoritairement dans la plante est l'hoodigoside L tandis que celui responsable de l'activité « coupe-faim » est le P57AS3. Il s'agit du seul composé isolé, à l'heure actuelle, possédant cette activité.

Bien qu'appartenant, d'après la classification phylogénétique à la famille des Asclépiadacées, la plante ne semble pas contenir d'alcaloïdes. Les alcaloïdes sont des composés hétérocycliques incluant un atome d'azote.

I.4. Récapitulatif des molécules présentes dans *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

Dans le tableau, page suivante, se trouvent listées l'ensemble des molécules présentes au sein de la plante. Les génines ainsi que la ou les parties glucidiques sont également rappelées.

| Synonym according to Reference | Ref. | No In Ref. | MW | Aglycone | R ₁ | R ₂ |
|--------------------------------|------|------------|------|--------------------|--------------------------------|----------------|
| Gordonoside A | 30 | 1 | 430 | Hoodigogenine A | H | tigloyl- |
| Hoodigogenine A | 31 | 1a | | | | |
| Hoodigoside A | 31 | 1 | 734 | Hoodigogenine A | the-cym- | tigloyl- |
| P57AS3 | 31 | 12 | 878 | Hoodigogenine A | the-cym-cym- | tigloyl- |
| Compound 1 | 3 | 1 | | | | |
| Formula 6 | 33 | 6 | | | | |
| Hoodigoside B | 31 | 2 | 894 | Hoodigogenine A | the-the-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside C | 31 | 3 | 1022 | Hoodigogenine A | the-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside C | 30 | 3 | | | | |
| Hoodigoside D | 31 | 4 | 1038 | Hoodigogenine A | the-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Compound 2 | 3 | 2 | 1022 | Hoodigogenine A | cym-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside E | 31 | 5 | 1040 | Hoodigogenine A | glc-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside H | 30 | 8 | | | | |
| Hoodigoside F | 31 | 6 | 1084 | Hoodigogenine A | glc-ole-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside G | 31 | 7 | 1084 | Hoodigogenine A | glc-cym-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside H | 31 | 8 | 1068 | Hoodigogenine A | glc-cym-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside I | 31 | 9 | 1068 | Hoodigogenine A | glc-ole-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside J | 31 | 10 | 1154 | Hoodigogenine A | glc-ole-dig-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside K | 31 | 11 | 898 | Hoodigogenine A | glc-glc-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside L | 32 | 1 | 1206 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-the-ole | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside M | 32 | 3 | 1124 | Calogenin | the-ole- | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside N | 32 | 4 | 638 | Calogenin | the-ole- | H |
| Hoodigoside O | 32 | 5 | 1044 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-the-ole | glc-glc- |
| Hoodigoside P | 32 | 6 | 1190 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-ole-cym | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside Q | 32 | 7 | 1350 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-the-cym-cym- | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside R | 32 | 8 | 1334 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-ole-cym-cym- | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside S | 32 | 9 | 1478 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-ole-cym-cym-cym- | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside T | 32 | 10 | 1316 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-ole-cym-cym-cym- | glc-glc- |
| Hoodigoside U | 32 | 11 | 1478 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-cym-cym-cym-cym- | glc-glc-glc- |
| Hoodigoside V | 36 | 6 | 882 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-the-ole- | glc |
| Compound 2 | 32 | 2 | | | | |
| Hoodigoside W | 36 | 1 | 1022 | Hoodigogenine A | ole-the-cym-cym- | tigloyl- |
| Hoodigoside X | 36 | 2 | 796 | Isoramanone | the-cym-cym- | H |
| Hoodigoside Y | 36 | 5 | 800 | Calogenin | the-ole- | glc |
| Hoodigoside Z | 36 | 7 | 1026 | Calogenin | (4-O-tigloyl)-the-the-ole- | glc |
| Hoodistanaloside A | 36 | 8 | 914 | Dehydrohoodistanal | (4-O-tigloyl)-the-ole- | glc |
| Hoodistanaloside B | 36 | 9 | 896 | Hoodistanal | (4-O-tigloyl)-the-ole- | glc |
| Gordonoside B | 30 | 2 | 1022 | Hoodigogenine A | the-ole-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside D | 30 | 4 | 992 | Hoodigogenine A | dig-ole-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside E | 30 | 5 | 1006 | Hoodigogenine A | ole-ole-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside F | 30 | 6 | 1006 | Hoodigogenine A | ole-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Formula 9 | 33 | 9 | | | | |
| Gordonoside G | 30 | 7 | 1006 | Hoodigogenine A | cym-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Formula 10 | 33 | 10 | | | | |
| Gordonoside I | 30 | 9 | 1136 | Hoodigogenine A | dig-ole-ole-cym-cym- | tigloyl- |
| Gordonoside L | 30 | 10 | 1150 | Hoodigogenine A | ole-cym-cym-cym-cym- | tigloyl- |
| Formula 11 | 33 | 11 | | | | |
| Formula 7 | 33 | 7 | 1018 | Hoodigogenine A | cym-mda-cym-cym- | tigloyl- |
| Formula 8 | 33 | 8 | 992 | Hoodigogenine A | ole-dig-cym-cym- | tigloyl- |
| Formula 12 | 33 | 12 | 1022 | Hoodigogenine A | ole-mda-cym-cym- | tigloyl- |

cym: β-D-cymarose; dig: β-D-digitoxose; glc: β-D-glucose; mda: 3-O-methyl-6-deoxyallose; ole: β-D-oleandrose; the: β-D-thevetose;
Ref: reference; MW: molecular weight

Figure 37 : Tableau récapitulatif des différentes molécules présentes dans la plante, d'après [1]

II. Méthodes d'extraction des hoodigosides et gordonosides

La découverte de ces molécules fut permise grâce à leur extraction. Cependant, selon les équipes, mais également selon le type de leur génine, les méthodes d'extraction présentent quelques différences.

Les méthodes analytiques, permettant d'établir les structures des molécules, sont semblables d'une étude à l'autre, leur seule différence résidant dans le matériel utilisé.

II.1. Extraction du P57 et du composé 2

Les tiges d'*H. gordonii* (soixante kilogrammes) sont broyées puis séchées à trente degrés Celsius. L'extraction est réalisée à l'aide d'un mélange méthanol/chloroforme, suivie d'une filtration puis d'une évaporation, enfin différentes étapes d'extraction dans plusieurs solvants : méthanol/eau puis hexane sont réalisées permettant ainsi l'obtention d'un extrait. Celui-ci est soumis à une chromatographie sur colonne avec des solvants de polarité croissante. Deux composés sont ainsi obtenus : P57AS3 et le composé 2 [23].

II.2. Extraction des hoodigosides A-K

La matière première utilisée est de la poudre issue des parties aériennes d'*H. gordonii*. Ainsi quatre cent soixante trois grammes de poudre subissent une percolation réalisée à l'aide d'un mélange de volume équivalent de méthanol et de chloroforme [12].

Puis l'extrait obtenu est concentré afin d'obtenir une masse de soixante dix-huit grammes qui est ensuite soumis à une VLC (Vacuum Liquid Chromatography) sur gel de silice par élution dans différents solvants : l'hexane, le chloroforme (CHCl_3), un mélange chloroforme/méthanol ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) ou du méthanol. Les fractions obtenues suite à ces différentes séparations subissent d'autres extractions permettant l'obtention des hoodigosides A-K et à nouveau du P57 [12].

La fraction obtenue par élution dans CHCl_3 est soumise à une chromatographie sur colonne ayant pour gradient $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Les sept sous fractions ainsi obtenues, sont plusieurs fois chromatographiées sur colonne en gel de silice à l'aide d'un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Ces chromatographies permettent l'obtention de cinq composés : composés 1, 2, 3, 4, et 12 correspondant respectivement aux hoodigosides A, B, C, D et le P57AS3 [12].

La fraction obtenue par élution dans le mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ est chromatographiée sur gel de silice avec un mélange de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Deux cents quarante neuf fractions sont obtenues. Suite à une comparaison de leur profil CCM (chromatographie sur couche mince), seules treize fractions sont retenues puis fractionnées sur une colonne en C18 par élution à l'aide de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Les composés 5, 6, 7, 8, 9 et 10 sont ainsi séparés et sont dénommés respectivement : hoodigosides E, F, G, H, I et J [12].

Enfin, la fraction obtenue après VLC dans du méthanol subit une suite de chromatographies sur silice en phase inverse. L'extraction du onzième et dernier composé est alors permise. Il s'agit de l'hoodigosides K [12].

II.3. Extraction des gordonosides A-L

Cette extraction est réalisée à partir de cent grammes des parties aériennes lyophilisées d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne).

La méthode d'extraction est donc différente de celles utilisées précédemment. Elle est réalisée à l'aide d'un bain à ultrason employant des solvants de polarités croissantes : éther de pétrole, chloroforme et méthanol. Après essais, seul le chloroforme est retenu en raison d'un meilleur rendement.

Puis les extraits sont analysés par chromatographie sur colonne de gel en silice, permettant l'obtention des dix composés nommés gordonosides A-L [11].

II.4. Extraction des hoodigosides L à T, U et V

Cette extraction résulte de la combinaison des deux techniques précédentes.

L'extraction est en effet réalisée à partir de quatre cent soixante trois grammes de poudre d'*H. gordonii* obtenue après percolation. Cette dernière est réalisée à l'aide d'un mélange équimolaire de chloroforme et méthanol. Cela a permis d'obtenir un extrait de soixante dix-huit grammes [13].

L'extrait est ensuite chromatographié à trois reprises. Tout d'abord par une chromatographie sur gel de silice, puis par une chromatographie en phase inverse, enfin une seconde et dernière chromatographie sur gel de silice est réalisée. Ces différentes étapes ont permis l'obtention de douze composés ayant pour partie aglycone : la calogénine [13].

II.5. Extraction des sucres

Afin de séparer la partie aglycone de la partie glucidique, une hydrolyse acide est réalisée à l'aide de 0,5N d'acide sulfurique (H_2SO_4) mélangé au 1,4 dioxane, en volume équivalent, pendant trois heures à quatre vingt quinze degrés Celsius.

Les aglycones se trouvent dans la phase acide tandis que les sucres se trouvent dans la phase aqueuse.

Une fois la séparation réalisée, l'identification des sucres est possible [13].

II.6. Méthodes de détermination des parties aglycones et glucidiques

Quelques soit le type de génine, le principe reste le même, seul le matériel utilisé diffère. Plusieurs techniques sont couplées afin de déterminer la structure des composés obtenus.

Afin de déterminer la masse, la valence des molécules, un spectromètre de masse est utilisé. Cette méthode permet ainsi de caractériser les structures chimiques, de détecter et d'identifier les molécules.

Les angles de rotation des sucres sont mesurés à l'aide d'un polarimètre.

La résonance magnétique nucléaire ou RMN est également utilisée afin de déterminer la structure des molécules [2, 23].

III. Méthodes de détection et de quantification des hoodigosides et gordonosides

Devant l'arrivée de nombreux produits prétendant contenir *H. gordonii* et dans le but d'identifier la plante dans la nature ou encore de confirmer la présence de la substance active dans des extraits purifiés ou des compléments alimentaires, plusieurs méthodes analytiques de détermination et de quantification de la molécule P57 ont été mises en évidence.

III.1. Chromatographie sur couche mince haute performance

Cette méthode est plus connue sous le terme anglais de la high performance thin layer chromatography ou HPTLC.

En 2009, l'équipe de Vermaak *et al.* a mis au point une méthode permettant de confirmer la présence de P57. Il s'agit d'une forme améliorée de chromatographie sur couche mince présentant une spécificité pour le P57 [16].

III.1.1. Préparation de l'échantillon

Les échantillons sont des tiges d'*H. gordonii* récoltées à la main, puis séchées à l'air libre avant d'être broyées [16].

III.1.2. Le matériel

Cette méthode de détection est réalisée sur un système de chromatographie semi-automatique de type CAMAG. Les matières premières sont extraites dans un bain à ultrason contenant de l'acétonitrile pendant vingt minutes puis filtrées. Cette étape est répétée à trois reprises permettant ainsi une extraction plus précise [16].

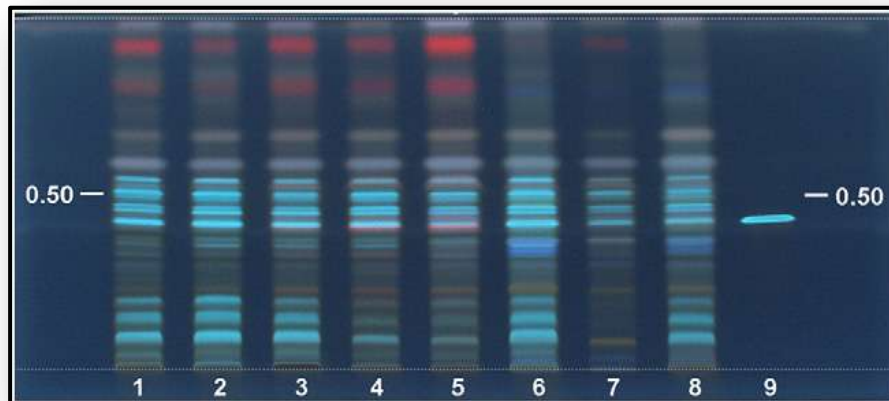


Figure 38 : Chromatogramme obtenu à partir de la poudre d'*H. gordonii* correspondant au dépôt 1 et celui du P57 (dépôt 9). Les autres dépôts correspondent à des produits commercialisés et contenant de l'*Hoodia*, d'après [16]

Le dépôt 1 montre la séparation des molécules présentes dans *H. gordonii* obtenus après révélation sous la lumière UV à trois cent soixante nanomètres.

Devant la demande en constante augmentation de produits minceurs contenant de l'*H. gordonii*, des produits inefficaces ou de nature frauduleuse par la présence de faibles quantités de P57 voire l'absence de ce dernier sont apparus sur le marché.

Dans ce but, des méthodes permettant la quantification du P57 se sont développées. Les principales sont la CLHP-UV-MS, l'UPLC-UV-MS (très proche de la précédente) et la spectrométrie infra-rouge [16].

III.2. Chromatographie liquide haute performance UV couplée à la spectroscopie de masse

En 2007, dans une étude de Hans-Gerd Janssen *et al.*, la CLHP-UV a permis l'analyse quantitative d'*H. gordonii* par rapport à d'autres produits dérivés.

La concentration de P57 contenue dans la plante peut être déterminée après extraction et dissolution. La détection est réalisée à une longueur d'onde de deux cent vingt nanomètres, relativement peu spécifique, car elle est caractéristique du groupement tigloyl existant dans la majorité des hétérosides contenus dans la plante [15].

La spectrométrie de masse, couplée à la CLHP-UV, confirme que les composés obtenus comportent bien les trois caractéristiques fondamentales : le noyau pregnane, le groupement tigloyl et la chaîne sucrée.

Le volume d'injection de l'échantillon dans la colonne est de vingt microgrammes par litre [15].

III.2.1. Préparation de l'échantillon

Deux grammes de plante sèche sont extraits sous reflux dans un ballon contenant vingt millilitres de méthanol pendant une heure, sous agitation lente. Cet extrait est refroidit à température ambiante avant d'être centrifugé pendant dix minutes. Afin d'obtenir l'échantillon qui servira à l'analyse, le précipité subit un nouveau cycle de centrifugation et de dilution. L'échantillon séché est reconstitué dans deux millilitres d'un mélange de volume équivalent d'acétonitrile/eau [15].

III.2.2. Résultats

Le chromatogramme obtenu montre de nombreux pics et donc la présence de différentes molécules. Après une analyse à l'aide d'un spectromètre de masse, le pic le plus important obtenu à vingt-huit minutes et trente-sept secondes correspond à l'hoodigoside 12, plus connu sous le nom de P57 [15].

Par exemple, les temps de rétention obtenus à dix-huit minutes cinquante secondes, puis à trente-huit minutes douze secondes enfin à quarante minutes trente-cinq secondes correspondent respectivement au composé 2 découvert par Van Heerden *et al.*, et aux gordonosides G et L (*figure 39*) [15].

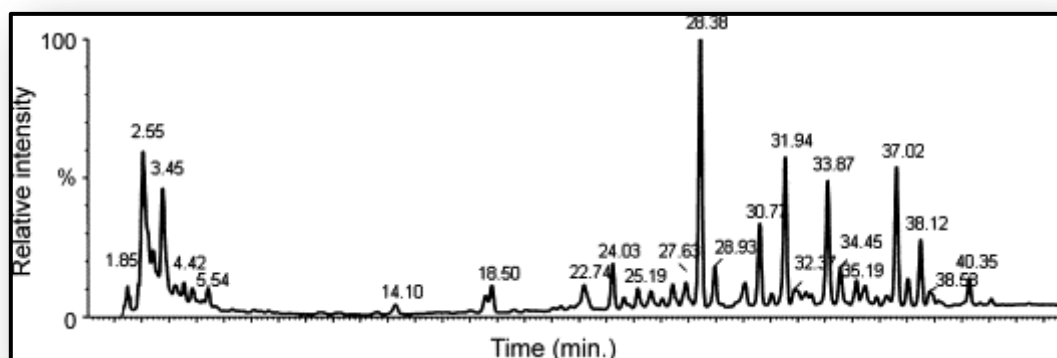


Figure 39 : Chromatogramme obtenu par la méthode de CLHP-UV-MS présentant les différents composés contenus dans *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne), d'après [15]

Cependant, la difficulté provient de l'identification des sucres ainsi que de la détermination du type de la liaison entre l'aglycone et la partie glucidique. Pour cela, la RMN reste nécessaire.

Cette méthode est la plus employée, cependant d'autres techniques ont été utilisées présentant des avantages tels un gain de temps et plus grande simplicité [15].

III.3. Ultra-performance liquid chromatography ou chromatographie liquide à haute pression

Très proche de la CLHP-UV-MS, cette méthode s'avère être l'une des plus prometteuse dans le domaine des séparations chromatographiques. Il s'agit d'une marque déposée par la corporation Walter. Le principe reste le même que celui de la CLHP.

III.3.1. Préparation de l'échantillon

L'échantillon est obtenu de la même manière que pour la méthode de CLHP-UV-MS précédemment décrite [17].

III.3.2. Le matériel

Cette méthode de chromatographie liquide haute performance est réalisée sur un système spécifique mis au point par Walter. Plusieurs colonnes sont utilisées afin de comparer celle qui donne le meilleur résultat. La colonne BEH C18 est retenue, la phase mobile est l'acétonitrile.

Cette méthode permet d'obtenir un chromatogramme en quinze minutes alors que la méthode CLHP-UV-MS demandait environ quatre-vingt minutes, le temps de rétention étant plus court (*figure 40*) [17].

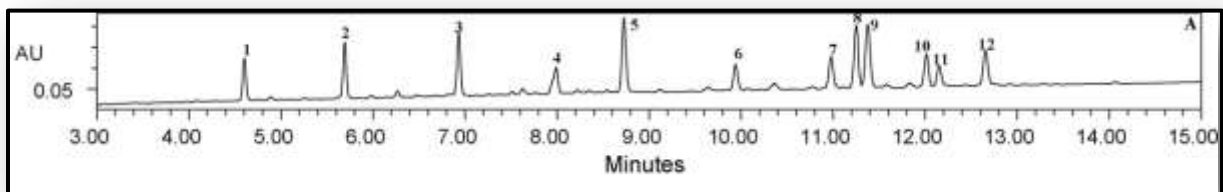


Figure 40 : Chromatogramme obtenu par la méthode d'UPLC présentant les différents composés contenus dans *H. gordonii* (1 : hoodigoside K; 2 : hoodigoside L; 3 : hoodigoside O; 4 : hoodigoside P; 5 : hoodigoside E; 6 : hoodigoside F; 7 : hoodigoside J; 8 : hoodigoside S; 9 : P57; 10 : hoodigoside U; 11 : hoodigoside I et 12 : hoodigoside C), d'après [16]

III.4. La spectroscopie infrarouge :

Cette méthode très utilisée dans l'industrie alimentaire pour quantifier de nombreux composants tels que les peptides dans le fromage, ou encore le taux de caféine dans le thé vert, présente certains avantages.

En effet, contrairement aux méthodes précédentes, l'échantillon n'a pas besoin de préparation spécifique, l'examen est réalisé soit sur de la poudre, soit à l'état solide [17].

Les tiges d'*H. gordonii* sont cueillies à la main, coupées et séchées à l'air libre avant d'être broyées puis tamisées.

Cet échantillon, versé dans un flacon en verre, est ensuite mis dans un spectromètre absorbant soit dans l'infrarouge proche soit dans l'infrarouge moyen.

Ainsi l'étude menée par l'équipe de Vermaak *et al.* a permis d'aboutir aux spectres infrarouges ci-dessous (figure 41) [17].

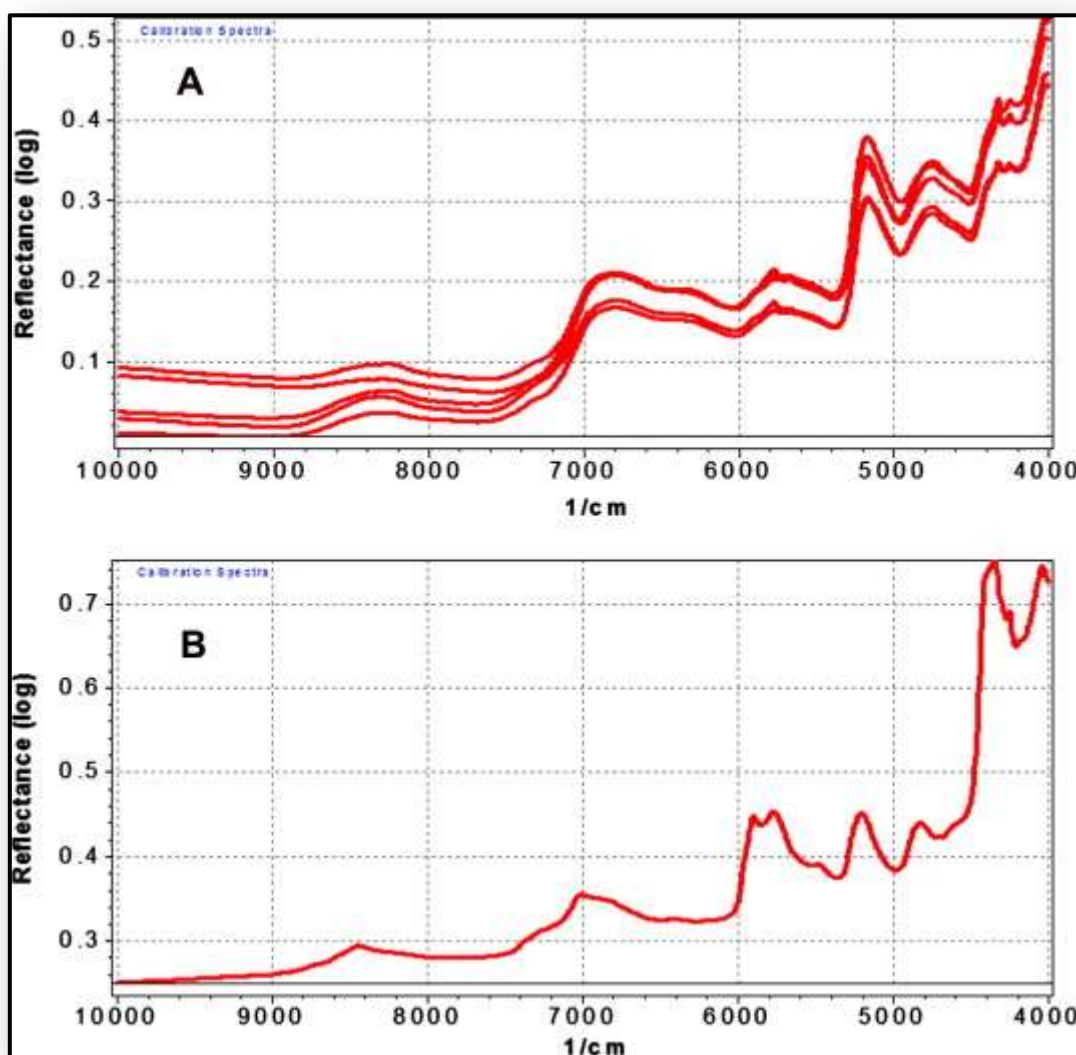


Figure 41 : Spectre IR obtenu à partir de la poudre d'*H. gordonii* (figure A) et spectre IR obtenu à partir de la molécule de référence P57 (figure B), d'après [17]

III.5. Avantages et inconvénients de ces différentes méthodes

Tableau II : Synthèse des avantages et inconvénients des différentes méthodes utilisées afin de détecter et de quantifier le P57 dans *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) et dans divers échantillons.

| Méthodes | Avantages | Inconvénients |
|------------------|---|--|
| HPTLC | Simplicité Faible coût Capacité d'échantillonnage élevé Obtention rapide des résultats Bonne séparation des composés Interprétation facile | Utilisation de 11 hétérosides en référence Séparation confirmée par CLHP-MS Chromatographie sur colonne Waters pour CLHP-MS Préparation de l'échantillon |
| CLHP-UV/MS | Détermination d'un seul composant le P57 (molécule active) Sensibilité et fiabilité Reproductibilité à court et long terme Applicable à de nombreuses matrices (plantes sèches, complément alimentaires, produits alimentaires tels que yaourts) | Personnel qualifié Méthode laborieuse, onéreuse Préparation de l'échantillon longue Temps de rétention long (80 minutes) Longueur d'onde peu spécifique : 220 nm Limite de détection : 2µg. |
| UPLC-UV-MS | Bonne sensibilité Haute résolution Limite de détection : 0,3 µg Limite de quantification : 0,9 µg Temps de rétention court (15 minutes) | Chromatographie sur colonne Waters Utilisation de douze hoodigosides de référence |
| Spectrométrie IR | N'utilise pas de produits chimiques, respect de l'environnement Peu ou pas de préparation de l'échantillon nécessaire Méthode rapide, simple, facile d'utilisation | |

Ces différentes études ont démontré que la répartition du P57 n'est pas homogène dans la plante, le P57 étant localisé dans la partie interne et charnue de celle-ci.

De plus, cette molécule est présente en concentration plus faible dans les échantillons cultivés que dans les échantillons cueillis en milieu naturel [22].

IV. Contrôle des produits mis sur le marché

Face à la demande, de plus en plus forte, des consommateurs à la recherche d'un produit miracle pour perdre du poids, de nombreux compléments alimentaires arrivent sur le marché.

H. gordonii fut présentée comme telle dans de nombreux journaux et télévisions. En 2009, une recherche sur Google utilisant le terme *Hoodia* comme mot clé indiquait plus de six millions de liens.

A l'heure actuelle, plus de cent produits sont vendus, aux Etats-Unis principalement, sous diverses formes pharmaceutiques telles que des comprimés, des gélules, des teintures, des boissons protéinées, des sucettes, ou encore dans du thé et du café. Or la culture et l'exportation d'*H. gordonii* étant très réglementées, des produits frauduleux apparaissent sur le marché et sont vendus sous le nom d'*H. gordonii* [16, 17, 22].

De très faibles quantités d'*Hoodia* sont alors mélangées avec d'autres ingrédients tels que de l'amidon ou encore de l'*Opuntia ficus-indica*, plus connue sous le nom de figuier de Barbarie.

La qualité de ces produits est en partie déterminée par la présence de P57. Ainsi les méthodes de contrôle des produits vendus sur le marché comme étant de l'*H. gordonii*, sont les mêmes que celles ayant permis la mise en évidence de cette molécule et de la quantifier [16, 17, 22].

IV.1. Chromatographie sur couche mince haute performance

Les travaux de Vermaack *et al.* permettent le contrôle des produits vendus sur le marché et l'identification d'éventuelles falsifications (*figures 42, 43, 44 p.98-99*).

Grâce à cette méthode, différents chromatogrammes sont obtenus afin d'identifier la présence ou non d'*Hoodia* et du P57.

Ainsi le premier dépôt correspond à de la poudre d'*H. gordonii* en tant que matière première et le dernier au P57. Ces deux dépôts servent de témoins [16].

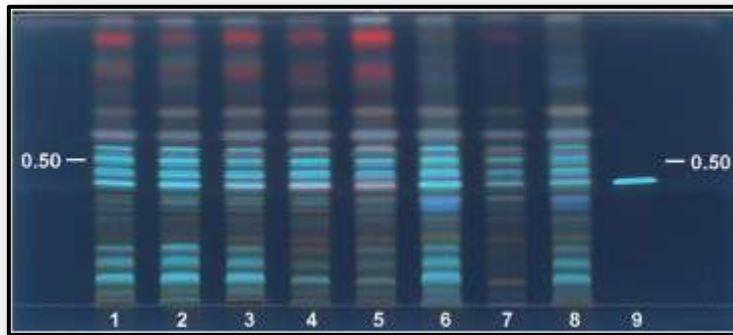


Figure 42 : Chromatogramme permettant le contrôle de produits vendus dans le commerce sous forme de comprimés, d'après [16]

D'après la *figure 42*, tous les produits analysés (uniquement sous forme de comprimés) contiennent de l'*H. gordonii* et du P57. Cependant, nous pouvons observer que, selon les bandes, leur intensité n'est pas la même. Les dépôts 4, 5, 7 et 8 présentent donc une concentration plus faible en P57 par rapport au dépôt 6. Cela a été confirmé par CLHP-MS [16].

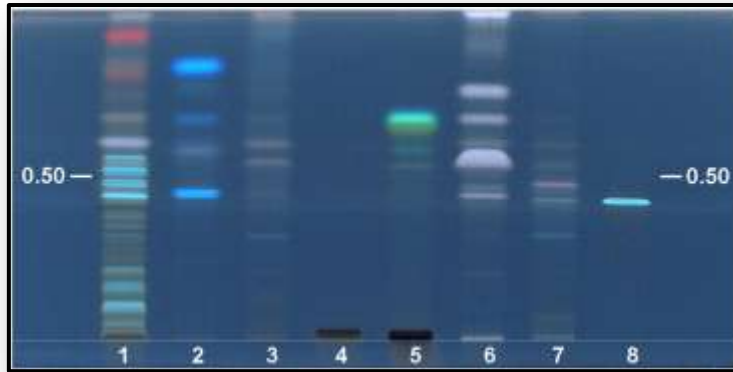


Figure 43 : Chromatogramme permettant le contrôle de différents produits vendus dans le commerce, d'après [16]

D'après la *figure 43*, aucun des produits ne contient de l'*H. gordonii*. Par conséquent le P57 y est également absent. Il s'agit de gel, de patch transdermiques, de barres fruitées, de compotes, ou de boissons instantanées [16].

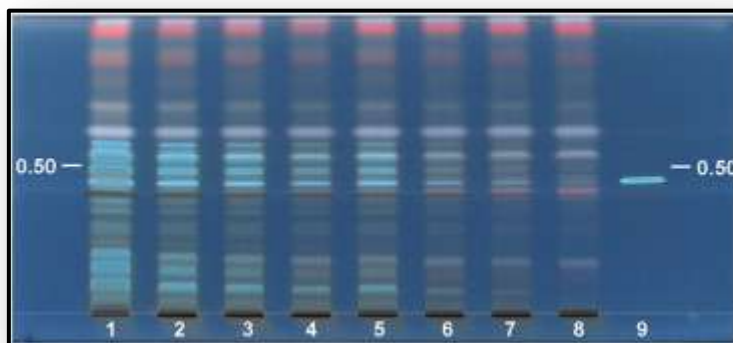


Figure 44 : Chromatogramme présentant un mélange entre *H. gordonii* et le figuier de Barbarie présent en quantité de plus en plus importante (dépôts 2 à 7), le figuier de Barbarie seul correspondant au dépôt 8, d'après [16]

D'après la *figure 44*, le P57 est présent dans tous les échantillons. Cependant, plus les concentrations de Figuier de Barbarie augmentent, plus celle de P57 diminue. Cela indique que le Figuier de Barbarie n'a pas la même composition que l'*H. gordonii* et ne contient pas de P57 [16].

Cette méthode montre que les produits, vendus sur le marché, sont composés de faibles concentrations de P57 voire parfois n'en contiennent pas pour les formes gel et patch. [16].

IV.2. UPLC-UV-MS

Cette méthode permet également, par l'obtention d'un spectrogramme, de vérifier la teneur en *H. gordonii* et en P57 de produits dérivés (figure 45) [17].

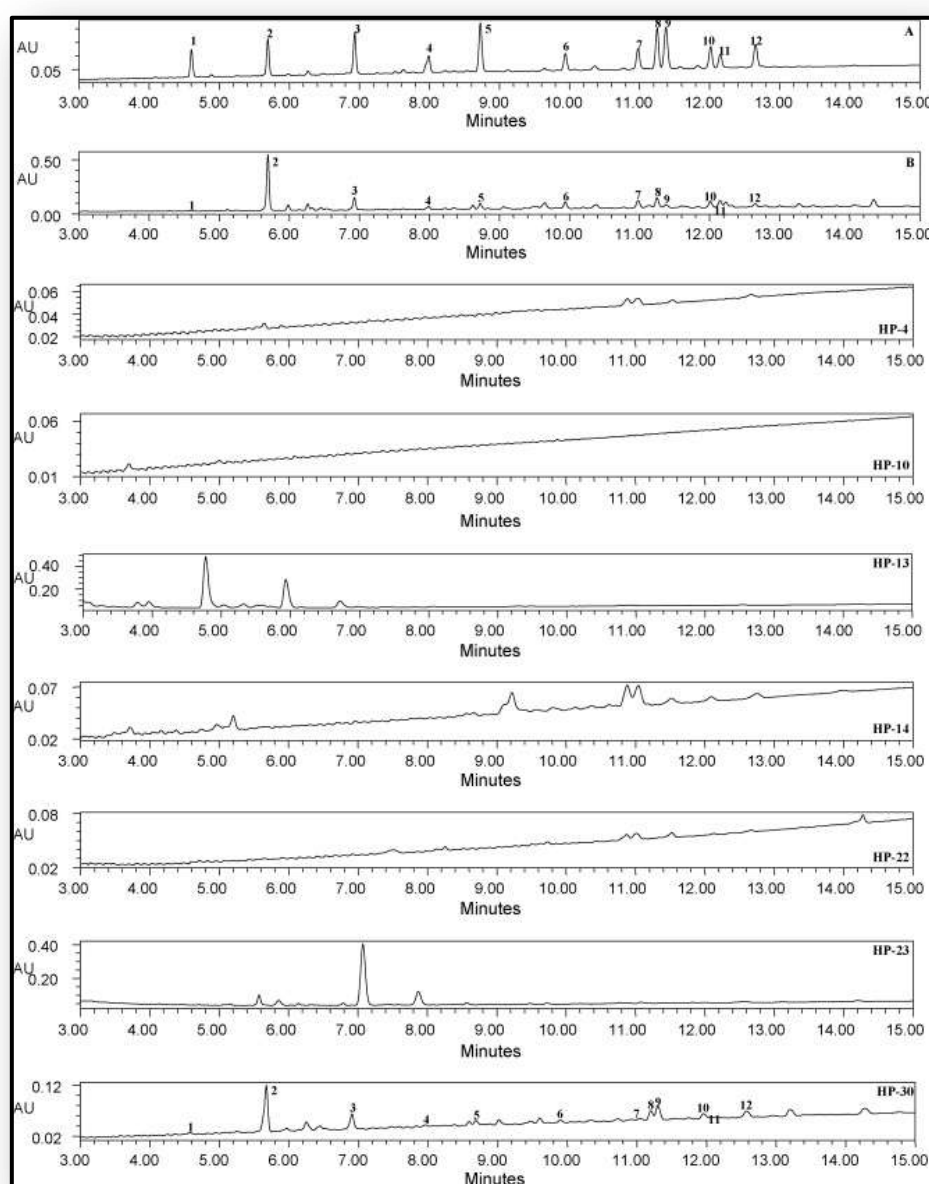


Figure 45 : Comparaison de différents chromatogrammes : celui d'*H. gordonii* (B) par rapport aux produits vendus dans le commerce, d'après [17]

Sur le chromatogramme 1, les numéros 1 à 12 représentent quelques molécules identifiées dans la plante. Il s'agit respectivement des hoodigosides K, L, O, P, E, F, J, S, U, I, C et du P57.

D'après ces chromatogrammes, le produit nommé HP-35 est le seul ayant un chromatogramme le plus proche de celui d'*H. gordonii* et contenant du P57. Le produit HP-22 contient une faible quantité de P57 tandis que les autres (HP-4, HP-10, HP-13, HP-14 et HP-23) présentent des chromatogrammes très différents de celui de référence, le pic de P57 étant absent [17].

Ces différentes études menées ont mis en évidence qu'une majorité de produits vendus dans le commerce, comme étant de l'*H. gordonii* ou simplement contenant de l'*H. gordonii*, sont en réalité des falsifications et ne possèdent pas cette activité satiétante.

V. Synthèse de l'aglycone : l'hoodigogénine A

H. gordonii étant une plante protégée, son accès et sa disponibilité sont restreints.

De plus, le rendement d'extraction de cet hétéroside étant faible, entre 0,003% et 0,02%, il semblait intéressant de synthétiser l'hoodigogénine A, structure de la génine composant le P57AS3.

Ainsi une étude de P.Geoffroy *et al.*, de l'université de Strasbourg, a été réalisée afin de synthétiser cette génine avec un rendement supérieur à celui de la plante.

Cette synthèse, dont l'étape clé est la réaction de Norrish-Prins, débute avec le composé : 3 α -hydroxy, 12 α -acetoxy-5H β -pregnan-20-one. Douze étapes sont nécessaires dans cette synthèse afin d'obtenir l'hoodigogénine A [19].

Le composé initial, le 3 α -hydroxy, 12 α -acetoxy-5H β -pregnan-20-one, est disponible dans le commerce. En présence de méthanol et de carbonate de potassium (K₂CO₃), deux composés sont obtenus dont un à quatre-vingt trois pour cent qui est retenu pour la suite de la

synthèse. A ce composé est ajouté du trioxyde de chrome (CrO_3), de l'acétone pendant une heure à une température de vingt-cinq degrés Celsius.

Le composé 2 : 12α -acetoxy- $5H\beta$ -pregnan-3, 20-dione est ainsi obtenu. La fonction cétone apparaît (*figure 46 p.103*).

Le composé 2 est mis en présence d'acide acétique (AcOH) auquel est ajouté goutte à goutte du brome (Br_2) afin d'obtenir le composé 3 : 4β -bromo, 12α -acetoxy- $5H$ - β -pregnan-3,20-dione (*figure 46 p.103*).

Au composé 3 est ajoutée une solution de DMF (facilitant les réactions de substitution nucléophile de type 2) additionnée de chlorure de lithium (LiCl). Le mélange est porté à reflux pendant une heure permettant l'obtention du composé 4 : 12α -acetoxy-pregn-4-ene-3, 20-dione (*figure 46 p.103*).

Une double liaison au niveau des carbones quatre et cinq du cycle A s'est ainsi formée.

Puis ce composé est mis en présence de chlorure d'acétyle (AcCl) et d'anhydride acétique (Ac_2O), le tout est porté à reflux pendant une heure. Cette ébullition à reflux permet l'obtention de deux composés dont un majoritaire : 3, 12α -diacetoxy-pregna-3, 5-diène-20-one (composé 5).

Deux doubles liaisons au niveau des carbones trois et quatre ainsi que des carbones cinq et six apparaissent (*figure 46 p.103*).

Le composé 5 est ensuite porté à reflux pendant trois heures dans un mélange contenant de l'éthylène glycol, et du toluène. Ensuite, un réducteur : NaBH_4 (sodium borohydrure) et un mélange composé de méthanol/THF (solvant de polarité moyenne) sont ajoutés à la solution. Enfin l'addition d'hydroxyde de potassium (KOH) et à nouveau de méthanol permettent l'obtention du composé 6 : 3β , 12α dihydroxy, cyclic 20-(éthylène acétal) pregn-5-ene (*figure 46 p.103*).

Afin d'obtenir le composé suivant (7) : 3 β -acetoxy, 12 α -hydroxy, cyclic 20 (ethylene acetal) pregn-5-ene, différents composés sont additionnés : Ac₂O, de la pyridine, DMAP (catalyseur nucléophile) et du dichlorure de méthane (CH₂Cl₂) (composé 7) (figure 43 p.100).

A la solution contenant le composé 7 est ajouté le réactif Dess Martin pour permettre l'obtention du 3 β -acetoxy, 12-keto, cyclic 20 (ethylene acetal) pregn-5-ene (composé 8). Ce réactif également appelé périodynane de Dess Martin, permet l'oxydation d'un alcool primaire ou secondaire en une fonction aldéhyde ou cétone. Ici, la fonction alcool du carbone 12 est oxydée en une cétone (figure 46 p.104) [19].

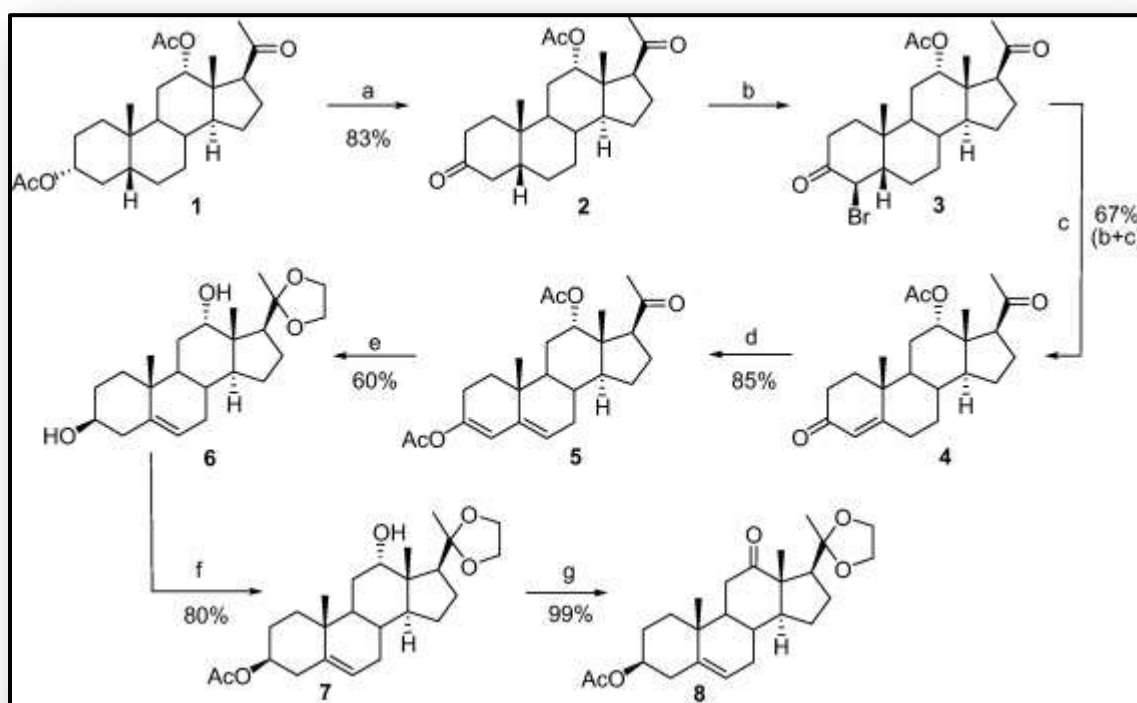


Figure 46 : Première étape de la synthèse de la génine à partir du composé 1 jusqu'au composé 8, d'après [19]

Le composé 8 subit ensuite un certain nombre de réactions dont celle de Norrish Prins, permettant d'obtenir trois composés en quantités quasi identiques. Il s'agit d'une réaction photochimique se déroulant au niveau de la fonction cétone du carbone douze et induisant un clivage de la molécule en deux radicaux libres intermédiaires.

Composé 10 : 3 β -acetoxy, 12 α -hydroxy-12, 14 α -cyclo-12, 13-secopregna 5,13(17)-diene-20-one.

Composé 11 : 3 β -acetoxy, 12 α -hydroxy-12, 14 α -cyclo-12, 13-secopregna-5, 13(17)-diene-20-one

Composé 12 : 3 β -acetoxy, 12 β , 14 β -dihydroxy pregn-5-ene-20-one

La cétone en position 20 et l'hydroxy en 12 sont alors obtenus (*figure 47*) [19].

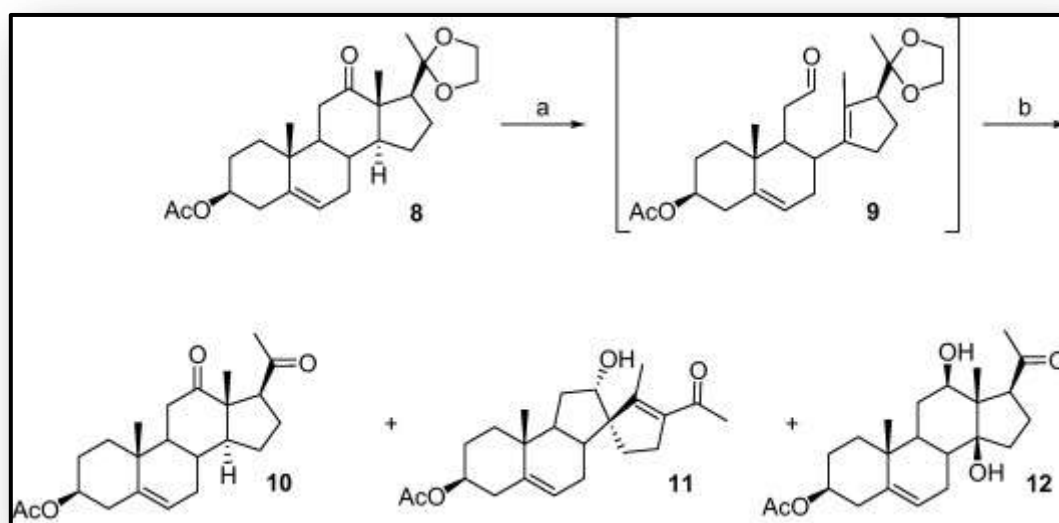


Figure 47 : Synthèse de l'hoodigogénine du composé 8 au composé 12, d'après [19]

Au composé 12 est ajouté une solution de chlorure de tigloyl, de la pyridine, du DMAP comme catalyseur ainsi qu'une solution de CH₂Cl₂. Le tout est porté à reflux pendant sept heures.

Le composé, alors obtenu, est le 12-O- β -tigloyl-3 β -acetoxy, 14 β -hydroxy-pregn-5-ene-20-one (composé 13).

Il s'agit du dernier composé avant l'obtention de l'hoodigogénine A. Par substitution apparaît le groupement tigloyl au niveau du carbone douze.

Seule une hydrogénation est nécessaire afin d'obtenir l'hoodigogénine A. Pour cela, du méthanol est ajouté en présence d'un catalyseur : le carbonate de potassium (K_2CO_3) (figure 48).

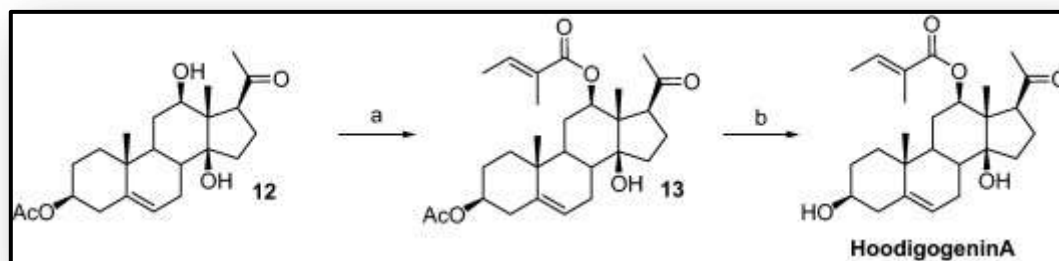


Figure 48 : Etape finale de cette synthèse permettant l'obtention de l'hoodigogénine A, d'après [19]

Cette synthèse permet donc l'obtention de l'hoodigogénine A et présente un rendement de trois pour cent. Elle constitue une alternative intéressante puisque le rendement obtenu est cent fois plus important que lors de l'extraction de la molécule issue directement de la plante à l'état naturel [19].

VI. Propriétés physico-chimiques

La présence de l'hoodigogénine A au sein d'une plante permet de certifier qu'il s'agit bien d'une espèce d'*Hoodia*.

L'aglycone est hydrophobe ce qui permet une diffusion passive à travers les membranes biologiques. Par comparaison avec le propranolol (molécule hautement soluble, de perméabilité élevée) et l'aténolol (de solubilité élevée et de faible perméabilité), l'hoodigogénine A est hautement perméable.

Le glycoside a une solubilité plus élevée dans l'eau d'où une diffusion passive plus limitée à travers les membranes biologiques.

Pour permettre l'absorption de l'hétéroside, une hydrolyse enzymatique ou un transporteur est nécessaire.

Les analyses montrent une absorbance dans l'UV à deux cent vingt nanomètres, caractéristique du groupement tigloyl, propre à l'hoodigogénine A.

L'extraction des sucres est réalisée grâce à une hydrolyse acide.

Les deux principales méthodes de dosage du P57 sont l'HPTCL ainsi que l'UPCL.

Les produits (comprimés, gélules, boissons et autres) vendus actuellement aux Etats-Unis ou sur internet, ont une faible teneur en P57, molécule responsable de l'activité « coupe-faim » et sont donc peu efficaces dans les régimes visant une perte de poids [15, 16, 17, 22, 23].

Partie 3 :

Obésité et étude pharmacologique du
P57AS3.

A l'heure actuelle, il semble que seule la molécule P57AS3 soit dotée d'une activité pharmacologique. Chez les Bochimans, la plante, contenant cette molécule, permet de contrôler la prise alimentaire en coupant l'appétit durant vingt-quatre heures. Le P57AS3 pourrait obtenir, d'ici quelques années, une éventuelle indication dans le traitement de l'obésité ou bien être utilisé dans des compléments alimentaires permettant la perte de poids [24].

Dans le but de comprendre le mode d'action du P57AS3, le mécanisme de régulation de la faim permettant d'expliquer la survenue de l'obésité chez certains sujets est tout d'abord étudié. Puis, l'étude de la molécule elle-même, ses effets indésirables éventuels, sa pharmacocinétique sont abordés. Enfin, une comparaison entre les mécanismes d'action, les effets indésirables des plantes vendues actuellement en officine et *H. gordonii* est réalisée.

I. L'obésité et le mécanisme de régulation de la faim :

I.1. Physiopathologie de l'obésité

L'obésité est un phénomène complexe, multifactoriel se développant de façon progressive sur plusieurs années voire même des dizaines d'années.

Devenue le cinquième facteur de risque de mortalité au niveau mondial, près de trois millions de personnes décèdent d'obésité chaque année.

Longtemps considérée comme un problème des pays « riches », depuis plusieurs années, elle augmente de façon spectaculaire dans les pays ayant un revenu faible ou moyen. Ainsi trente-cinq millions d'enfants présentent un surpoids dans les pays en voie de développement (en milieu urbain essentiellement) contre huit millions dans les pays développés. La consommation d'aliments riches en graisses, en sucre, très caloriques est plus importante que les fruits, légumes [ix].

I.1.1. Epidémiologie

En 2008, le surpoids touchait plus d'un milliard de personnes de plus de vingt ans. Parmi lesquelles deux cents millions d'hommes et trois cents millions de femmes étaient obèses, ce qui correspondait à plus d'un adulte sur douze dans le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit, d'ici 2015, plus de deux milliards d'adultes en surpoids et plus de sept cent millions de personnes atteintes d'obésité [ix].

En France, ce phénomène suit la même évolution (*figure 49*).

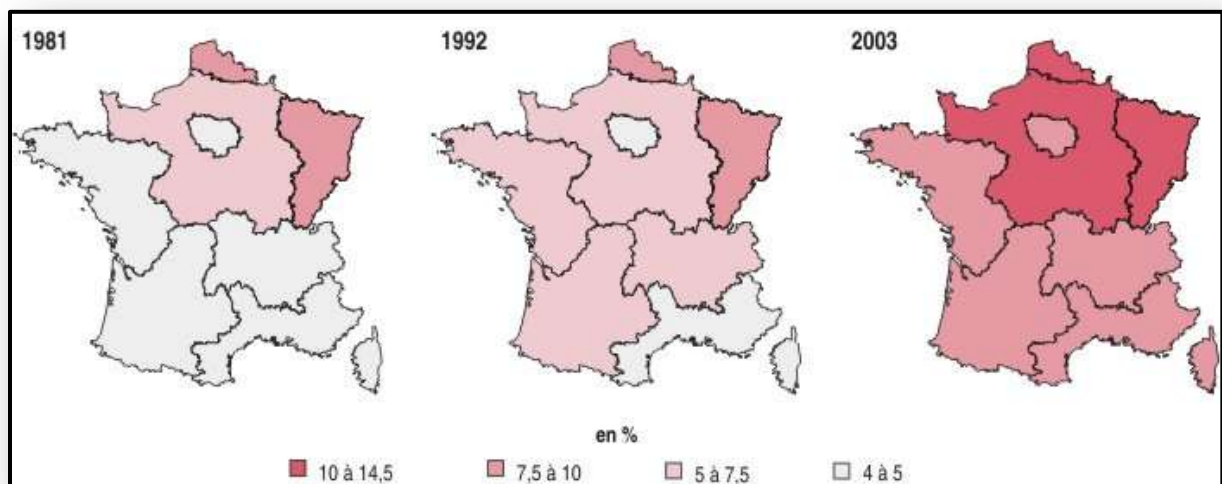


Figure 49 : Evolution de la prévalence de l'obésité en France entre 1981 et 2003, exprimée en pourcentage, d'après [xi]

Un gradient Nord-Sud est observé, le pourcentage de personnes obèses étant plus élevé au nord de la France qu'au sud.

Entre 1981 et 2003, au nord comme au sud, le nombre de personnes atteintes d'obésité a augmenté en France.

En 2011, vingt millions de Français étaient obèses [x].

I.1.2. Définition :

L'obésité est définie comme une accumulation excessive et anormale de graisse et présente un risque pour la santé.

Cet excès est évalué par l'indice de masse corporel (IMC). Il s'agit d'une mesure simple du poids par rapport à la taille.

$$\text{IMC} = \text{poids (en kg)} / \text{taille}^2 \text{ (en mètre)}$$

L'IMC permet de faire la distinction entre le surpoids et l'obésité.

Le surpoids est défini lorsque l'IMC est compris entre 25 et 30 tandis que l'obésité est définie pour un IMC supérieur ou égal à 30. Ainsi selon l'OMS, différents stades d'obésité sont à distinguer (*tableau III*) [ix].

Tableau III : Classification des différents types d'obésité en fonction de l'IMC.

| IMC (kg/m ²) | Classification | Risque morbide |
|--------------------------|--|---------------------|
| < 18,5 | Maigre | |
| 18,5 - 24,9 | Normal | |
| 25 - 29,9 | Surpoids | Modérément augmenté |
| ≥ 30 | Obésité : | Nettement augmenté |
| 30 - 34,9 | Obésité de classe I | |
| 35 - 39,9 | Obésité de classe II ou obésité sévère | |
| ≥ 40 | Obésité de classe III ou obésité morbide | |

Cependant celui-ci ne prend en compte ni l'importance de la musculature ou de l'ossature, ni la présence d'œdèmes.

Chez un adulte ayant un IMC supérieur à 25, l'examen est complété par la mesure du tour de taille. En effet, le tissu adipeux s'accumule et se trouve principalement localisé au niveau intra-abdominal. Cette obésité abdominale est un facteur de risque cardiovasculaire.

Chez l'enfant jusqu'à dix-huit ans, une surveillance régulière, deux à trois fois par an, de la courbe de poids est nécessaire.

Les deux signaux d'alerte d'obésité infantile sont une augmentation continue de cette courbe ou une nouvelle montée de la courbe de poids vers l'âge de huit ans. Il s'agit du rebond d'adiposité. Plus l'âge du rebond est précoce, plus le risque d'obésité est élevé.

Afin de confirmer le diagnostic d'une obésité infantile, des examens complémentaires peuvent être nécessaires tels que la mesure des plis cutanés ou l'impédancemétrie [x].

I.1.3. Etiologie de l'obésité

Afin d'expliquer cette augmentation du surpoids au sein de la population mondiale, plusieurs facteurs sont mis en évidence. La modification des habitudes de vie est la principale cause responsable de ce phénomène. D'autres éléments tels qu'une prédisposition génétique, des dérèglements endocriniens, des traitements médicamenteux peuvent parfois être responsables d'une prise de poids.

I.1.3.1. Modification des facteurs environnementaux

La cause première est un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques.

Les apports énergétiques constituent l'ensemble des calories, consommées sous forme de boissons et d'aliments, pouvant être métabolisées par l'organisme. Les graisses fournissent plus d'énergie par unité de poids que les glucides et les protéines.

Les dépenses énergétiques comportent trois éléments :

- le métabolisme de base,
- la thermogénèse post-prandiale,
- l'activité physique.

Ainsi, au niveau mondial, la consommation d'aliments caloriques, c'est-à-dire riches en graisses et en sucres mais pauvres en vitamines, minéraux et autres micronutriments, est plus importante que celle d'aliments moins caloriques.

Parallèlement, une baisse de l'exercice physique, due au développement des moyens de transport, ainsi qu'un mode de vie plus sédentaire sont observés.

Le milieu social (catégorie socioprofessionnelle des parents) aurait également une incidence sur le taux de l'obésité des enfants et adolescents [ix].

I.1.3.2. Atteintes endocriniennes

Le syndrome de Cushing dû à un excès de sécrétion de cortisol par les glandes surrénales, entraîne une prise de poids importante, notamment de la graisse abdominale.

L'hypothyroïdie peut également entraîner un gain de poids [ix].

I.1.3.3. Prédisposition génétique

Des études ont permis de découvrir l'existence d'une prédisposition génétique dans l'apparition de l'obésité. En effet, une mutation du récepteur MC4-R serait la première cause génétique d'obésité, quatre à cinq pour cent des personnes atteintes d'obésité morbide sont porteuses de ce gène.

Une mutation du gène de la leptine, du récepteur de la leptine ou encore de la POMC (pro-opiomélanocortine) serait également mis en cause dans de rares cas d'obésité familiale [ix].

I.1.3.4. Traitements médicamenteux

Certains médicaments tels que les corticoïdes par voie générale, les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques ou encore le valproate de sodium sont responsables d'une prise de poids. Dans ces cas particuliers, la prise de poids est donc la conséquence du traitement d'une pathologie, parfois chronique [ix].

I.1.4. Conséquences

Elles sont diverses et multiples.

Les plus fréquentes sont des complications cardiaques : hypertension, insuffisance cardiaque, accident ischémique mais également des cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux ou encore infarctus du myocarde.

L'obésité entraîne des complications d'origine respiratoire, induisant une dyspnée (difficulté respiratoire) pouvant conduire jusqu'à un syndrome d'apnée du sommeil.

L'obésité peut être à l'origine de troubles métaboliques ayant pour conséquences, l'apparition d'un diabète de type II, une insulino-résistance, des dyslipidémies.

Des troubles endocriniens ont été rapportés tels que des troubles du cycle menstruel, une hyperandrogénie chez la femme, un hypogonadisme chez l'homme.

Elle peut également induire des atteintes ostéo-articulaires, une arthrose des genoux ou de la hanche notamment, ce qui limite l'activité physique.

Un lien entre l'obésité et l'apparition de certains cancers (sein, endomètre, colon ou encore œsophage) serait envisagé.

De plus, chez les enfants et les adolescents, l'impact psychosocial n'est pas négligeable avec une persistance de l'obésité à l'âge adulte [ix].

I.1.5. Le mécanisme de régulation de l'appétit

Ce mécanisme est complexe car il implique d'une part l'équilibre entre apports et dépenses énergétiques au niveau des récepteurs du tube digestif et d'autre part, un ensemble de réactions physiologiques au niveau de l'hypothalamus.

Encore mal connu, ce mécanisme appelé cascade de satiété intervient à différents niveaux (*figure 50*).

Une fois l'ingestion effectuée, les aliments passent dans le tractus gastro-intestinal. Les facteurs digestifs tels que les mécanorécepteurs de la paroi gastrique sont alors stimulés et transmettent les informations au système nerveux central. De plus, l'arrivée des aliments active la sécrétion de nombreux peptides et hormones, tels que la CCK, permettant ainsi de diminuer la prise alimentaire. Puis de nombreux signaux, désignés par le terme de facteurs métaboliques, sont envoyés au cerveau au niveau de l'hypothalamus. Enfin ce dernier adresse d'autres signaux de la satiété au niveau des récepteurs de l'organisme [xii].

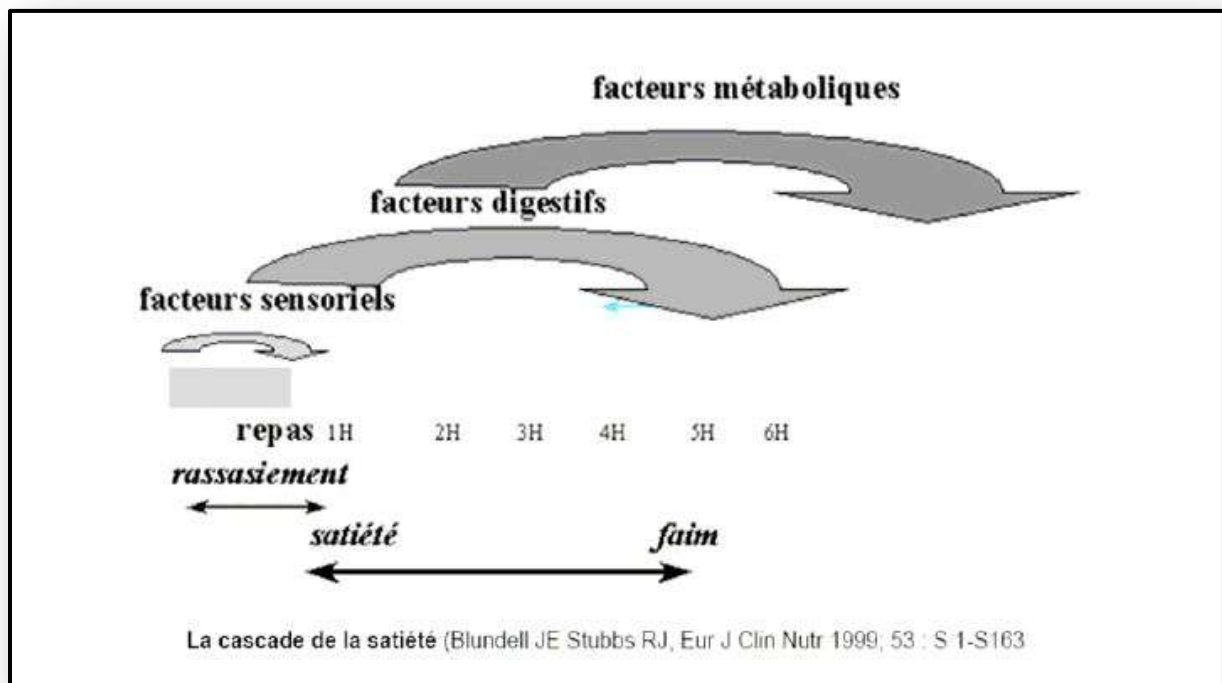


Figure 50 : La cascade de satiété, d'après [xii]

La prise alimentaire comprend trois étapes :

- la phase pré-ingestive déterminée par la sensation de faim,
- la phase pré-prandiale correspondant à la prise alimentaire elle-même,
- la phase post-prandiale caractérisée par l'état de satiété.

Cette prise alimentaire est contrôlée à court terme au niveau des récepteurs du tube digestif et à long terme par le système nerveux central, au niveau de l'hypothalamus [xii].

I.1.6. Le contrôle à court terme

La prise alimentaire est déclenchée par la faim, ce message est consécutif à une baisse transitoire de la glycémie. Celle-ci est induite par différents facteurs sensoriels tels le goût, l'aspect, l'odeur et la texture.

Dès le début du repas, la sensation de satiété apparaît progressivement, provoquée par la présence des nutriments dans le tube digestif. Une cascade de signaux est alors déclenchée.

Les mécanorécepteurs de la paroi gastrique sont activés et envoient un message au système nerveux central. Cette étape, rapide et transitoire, nécessite la sécrétion de nombreux peptides entéro-digestifs : (*figure 49*) [xii].

✓ La cholécystokinine (CCK) :

Elle est libérée par les cellules neuro-endocrines de la paroi intestinale.

✓ La leptine :

Elle est produite par les cellules épigastriques.

Ces deux peptides agissent en synergie, diminuant lors du jeûne et s'élevant lors du repas.

✓ La ghréline :

Ce peptide, sécrété par l'estomac et le duodénum, a une action antagoniste de la CCK.

✓ L'insuline :

Elle est libérée dans l'organisme au cours de la période post-prandiale lors de l'arrivée du glucose dans la circulation porte [xii].

I.1.7. Le contrôle à long terme

L'hypothalamus est le centre de la régulation de la sensation de faim et de satiété. Il est sensible à de nombreux neurotransmetteurs qui vont exercer une action inhibitrice ou stimulatrice sur la faim ou la satiété.

L'hypothalamus est constitué de différentes régions : (*figure 51*).

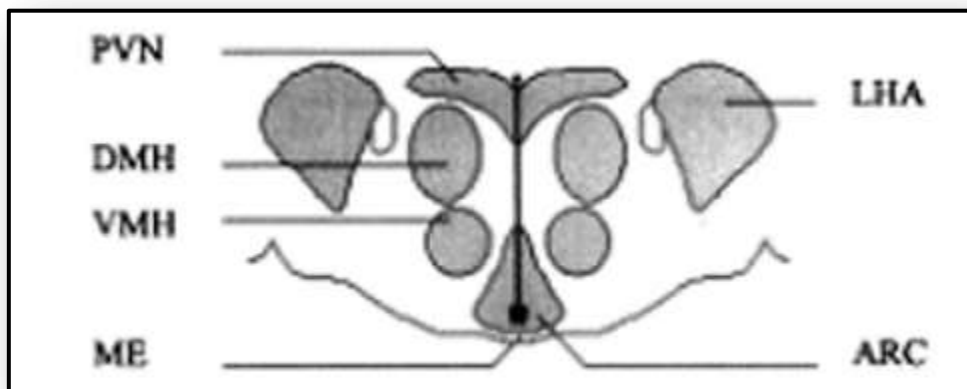


Figure 51 : Section frontale de l'hypothalamus présentant les différents noyaux (PVN : noyau paraventriculaire, VMH : hypothalamus latéral, LHA : hypothalamus latéral, ARC : noyau arqué), d'après [xii]

Plusieurs peptides interviennent au niveau de l'hypothalamus :

✓ Le neuropeptide Y ou NP-Y :

Il permet la diminution de la dépense énergétique. C'est l'orexigène de l'organisme le plus puissant. Il est activé par la ghréline

✓ Les mélanocortines :

Ce sont des peptides dérivés de pro-opiomélanocortine (POMC), synthétisés dans le noyau du tractus solitaire et le noyau arqué. Cette voie met en jeu deux types de neurones, ceux synthétisant la POMC (anorexigène) via les récepteurs MC4-R et ceux synthétisant l'AGRP (agouti-related peptide), antagoniste de ces mêmes récepteurs et ayant donc une action orexigène. Ils sont activés par la leptine [xii].

✓ Le CART :

Dans le noyau arqué est synthétisé un autre neuropeptide dénommé CART : cocaine and amphetamine regulated transcript qui exerce un contrôle négatif sur la prise alimentaire [xii].

I.1.8. Mécanisme de la régulation de la satiété à court et long terme

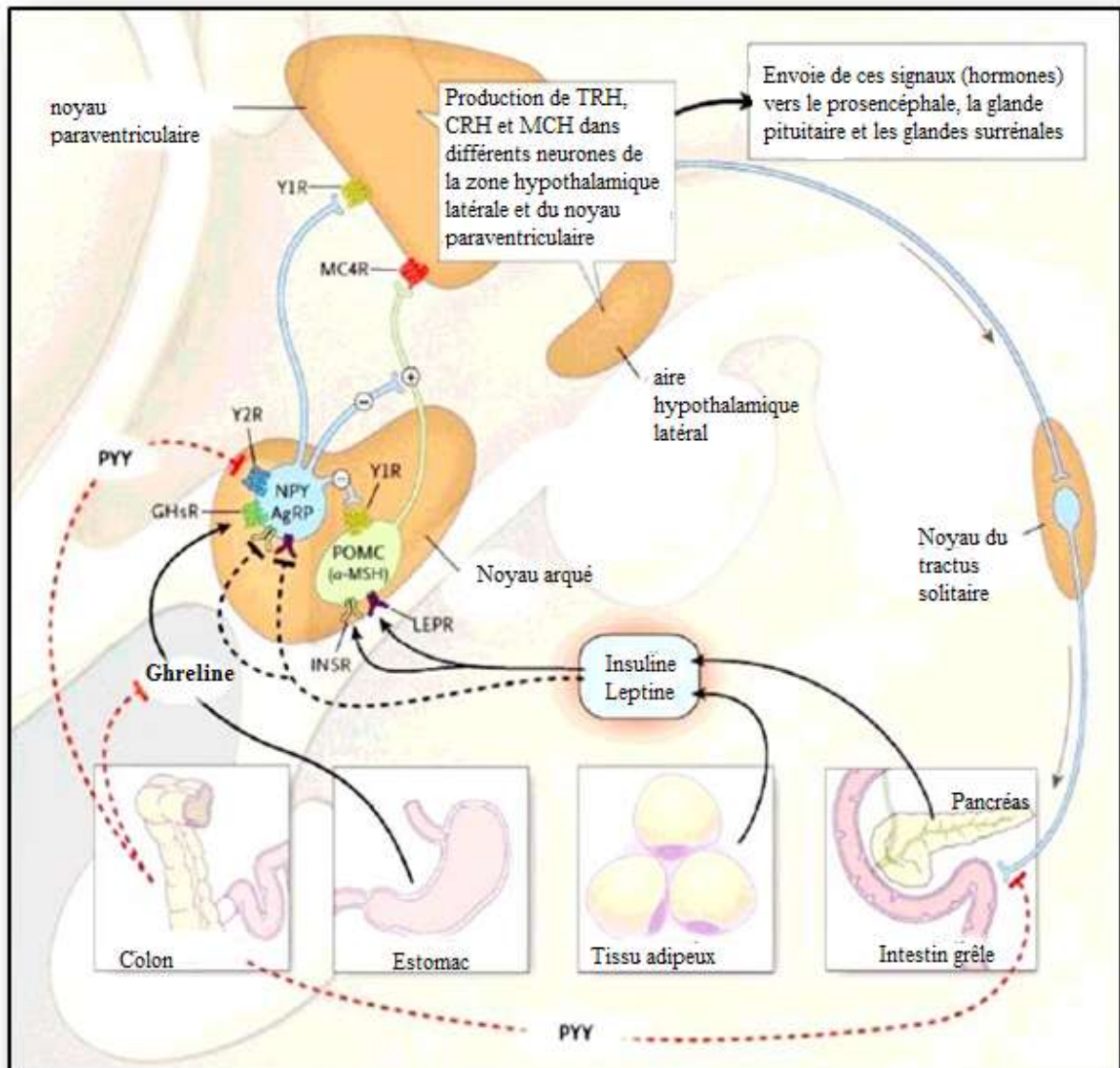


Figure 52 : Principales voies de régulation de la satiété au niveau hypothalamique (les traits continus indiquent les effets activateurs de la faim tandis que les traits en pointillés indiquent les effets inhibiteurs), d'après [xii]

La CCK et la leptine activent la voie anorexigène, d'où une diminution de la prise alimentaire tandis que la ghreline a un effet orexigène.

Ces peptides intestinaux vont transmettre ces informations à l'hypothalamus, centre du contrôle de l'appétit à long terme.

Les peptides NP-Y et POMC sont des neurones sensibles au glucose, contenant des récepteurs à l'insuline et à la leptine (effet anorexigène) (*figure 49*) [xii].

I.2. Le mécanisme d'action de l'obésité

Ces différentes hormones ont donc un rôle dans l'obésité par leur inactivation ou leur surexpression.

L'obésité ne résulterait pas d'un déficit en leptine mais d'une résistance à la leptine. La sécrétion de ce peptide dépend des réserves lipidiques du tissu adipeux. Ce dernier est principalement localisé dans la région intra-abdominale, les hanches ou les fesses [20].

L'obésité serait induite par la destruction des neurones sensibles au glucose [20].

Le tissu adipeux est constitué de nombreuses cellules dont les principales sont les adipocytes. Ces cellules permettent le stockage des lipides sous forme de triglycérides et la libération des réserves adipeuses.

Les adipocytes déclenchent des réactions enzymatiques sous la dépendance des gènes afin de capturer les lipides et d'effectuer ainsi la lipogénèse*. Ces cellules sécrètent également la leptine au niveau hypothalamique. Cette hormone régule l'appétit en fonction de la masse du tissu adipeux en exerçant un rétro-contrôle hypothalamique [xiii].

Les adipocytes sont doublés d'une fonction endocrine. Ils sont dotés de la capacité de sécréter des hormones dans la circulation sanguine. En effet, ces cellules sécrètent également des cytokines, le TNF-alpha, ou encore l'IL-6 qui limiteraient l'entrée des acide gras dans le tissu adipeux [xiii].

Lors d'un excès de lipides, les adipocytes grossissent et s'hypertrophient. L'accumulation de lipides ne pouvant excéder un certain volume, lorsque ces cellules saturent, de nouveaux adipocytes sont recrutés. Ce phénomène se déroule sous l'influence et l'activation de facteurs de transcription. Il s'agit de l'hyperplasie [xiii].

Ce mécanisme de prolifération est « sans limite » dans toutes les parties du corps.

L'excès de masse grasse ou de tissu adipeux, résulte donc tout d'abord d'une hypertrophie (augmentation de la taille des adipocytes) suivie d'une hyperplasie (augmentation du nombre). Or, cette hyperplasie est irréversible. Une fois les adipocytes créés, ceux-ci peuvent se vider mais ne disparaissent jamais. En effet, ils ne possèdent pas le phénomène de l'apoptose (dispositif de mort programmée) et ceci même en cas de perte de poids. Dans ce cas, ils envoient au cerveau des messages d'alerte pour ne pas perdre « leur gras » [xiii].

II. Etude pharmacocinétique du P57AS3

Seul cet hétéroside, contenu dans la sève d'*H. gordonii*, serait responsable de l'activité « coupe-faim ».

Les compléments alimentaires étant souvent consommés avec d'autres drogues synthétiques ou d'autres plantes, il est important d'avoir des informations concernant leur stabilité au niveau intestinal, un éventuel passage de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que celles concernant le métabolisme du P57AS3 au sein de l'organisme.

La connaissance des éventuelles interactions avec les différents cytochromes*, responsables du métabolisme des médicaments et des xénobiotiques*, est nécessaire pour déterminer l'efficacité des différentes molécules lors d'une co-administration.

II.1. La propriété coupe-faim du P57AS3

II.1.1. Le mécanisme d'action :

A l'heure actuelle, le mécanisme d'action du P57AS3 est encore mal connu. Cette molécule aurait une action au niveau du système nerveux central. Elle imiterait les effets du glucose au niveau de l'hypothalamus, lequel enverrait alors les messages de la satiété à l'organisme. Ainsi, les personnes ingérant de l'*H. gordonii* ne ressentiraient plus le besoin de manger [21, 24].

Le P57AS3 aurait une action dix mille fois supérieure à celle du glucose sans apporter la moindre calorie. Il s'agit de son principal avantage.

De plus, une étude menée par Mac Lean *et al.* a établi qu'une injection de P57AS3, dans le troisième ventricule cérébral des rats, entraîne une augmentation de la concentration en ATP de cinquante à cent cinquante pour cent dans les neurones hypothalamiques. Les apports alimentaires sur vingt quatre heures sont ainsi diminués de quarante à soixante pour cent. Chez des rats témoins soumis au même régime hypocalorique pendant quatre jours, la concentration en ATP hypothalamique diminue de trente à cinquante pour cent [21, 24].

Afin d'éclaircir ce phénomène, l'hypothèse d'une interaction avec l'enzyme $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, cible présumée de ces molécules, fut envisagée. En effet, la structure du P57 dérive des glycosides cardiaques ainsi que de celle des cardénolides, dont la cible présumée est $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ [21, 24].

Cependant, aucune preuve de liaison du P57AS3 à ces récepteurs, ni d'altération de ceux-ci (la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ incluse) ne fut démontrée permettant d'expliquer cette augmentation de la concentration en ATP. Le P57AS3 agirait sur une autre ATPase [21, 24].

II.1.2. Expériences *in vivo* chez la rate

Dans le but de vérifier cette propriété de contrôle de l'appétit, une étude est réalisée sur des rats femelles.

Toutes, âgées de six à sept semaines, pesaient entre cent-dix et cent-cinquante grammes. Le groupe témoin était composé de six animaux tandis que les cinq autres groupes n'en comptaient que trois.

Le véhicule utilisé est de l'amidon de pomme de terre auquel est ajouté du P57AS3 en différentes quantités : 6,25 milligrammes, 12,50 milligrammes, 25 milligrammes, 37,5 milligrammes et 50 milligrammes par kilogramme de poids corporel. Ainsi les rates reçoivent ce traitement, par voie orale, du jour un au jour trois. Puis, elles sont suivies durant les quatre jours suivant ce traitement. L'expérience est réalisée sur une période totale de huit jours [23].

Tableau IV : Effet de la consommation de P57 sur la prise de nourriture :

| Traitement oral en mg/kg/jour | Quantité de nourriture ingérée en grammes | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 | Jour 5 | Jour 6 | Jour 7 |
| Véhicule seul | 22,55 | 20,84 | 20,78 | 19,30 | 28,42 | 21,81 | 21,81 | 21,81 |
| 6,25 | 20,00 | 10,19 | 8,84 | 8,67 | 11,76 | 19,24 | 19,24 | 19,24 |
| 12,50 | 20,45 | 10,77 | 5,83 | 8,12 | 10,85 | 14,14 | 14,14 | 14,14 |
| 25 | 21,63 | 9,38 | 7,81 | 8,37 | 11,26 | 12 | 12 | 12 |
| 37,50 | 22,12 | 9,70 | 7,59 | 8,36 | 11,71 | 14,36 | 14,36 | 14,36 |
| 50 | 21,61 | 10,25 | 7,45 | 9,94 | 10,85 | 12,57 | 12,57 | 12,57 |

Tableau V : Effet de la consommation de P57 sur la masse corporelle :

| Traitement oral en mg/kg/jour | Masse corporelle des rats en grammes | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 | Jour 5 | Jour 6 | Jour 7 | Jour 8 |
| Véhicule seul | 156,2 | 159 | 163,2 | 163,9 | 171,8 | 175,3 | 175,3 | 175,3 |
| 6,25 | 156 | 153,2 | 150,3 | 147,4 | 147 | 165,8 | 165,8 | 165,8 |
| 12,50 | 158,7 | 157,1 | 158,3 | 149,2 | 151,1 | 156,7 | 156,7 | 156,7 |
| 25 | 160,9 | 159 | 154,4 | 155,1 | 154,8 | 157,5 | 157,5 | 157,5 |
| 37,50 | 153,9 | 154,3 | 150,5 | 146,2 | 149,8 | 157,3 | 157,3 | 157,3 |
| 50 | 160,5 | 157,3 | 154,1 | 155,1 | 152,5 | 157,4 | 157,4 | 157,4 |

Sur l'ensemble de ces deux expériences, les résultats obtenus indiquent une diminution de la consommation alimentaire ainsi qu'une réduction de la masse corporelle par rapport au groupe témoin et ceci même à faible dose [23].

Tableau VI : Effet de la consommation de P57 sur la consommation en eau :

| Traitement oral administré en mg/kg/jours | Consommation des rats en eau en grammes | | | | | | | |
|---|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 | Jour 5 | Jour 6 | Jour 7 |
| Véhicule seul | 29,01 | 26,90 | 27,70 | 27,98 | 27,58 | 35,38 | 35,38 | 35,38 |
| 6,25 | 23,26 | 56,15 | 55,06 | 38,22 | 30,44 | 30,76 | 30,76 | 30,76 |
| 12,50 | 24,55 | 45,72 | 34,35 | 26,97 | 42,57 | 37,71 | 37,71 | 37,71 |
| 25 | 33,24 | 21,53 | 33,57 | 32,16 | 37,39 | 34,12 | 34,12 | 34,12 |
| 37,50 | 24,96 | 32,92 | 23,79 | 24,63 | 39,19 | 38,78 | 38,78 | 38,78 |
| 50 | 30,73 | 49,30 | 30,96 | 38,53 | 41,99 | 45,94 | 45,94 | 45,94 |

Cette expérience démontre qu'il n'y a pas de corrélation entre la prise de P57 et la consommation en eau. Quelque soit la quantité de P57 administrée, la consommation en eau peut être plus ou moins importante par rapport à l'administration du véhicule seul [23].

Une seconde expérience est réalisée comparant la prise de P57AS3 à celle de fenfluramine (molécule « coupe faim » d'action centrale).

Le principe est le même que lors de l'expérience précédente. Du jour un au jour trois, les rates reçoivent de l'amidon de pomme de terre auquel est ajouté soit trente milligrammes de P57AS3 soit quinze milligrammes de fenfluramine puis elles sont suivies sur une durée de quatre jours. L'expérience est réalisée sur une durée totale de huit jours [23].

Tableau VII : Comparaison de l'effet de la consommation du P57 par rapport à celle de fenfluramine sur la prise de nourriture.

| Traitement oral en mg/kg/jour | Quantité de nourriture ingérée en grammes | | | | | | | |
|-------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 | Jour 5 | Jour 6 | Jour 7 |
| Véhicule seul | 22,2 ±1,7 | 19,3 ±2,2 | 20,5 ±2,8 | 19,6 ±1,7 | 21,8 ±3,1 | 21,6 ±2,3 | 22,6 ±3,2 | 22,3 ±3,1 |
| 30mg/kg/jour de P57 | 22,6 ±4,3 | 10,1 ±1,9 | 6,2 ±1,1 | 7,7 ±1,6 | 10,2 ±2,6 | 12,5 ±5,3 | 14,8 ±5,6 | 16,8 ±6,6 |
| 15mg/kg/jour de Fenfluramine | 23,0 ±3,8 | 7,4 ±3,5 | 14,4 ±1,0 | 15,6 ±0,6 | 22,3 ±1,5 | 23,1 ±2,3 | 24,0 ±4,0 | 22,0 ±1,6 |

Tableau VIII : Comparaison de l'effet de la consommation de P57 par rapport à celle de fenfluramine sur la masse corporelle des rats.

| Traitement oral en mg/kg/jour | Masse corporelle des rats | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Jour 0 | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 | Jour 5 | Jour 8 |
| Véhicule seul | 146 ±8,4 | 147 ±9,0 | 155 ±9,8 | 166 ±9,5 | 172 ±12,1 | 178 ±11,0 | 190 ±13,6 |
| 30mg/kg/jour de P57 | 145 ±9,9 | 150 ±11,1 | 155 ±15,4 | 167 ±16,2 | 161 ±11,8 | 158 ±11,1 | 167 ±17,3 |
| 15mg/kg/jour de fenfluramine | 143 ±9,5 | 143 ±9,9 | 151 ±10,2 | 161 ±13,3 | 157 ±10,5 | 165 ±11,8 | 177 ±11,3 |

La diminution de l'apport alimentaire et de la masse corporelle est significative chez les rates auxquels le P57AS3 est administré tandis que chez celles ayant reçu la fenfluramine, cette diminution est plus légère.

De plus, une légère augmentation de la masse corporelle lors de l'administration de fenfluramine par rapport à celle de P57 a été relevée.

Cette étude prouve l'importante propriété « coupe faim » du P57AS3 et donc la perte de poids occasionnée lors d'une prise orale sur trois jours. Elle démontre également une activité plus importante que la fenfluramine. D'après les Bochimans, la plante serait également dotée d'une propriété désaltérante. Cependant les expériences précédentes n'ont pas démontré de diminution dans la consommation en eau lors de la prise de P57 [23].

II.1.3. Essais cliniques

Seul le laboratoire britannique Phytopharm aurait effectué un essai clinique sur une vingtaine d'hommes volontaires en surpoids.

Il s'agirait d'une étude réalisée en double aveugle : P57AS3 versus placebo. Une réduction significative de l'apport moyen journalier en calories et en graisses aurait été constatée lors de la prise de P57AS3. Durant cette étude, les participants n'auraient pas suivi de régime spécifique, ni d'exercice physique plus important qu'habituellement [24].

L'apport calorique aurait diminué de mille calories par jour chez les volontaires recevant l'extrait d'*Hoodia*, ce qui a conduit à une perte de poids de deux kilogrammes et une réduction de la glycémie et des triglycérides.

Cependant cette étude n'est mentionnée que dans certaines publications mais n'a pas été publiée dans une revue scientifique.

Le communiqué de presse concernant cette étude n'est plus disponible sur le site du laboratoire Phytopharm [24].

II.2. Pharmacocinétique

Le P57AS3 est constitué d'une partie glucidique et d'un aglycone : l'hoodigogénine A.

Cette génine résulte de l'hydrolyse acide et/ou enzymatique du P57 se déroulant très certainement au niveau du tube digestif.

Les stabilités gastrique et intestinale du P57AS3 par rapport à l'hoodigogénine A ont été évaluées après incubation dans le liquide gastrique stimulé ainsi que dans le liquide intestinal stimulé [25].

Il est apparu que le P57AS3 est dégradé en totalité au bout de soixante minutes dans le liquide gastrique ce qui induit l'apparition de l'hoodigogénine A. Au contraire, après incubation de l'hoodigogénine A dans le liquide gastrique, sa concentration reste constante. L'aglycone est stable dans le liquide gastrique [25].

De même, l'hoodigogénine A est stable dans le liquide intestinal. Au bout de cent quatre-vingts minutes, la molécule du P57AS3 est partiellement dégradée (8,6% de dégradation), l'hoodigogénine A n'est pas apparue [25].

II.2.1. Propriétés de l'hoodigogénine A

La liaison aux protéines plasmatiques est importante, de l'ordre de quatre-vingt-douze pour cent conduisant à une faible disponibilité des autres molécules responsables d'une activité pharmacologique. En effet, seule la forme libre présente une activité pharmacologique.

Sa biodisponibilité par voie orale est limitée, car l'hoodigogénine A est métabolisée dans le foie humain [24, 25].

La connaissance du métabolisme de cette molécule (premier passage hépatique, phase I, phase II) a une grande importance pour comprendre sa biodisponibilité au sein de l'organisme.

Le métabolisme de l'hoodigogénine A est réalisé par oxydation (réaction de phase I) ainsi que par glucuroconjugaison (réaction de phase II).

La biodisponibilité orale de l'hoodigogénine A est donc limitée en raison d'un important métabolisme par le foie [24, 25].

L'hoodigogénine A est un inhibiteur modéré du cytochrome P450, plus précisément de l'isoforme 3A4. Elle peut donc induire d'éventuelles interactions médicamenteuses [24, 25].

II.2.2. Propriétés du P57

Sa biodisponibilité orale est limitée en raison d'efflux par des transporteurs actifs. Cet effet est majoré lorsque les concentrations de P57AS3 sont faibles. Les transporteurs sont encore mal connus. Il pourrait s'agir de la glycoprotéine P ou des protéines MRP2 ou MRP1.

Cette molécule est stable à quatre-vingt-quatre pour cent dans les microsomes du foie humain au bout de trente minutes et à cinquante-huit pour cent après deux heures.

Après administration orale d'un extrait alcoolique d'*H. gordonii*, un pic plasmatique est observé après trente-six minutes et l'élimination est complète dans les tissus et le plasma respectivement après quatre et vingt-quatre heures.

Lors d'une administration intraveineuse d'un extrait purifié, l'élimination est totale au bout de huit heures [24, 25].

II.3. Interactions médicamenteuses

Le cytochrome P450 est l'enzyme ayant un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques. Plusieurs isoformes existent : 1A2, 2C9, 3A4, qui sont impliqués dans le métabolisme des produits pharmaceutiques. L'isoforme 2D6 est quant à lui responsable du métabolisme des plantes et herbes telles que le millepertuis, le ginkgo, le ginseng ou encore l'ail.

L'inactivation de l'un de ces isoformes peut entraîner des effets indésirables graves surtout lors d'une administration concomitante avec un médicament métabolisé par ce même isoforme.

L'élimination de celui-ci est alors ralentie, la substance s'accumule dans l'organisme. Cela entraîne une altération dans la sécurité d'emploi et dans l'efficacité des médicaments.

L'hoodigénine A inhibe l'activité catalytique du cytochrome 3A4 de manière dose-dépendante. Cependant cette inhibition est nettement inférieure à celle de l'antifongique le kétoconazole par exemple. L'activité des cytochromes 1A2, 2C9 et 2D6 est faiblement inhibée. La quinidine inhibe le cytochrome 2D6 à une concentration de dix nanomoles [24, 25].

Pour obtenir la même action, l'hoodigénine A doit être présente à une concentration de cent micromoles, soit dix mille fois supérieure.

Le P57AS3 a une faible action inhibitrice sur le cytochrome 3A4. Cette action est également dose-dépendante. Les autres cytochromes ne semblent pas être affectés par la présence de P57AS3, bien que les concentrations utilisées soient très élevées (de l'ordre de cent micromoles) [24, 25].

Ainsi l'administration concomitante du P57AS3 avec d'autres plantes ou médicaments peut affecter les propriétés d'absorption intestinale et le transport des ces derniers. Leur profil pharmacocinétique est alors modifié [24, 25].

II.4. Effets secondaires et contre-indications

Aucune étude n'a été réalisée concernant d'éventuels effets indésirables suite à l'usage d'*H. gordonii*. Cette plante étant consommée depuis des siècles par les Bochimans, elle ne semble pas induire d'effets néfastes sur l'organisme.

Sa commercialisation aux Etats-Unis et sa consommation sont récentes, le recul est limité. Les éventuels effets secondaires à long terme ne sont pas encore connus.

Cependant, l'AFSSAPS rapporte dans sa décision d'arrêt d'importation et de commercialisation de préparations contenant de l'*H. gordonii*, des atteintes hépatiques, cardiaques, neurologiques et musculaires graves aux Etats-Unis et au Canada [annexe 1, xxiv].

Pourtant aucune donnée supplémentaire relate ces effets indésirables.

Une prudence s'impose lors de la prise concomitante avec un autre traitement en raison de son activité d'inhibiteur enzymatique (anticoagulants oraux, anti-épileptiques, colchicine, digitaliques, hormones thyroïdiennes...).

Début 2012, deux études ont été réalisées chez des souris et des lapines fécondées afin de déterminer une éventuelle foetotoxicité [30, 31].

Ces deux études sont similaires, seules les concentrations de P57 administrées varient.

Ces deux espèces sont divisées en quatre sous-groupes comportant une vingtaine d'animaux auxquels des extraits d'*H. gordonii* sont administrés, par voie orale, à concentrations définies pour chacun de ces sous-groupes [30, 31].

Chez les souris femelles, ces concentrations étaient de cinq, quinze et cinquante milligrammes par kilogrammes de poids corporel par jour tandis que chez les lapines, ces concentrations étaient de trois, six et douze milligrammes par kilogrammes de poids corporel [30].

Chez les souris ayant reçu cinquante milligrammes d'extrait, une réduction importante de la consommation alimentaire ainsi qu'une diminution du poids corporel sont observées [30].

A quinze milligrammes, cette diminution est plus sporadique.

Cette diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel entraîne une diminution du poids fœtal et une modification des paramètres d'ossification expliquant un retard de développement. Aucune malformation fœtale n'est observée. Chez les souris, il est connu qu'une diminution de l'ingestion alimentaire maternelle affecte le poids fœtal et l'ossification [30].

Chez les lapines ayant reçu six ou douze milligrammes d'extrait d'*H. gordonii*, une diminution dose-dépendante de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel sont observées. A trois milligrammes, aucun effet n'est observé [31].

A l'issue de cette expérience, aucun effet sur le poids du fœtus et le placenta n'est enregistré.

H. gordonii n'entraîne pas d'incidence sur le développement embryonnaire ou fœtal au sein de cette espèce considérée comme prédictif de la toxicité chez l'homme [31].

En l'absence de données, il est recommandé d'éviter l'utilisation d'*H. gordonii*, chez l'enfant, la femme enceinte ou lors de l'allaitement [24, xiv].

II.5. Essais de génotoxicité

Aux Etats-Unis, *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) est considérée comme un ingrédient alimentaire et non un complément alimentaire.

Ainsi la FDA (Food and Drug Administration) recommande, pour les ingrédients alimentaires, trois essais afin de déterminer leur éventuelle toxicité. Ils sont réalisés sur de la poudre d'*H. gordonii*.

Deux tests sont effectués *in vitro*. Il s'agit de l'essai de mutation bactérienne et un second de mutation génique sur des cellules de lymphome de souris.

Aucun signe d'activité génotoxique n'a été décelé dans ces extraits d'*H. gordonii* aux différentes concentrations testées.

Le troisième essai est la détermination de l'éventuelle activité mutagène dans le micronoyau de la moelle osseuse de souris. La dose d'*H. gordonii* utilisée est très importante. En effet, quatre-cent milligrammes par kilogramme sont administrés aux souris [26].

Les résultats obtenus n'indiquent pas de différence entre les animaux traités et ceux du groupe témoin. La fréquence des érythrocytes polychromatiques micronuclées est équivalente au sein des deux groupes.

Certaines souris ont présenté une posture voutée, un gonflement abdominal mais aucun décès n'a été rapporté [26].

D'après ces études, la poudre d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) est dépourvue d'activité génotoxique.

II.6. Autres propriétés thérapeutiques d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

Utilisée depuis des milliers d'années, cette plante aurait diverses propriétés thérapeutiques. D'après les San, ils l'employaient pour soigner des pathologies bénignes du système digestif telles que des crampes abdominales, des ballonnements, des hémorroïdes, ainsi que lors d'infections comme la tuberculose. Sa consommation dans des pathologies chroniques a été signalée notamment dans l'hypertension et diabète.

L'activité antidiabétique a été proposée, mais il semblerait que l'espèce responsable de cette propriété soit *Hoodia currorii* (Hook).

A ce jour, il n'y a pas d'études permettant de vérifier ces activités.

Une étude américaine a rapporté un effet gastro-protecteur. Son action sur l'acidité gastrique et la motilité gastrique a été étudiée. En effet, les lésions gastriques causées par l'aspirine sont diminuées de quatre-vingt-onze pour cent lors de la prise de P57 et de quatre-vingt-treize pour cent avec de la cimétidine.

De plus, l'administration orale d'un extrait séché à la dose de cinquante milligrammes par kilogramme inhibe la production d'acide de cinquante pour cent et diminue la vidange gastrique de vingt-six pour cent.

L'administration duodénale à la dose de dix milligrammes par kilogramme diminue la production acide de quatre-vingt-huit pour cent et une administration sous-cutanée la diminue de vingt-six pour cent. La dégradation du P57AS3 étant totale dans le liquide gastrique, une autre molécule serait responsable de cette activité [1, 24].

II.7. Les produits contenant des extraits d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) présents sur le marché

De nombreux produits sont retrouvés sur internet sous différentes formes (extraits liquides, spray, patch, gélules).

Dans les gélules, les concentrations en *H. gordonii* diffèrent selon le produit allant de cinq cent milligrammes à mille cinq cents milligrammes par gélule.

Ces produits contiennent du *Hoodia* seul ou bien associé avec du thé vert, de la caféine, du guarana ou du nopal par exemple [xv, xvi].



Figure 53 : Produit vendu sur internet présenté comme contenant uniquement de l'*H. gordonii*, d'après [xv]

Ce produit est présenté comme contenant cent pour cent d'*H. gordonii* pur. Il se compose de cent-cinquante milligrammes d'*H. gordonii* et de la même quantité de Nopal.



Figure 54 : Produit vendu sur internet et contenant une association *H. gordonii*, thé vert et de la caféine, d'après [xvi]

Ce produit contient en quantité équivalente de l'*H. gordonii* et du thé vert. Il contient également « des extraits de plantes et de fruits » dont ni les noms ni les quantités ne sont mentionnés.

Bien que les quantités d'*H. gordonii* diffèrent selon les laboratoires, la posologie ne varie pas. Il faut prendre une gélule une heure avant les trois principaux repas [xv, xvi].

Les patchs contiennent six cents milligrammes d'*H. gordonii*. Ils sont à poser sur une peau propre, sèche, dépourvue de poils et sont actifs pendant vingt-quatre heures.



Figure 55 : Produit à base d'*H. gordonii* vendus sur internet sous forme de patch, d'après [xvii]

Un spray contenant mille soixante-cinq milligrammes d'*H. gordonii* pour cinquante trois milligrammes de liquide peut également être trouvé sur internet.

La posologie est de deux pulvérisations sous la langue, quinze minutes avant les repas.

L'avantage de cette forme est de permettre le passage directement dans le sang et propose donc une action plus rapide [xviii].



Figure 56 : Produit contenant de l'*H. gordonii* vendu sous forme de spray sur internet, d'après [xviii]

Cependant comme l'ont prouvé les différentes études sur la composition chimique, ces produits à base d'*H. gordonii* vendus sur internet ne sont pas sûrs. En effet, le P57AS3 est contenu en majorité dans la sève de la plante et n'est pas présent en quantité suffisante pour avoir un réel effet dans la perte de poids.

De plus, différentes études ont montré que la plante est parfois mélangée avec le figuier de Barbarie [16].

Aux Etats-Unis, deux produits sont souvent cités dans les publicités et par les consommateurs « *Hoodia Slim Down* » et « *Pure Hoodia* » mais ils ne sont pas disponibles sur internet.

Les différents témoignages trouvés sur internet, rapportent des pertes de poids de cinq à douze kilogrammes en un à deux mois. De plus, la sensation de faim, les envies de grignotages et de sucre sont diminuées. Certains précisent qu'ils y ont associé un régime alimentaire plus équilibré [xiv].

III. Les différents régimes amincissants disponibles en France

La prise en charge de l'obésité et du surpoids ainsi que des pathologies pouvant en découler, débute tout d'abord par un rappel des règles hygiéno-diététiques auxquelles peut être ajouté un traitement phytothérapeutique ou un traitement allopathique.

Avant tout traitement de l'obésité, une évaluation pondérale est souhaitable, les antécédents familiaux ainsi qu'une enquête alimentaire doivent être établis.

En première intention, l'objectif est de perdre dix à quinze pour cent du poids initial.

III.1. Conseils hygiéno-diététiques

La modification de l'alimentation est efficace à court terme.

Les recommandations concernant les apports alimentaires journaliers sont :

- 15% de protéines, en privilégiant celles d'origine végétale,
- 30% de lipides,
- le reste constitue les glucides.

La consommation de graisses est à limiter. Il est nécessaire de faire attention aux graisses cachées, retrouvées principalement dans la charcuterie, les rillettes, le chocolat, les cacahuètes. Les fruits et légumes sont à privilégier [ix].

Trois repas par jour sont préconisés, durant lesquels il est recommandé de bien mastiquer, de manger lentement, assis devant une table et non devant la télévision et de boire de l'eau au cours de la journée.

Pendant la journée, le grignotage est à proscrire.

L'exercice physique est moins efficace que la restriction calorique en terme de perte pondérale, mais il favorise le contrôle du poids et le maintien de la masse musculaire. Trente minutes de marche par jour sont conseillées [ix].

III.2. Plantes utilisées en phytothérapie

Les plantes listées ci-dessous sont retrouvées dans la plupart des compléments alimentaires vendus sur le marché français.

III.2.1. Les plantes satiétantes

Initialement ce terme désignait des produits dérivant des amphétamines qui ne sont plus commercialisés aujourd'hui en raison de leurs nombreux effets indésirables. Le qualificatif le plus approprié pour ces produits, vendus à l'heure actuelle sous ce terme, serait « modérateur d'appétit ».

Ces plantes contiennent des polysaccharides capables d'absorber cinquante à cent fois leur poids en eau. Au niveau gastrique, après leur ingestion, elles gonflent en présence de liquide et ralentissent le passage des aliments dans l'intestin. Elles contribuent ainsi à réduire la sensation de faim [xix].

Pour cela, il est préférable de les prendre quinze minutes avant les repas, lorsque l'estomac est fermé.

Un autre mécanisme d'action est possible, les constituants deviendraient visqueux formant ainsi un gel qui va empêcher les enzymes (lipases, amylases, protéases) de transformer les aliments en nutriments. En effet, la viscosité du bol alimentaire étant augmentée, la vitesse d'absorption intestinale des sucres est réduite. L'hyperglycémie et l'insulinémie postprandiales diminuent [xix].

Ces plantes sont :

✓ **le Konjac**

C'est une plante originaire d'Asie composée de glucomannanes, capables d'absorber cent fois leur poids en eau. Ces substances présentent trois autres avantages. Leur viscosité permet également de diminuer l'absorption des graisses et des sucres au niveau intestinal. Elles auraient une action sur la cholestérolémie et le LDL-cholestérol (mauvais cholestérol). Un des inconvénients majeurs des régimes amincissants est la constipation, le Konjac est le seul favorisant le transit intestinal. Il est préférable de toujours l'associer à une légère prise alimentaire (compote, fruit, morceau de pain) [xix].

✓ **La gomme de Caroube**

Issue de l'albumen des graines du Caroubier, *Caratonia siliqua* L., cette plante contient des polysaccharides dérivés du mannose donnant un pouvoir épaississant.

✓ **La gomme guar**

Cette herbe, originaire d'Amérique centrale et d'Inde, est composée de galactomannanes. Ce principe actif est contenu dans l'albumen broyé. Une autre propriété de cette herbe serait de diminuer également l'hyperglycémie et l'insulinémie postprandiales [xix].

✓ **Le Fucus vesiculosus L.**

Le Fucus est une algue dont les thalles, contenant de l'acide alginique, vont se réhydrater dans l'estomac après ingestion. Leur volume augmente et coupe la sensation de faim. De plus, il contient de nombreuses fibres qui facilitent le transit intestinal ainsi que des minéraux tels le cuivre, le chrome, le sélénium, le fer et des vitamines (C, B6, B12...) [xix].

✓ Le Nopal

Cette plante originaire d'Amérique latine, plus connue sous le nom de Figuier de Barbarie, participe à la perte de poids grâce à la présence d'un mucilage doté d'un effet satiétogène important. De plus, ce cactus a la capacité de capter les graisses alimentaires entraînant une diminution de leur absorption. Il serait doté d'un effet hypoglycémiant très important [xix].

✓ L'Ascophyllum, *Ascophyllum nodosum* Le Jol

L'Ascophyllum est connu pour inhiber les lipases pancréatiques, enzymes responsables du métabolisme et de l'absorption des graisses grâce à ses phlorotanins.

L'Ascophyllum contribue de ce fait à limiter le stockage des graisses dans l'organisme.

Les algues (*Fucus*, *Ascophyllum*) sont riches en iode, leur utilisation doit se faire avec prudence en cas d'allergie ou de problème thyroïdien [xix].

✓ La gomme de Sterculia

Issue de *Sterculia urens* originaire d'Inde, cette plante contient également de nombreux polysaccharides. Elle est souvent utilisée comme épaississant alimentaire [xix].

III.2.2. Les plantes luttant contre le stockage graisseux

Les molécules, contenues dans ces plantes, plus connues sous le nom « brûle graisse », modifient le métabolisme énergétique en augmentant la thermogénèse. Ainsi elles augmentent les dépenses énergétiques ce qui contribue à réduire les réserves lipidiques et donc la diminution de l'absorption des graisses [xix].

Ce sont des plantes riches en xanthine telle que la caféine, base purique ayant une action sur le système nerveux central ainsi que sur le système cardiovasculaire. Elle bloque les récepteurs de l'adénosine provoquant une augmentation de l'activité nerveuse. La noradrénaline ainsi libérée, transmet l'information aux adipocytes afin de libérer leur contenu [xix].

Plusieurs plantes en contiennent à des concentrations variables :

✓ *Ilex paraguariensi* L.

Le maté également appelé Thé du Paraguay ou Thé des Jésuites est composé d'un pour cent de caféine, contenue dans la feuille. Il réduit également la progression du bol alimentaire hors de l'estomac entraînant une augmentation de la sensation de satiété [xix].

✓ *Camellia sinensis* L.

Le thé vert comporte entre deux à quatre pour cent de caféine dans les feuilles.

Il contient également des flavonoïdes qui inhiberaient l'enzyme responsable de la dégradation de la noradrénaline ainsi que des polyphénols dont l'épifallocatechine gallate qui agit de façon synergique avec la caféine afin de stimuler la thermogénèse en provoquant une augmentation et une prolongation de celle-ci.

L'excès de cholestérol est souvent lié à l'obésité, le thé vert permet de diminuer le taux sanguin de lipides circulant [xix].

✓ *Paullinia cupana* (Kunt)

Plus connu sous le nom de Guarana, le Paullinia dont la graine torréfiée puis broyée est utilisée, contient une quantité de caféine plus importante entre trois et six pour cent.

La caféine a un effet excitant au niveau du système nerveux central et peut induire un risque d'accoutumance chez certaines personnes en consommant régulièrement. Elle est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement [xix].

III.2.3. Les plantes ayant une action drainante

Elles agissent par une action diurétique naturelle favorisant l'élimination des déchets. De plus, ces plantes permettent de lutter contre la formation des capitons* grâce aux flavonoïdes présents.

Il est préférable de les prendre tout au long de la journée et d'éviter la prise après vingt heures au risque de se lever la nuit pour uriner.

Une cure d'attaque pendant deux semaines suivie d'une cure d'entretien d'un mois est indiquée.

Ces plantes sont contre-indiquées chez la femme enceinte, en cas d'insuffisance rénale, chez les hypertendus et les insuffisants cardiaques [xix].

Les principales plantes sont :

✓ *Hieracium pilosella* L.

La Piloselle contient des flavonoïdes et des coumarines favorisant l'élimination d'eau et de sels minéraux dans les tissus. Ces substances aident à diminuer l'embonpoint dû à la rétention d'eau. Lorsque la plante entière est utilisée, celle-ci augmente la sécrétion biliaire. Ainsi, elle est utilisée pour le drainage de l'organisme en général [xix].

✓ *Orthosiphon stamineus* (Benth)

L'Orthosiphon ou Thé de Java, contient dans la tige feuillée des flavonoïdes ainsi que des polyphénols conférant à la plante son action diurétique en favorisant l'élimination rénale d'eau ainsi que d'autres composés tels que l'urée ou encore l'acide urique [xix].

✓ *Betula alba L.*

Les feuilles de Bouleau, contiennent des flavonoïdes facilitant les fonctions d'élimination urinaire et digestive.

✓ *Fraxinus excelsior L.*

Le Frêne, dont les feuilles riches en mannitol, favorisent aussi l'élimination rénale et facilite la perte de poids.

De nombreuses autres plantes possèdent une activité drainante telles que la Reine des Prés (contenant des flavonoïdes), le Pissenlit (sans effets indésirables, il permet l'élimination des toxines accumulées dans le corps), le Cassis, la Bardane et l'Hibiscus [xiii, iii].

Ces plantes sont vendues sous forme de gélules contenant une seule plante ou en association les unes avec les autres au sein de compléments alimentaires [xix].

III.3. Les produits disponibles dans le commerce en France

Ces compléments alimentaires, vendus en pharmacie, rencontrent un vif succès auprès des personnes désirant faire un régime ou perdre quelques kilos lorsque les beaux jours reviennent. Ils servent de soutien psychologique afin de favoriser la mise en place d'une alimentation équilibrée et d'une bonne hygiène de vie. Mais leur prise seule ne fera pas de miracle si une alimentation équilibrée n'est pas associée.

Plusieurs laboratoires (Arkopharma, les 3 Chênes ou encore Fortépharma) présentent une large gamme minceur afin de répondre à la demande des patientes : perdre au niveau du ventre, des hanches, arrêter le grignotage. D'autres laboratoires vendent les plantes seules sous forme de gélules.

Les formes pharmaceutiques sont variées également : comprimés, sachets ou boissons à boire tout au long de la journée permettant à la patiente de choisir celle qui est la plus simple d'emploi et qui convient le mieux à ses attentes.

Parmi ces produits, beaucoup contiennent des extraits de plantes ainsi que des oligo-éléments ou des ferments lactiques afin de favoriser une meilleure digestion.

Seul un aperçu des produits à base de plantes sont recensés dans les pages suivantes.

III.3.1. La gamme 4, 3, 2, 1 d'Arkopharma

III.3.1.1. 4321 Minceur Ultimate®

Ce produit présente un comprimé multicouches permettant une action à tous les niveaux : brûleur, draineur, lutte contre l'assimilation des sucres enfin élimination des toxines.

La première phase contient différentes plantes riches en caféine : du Kola, du Maté, du Thé vert et du Café vert pour leur action brûle graisse et revitalisante.

La deuxième couche renferme de la casse de haricot, de la Cannelle et du Fenugrec pour lutter contre le sucre alimentaire

Le Pissenlit et des extraits de raisin constituent la troisième couche afin de favoriser l'élimination d'eau.

La dernière phase comprend de l'Artichaut permettant l'élimination des toxines.

Pour une action optimale, il est conseillé de prendre un comprimé matin et un comprimé à midi pendant quinze jours et de poursuivre le traitement pendant un mois à raison de un comprimé le matin [xx].



Figure 57 : Packaging du produit 4321 Minceur Ultimate® du laboratoire Arkopharma, d'après [xx]

III.3.1.2. 4321 Minceur Caloriattack®

Ce produit est présenté sous forme d'un sachet à diluer dans deux cent millilitres d'eau à boire avant les repas riches en graisse ou lors d'une envie impérieuse de grignotage.

Il propose un complexe appelé Satiappetil®. Il s'agit d'une association de Konjac, de xanthane, de pectine (polysaccharide acide) et d'inuline (fibres alimentaires) contribuant à lutter contre l'assimilation des sucres, réduire l'appétit et l'envie de grignotage [xx].



Figure 58 :Packaging du produit 4321 Minceur Caloriattack®, d'après [xx]

III.3.1.3. Une boisson : 4321 Minceur Draineur®

Comme le produit 4321 Minceur Ultimate®, celui-ci présente une action à quatre niveaux : drainer grâce à la présence de Fenouil, Céleri et Orge, brûler avec le Thé vert, le Guarana, le Maté et le Thé de Yunnan.

La Chicorée et le Pamplemousse vont permettre de purifier l'organisme et le Kola de le tonifier.

Pour une même action, les plantes présentes, dans cette boisson, sont différentes de celles continues dans le produit 4321 Minceur Ultimate®.

Il faut diluer une dose (ou un bouchon) dans un verre d'eau [xx].



Figure 59 : Packaging de la boisson 4321 Minceur draineur®, d'après [xx]

III.3.1.4. 4321 Minceur Ultra Draineur®

Ce produit comporte en grande majorité les mêmes plantes que précédemment à quelques différences près. Pour l'action drainante, le Pissenlit remplace le Céleri et le Radis noir ajoute une action détoxifiante.

Cette formule serait deux fois plus concentrée et présente des goûts plus variés (pomme, kiwi, cassis) [xx].



Figure 60 : Packaging des produits 4321 Ultra Draineur® d'après [xx]

III.3.2. Les produits minceurs du laboratoire Fortépharma

III.3.2.1. Minceur 24+®

Ce produit présente un comprimé jour et un comprimé nuit.

Le comprimé jour contient du Guarana, du Maté riche en caféine afin de brûler les graisses ainsi que du Kola et du Frêne aux propriétés drainantes. Il est conseillé de le prendre avant le petit déjeuner.

Le comprimé nuit contient un complexe Oxylia Total® à base d'extraits de Phaseolus, de Romarin, d'Olivier et Coenzyme Q 10. Ce complexe limite le stockage des graisses. La prise a lieu avant le dîner [xxi].



Figure 61 : Packaging du produit Minceur 24+®, d'après [xxi]

III.3.2.2. Minceur turbodraine®

Ce produit contient de la Queue de Cerise, de la Reine des Prés, de l'Hibiscus pour leurs activités d'élimination et de drainage. Le Thé vert est présent pour son action brûle graisse. Une algue Aosa, du Ginseng et de la Goyave sont ajoutés pour leurs nombreux minéraux et vitamines.

Il est conseillé de diluer dix millilitres dans un grand verre cinq fois par jour en cure de dix jours. Une cure de trois semaines à chaque changement de saison est recommandée [xxi].



Figure 62 : Packaging de la bouteille du produit Minceur turbodraine®, d'après [xxi]

III.3.2.3. Appétilight®

Ce produit est composé d'une association de Nopal et de pectine de pomme réduisant l'appétit auquel la gomme Guar et des algues sont ajoutées afin de potentialiser cette action. Le Maté et le Guarana favorisent la thermogénèse.

Il est conseillé de prendre deux comprimés, une heure avant le déjeuner et le dîner [xxi].



Figure 63 : Packaging du produit AppetiLight® du laboratoire Forté Pharma, d'après [xxi]

III.3.2.4. Minceur turbodraine®

Ces comprimés sont composés de Frêne, de Pissenlit et de Persil favorisant l'élimination rénale. Du Ginseng et de la Goyave sont ajoutés pour donner de la vitalité à l'organisme.

Ils sont conçus pour les personnes souhaitant affiner leur silhouette et diminuer les sensations de gonflement.

Deux comprimés sont à prendre le matin en cure de quinze jours [xxi].



Figure 64 : Packaging du produit Minceur Turbodraine® du laboratoire Forté Pharma, d'après [xxi]

III.3.3. La gamme « les 3 Chênes »

III.3.3.1. 804 aide à la perte de poids®

Ce produit comporte un comprimé jour et un pour la nuit à prendre au cours des repas. Le comprimé jour contient du Guarana, du Maté et de la Reine des prés. Le comprimé nuit est constitué d'extraits de Fenouil, de Verveine et de Thé vert [xxii].



Figure 65 : Packaging du produit 804 aide à la perte de poids® du laboratoire Les 3 Chênes, d'après [xxii]

III.3.3.2. 804 coupe faim®

Présenté sous forme de comprimés à croquer, ceux-ci contiennent de la gomme d'Acacia, du Café vert, du Kola et de l'huile essentielle de Menthe pour l'haleine [xxii]



Figure 66 : Packaging du produit 804 Coupe Faim® du laboratoire Les 3 Chênes, d'après [xxii]

III.3.3.3. 804 tonique minceur®

Il s'agit d'une solution buvable contenant de l'extrait d'Avoine pour réguler le métabolisme des lipides, des extraits de Thé vert et de Bardane pour détoxifier et purifier l'organisme, des extraits de Canneberge, d'Inuline, de Vigne rouge pour améliorer le retour veineux. Ce produit contient de l'huile essentielle de Romarin et de Genévrier [xxii].



Figure 67 :Packaging de la boisson 804 Tonique Minceur® du laboratoire Les 3 Chênes, d'après [xxii]

Les produits de cette gamme s'inscrivent dans un programme. La phase d'attaque dure huit jours, seul le produit « 804 aide à la perte de poids » est à prendre. Puis durant la phase de stabilisation, les produits « 804 tonique minceur » et « 804 coupe faim » sont à associer afin de stabiliser le poids [xxii].

III.3.4. Les cures «Détox »

Elles ont pour but de détoxifier l'organisme avant de commencer un programme minceur. Elles agissent sur la digestion, le transit intestinal, la vésicule biliaire, la fonction rénale. Ces cures contiennent de nombreuses plantes telles que le Radis noir et l'Artichaut aux propriétés cholagogues et cholérétiques, le Chiendent favorisant l'élimination rénale, le Fenouil, le Pissenlit, le Romarin ayant des fonctions d'élimination urinaire et digestive. La Chicorée est utilisée pour sa propriété d'équilibrer la flore intestinale, enfin le Sureau noir en raison de ces propriétés dépuratives.

III.4. Les traitements allopathiques

Depuis la fin des années quatre vingt dix, de nombreux médicaments ayant une action anorexigène, utilisés dans le traitement de l'obésité sont retirés du marché en raison d'effets indésirables graves.

Deux mécanismes d'action sont à distinguer :

- action sur le système nerveux central,
- action au niveau périphérique.

III.4.1. Action au niveau central par augmentation de la sensation de satiété (retirés du marché)

III.4.1.1. Les anorexigènes (pour mémoire)

Apparus dans les années soixante-dix, ils sont tous, à l'heure actuelle, retirés du marché en raison d'effets secondaires graves voire mortels pouvant survenir plus de cinq ans après la dernière prise. Des hypertensions artérielles pulmonaires et des atteintes des valves cardiaques ont été signalées.

Deux classes étaient à distinguer : les anorexigènes sérotoninergiques et les anorexigènes amphétaminiques qui pouvaient induire un risque de dépendance et un usage abusif [xxiii].

Les anorexigènes sérotoninergiques commercialisés étaient la fenfluramine (PONDERAL®) et la dexfenfluramine (ISOMERIDE®) dont la commercialisation est suspendue depuis 1997/

Parmi les anorexigènes amphétaminiques étaient retrouvés l'amfépramone (ANOREX®), le clobenzorex, le fenproporex et le méfénorex [xxiii].

III.4.1.2. Rimonabant : Acomplia®

Son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est suspendue depuis le 23 octobre 2008, suite à des effets indésirables psychiatriques graves ayant entraînés des suicides chez des personnes ne possédant pas de terrain dépressif.

Le rimonabant agit au niveau des récepteurs cannabinoïdes 1 par antagonisme sélectif. Ces récepteurs sont présents dans le cerveau mais également dans les adipocytes. Ce qui

explique son action sur le métabolisme du glucose, des lipides, du poids corporel. De plus, il module la prise d'aliments.

Seuls les patients ayant un IMC supérieur à trente en association avec un régime hypocalorique et de l'exercice physique pouvaient bénéficier de ce traitement.

Ce médicament appartenait aux médicaments d'exception [xxiii].

III.4.1.3. Sibutramine : Sibutral®

Son AMM est suspendue depuis le 1^{er} février 2010, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Des évènements cardiovasculaires tels que des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux non létaux sont survenus chez des patients suivant ce traitement [xxiii].

Uniquement les patients ayant un IMC supérieur à trente et n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un régime hypocalorique seul, ou uniquement les patients ayant des difficultés à atteindre ou maintenir une perte de poids supérieure à cinq pour cent de leur poids en trois mois pouvaient bénéficier de ce traitement. Il ne devait pas excéder un an.

Cette molécule agissait au niveau du système nerveux central par inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et à un degré moindre de la dopamine par ses métabolites. Cela provoquait une sensation de satiété et avait une influence sur la thermogénèse [xxiii].

Les pathologies coronariennes, l'insuffisance cardiaque congestive, la tachycardie, l'hypertension artérielle non contrôlée, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance rénale et hépatique étaient des contre-indications absolues à la prescription de Sibutral® [xxiii].

III.4.2. Action au niveau périphérique : l'orlistat

Cette molécule commercialisée sous la nom de la spécialité Xénical®, dosée à cent vingt milligrammes d'orlistat, est uniquement disponible sur prescription médicale.

La spécialité Alli® contient deux fois moins d'orlistat soit soixante milligrammes et ne nécessite aucune prescription mais quelques questions et vérifications de la part du pharmacien. (l'âge et l'IMC du patient, les antécédents médicaux et traitements en cours) [27].

Il est indiqué uniquement chez les personnes présentant un IMC supérieur ou égal à trente en association avec un régime hypocalorique. Si les personnes traitées par orlistat n'ont pas perdu au moins cinq pour cent de leur poids initial au bout de douze semaines, le traitement doit être arrêté [27].

III.4.2.1. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un inhibiteur des lipases gastro-intestinales. En temps normal, les lipases gastriques hydrolysent les graisses ingérées en acide gras et en monoglycérides susceptibles d'être absorbés. L'orlistat forme une liaison avec le site sérine des lipases dans la lumière de l'estomac et de l'intestin grêle. L'enzyme est ainsi inactivée et ne peut plus hydrolyser les triglycérides alimentaires. L'absorption des graisses alimentaires est donc limitée, cela se traduit par l'élimination des graisses dans les selles [27].

III.4.2.2. Effets indésirables

Du fait de l'élimination des graisses dans les selles, des troubles digestifs tels que des flatulences avec ou sans tache huileuse, un besoin impérieux ou plus fréquent d'aller à la selle sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés.

Lors d'une contraception orale, une méthode complémentaire est nécessaire en cas de diarrhées sévères [27].

III.4.2.3. Contre indication

Peu nombreuses, il s'agit de la grossesse et de l'allaitement, du syndrome de malabsorption chronique et d'une cholestase [27].

III.4.2.4. Interactions médicamenteuses

La prise d'orlistat pouvant diminuer l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K, une alimentation riche en fruits et légumes doit être conseillée.

Une diminution de la concentration plasmatique de la ciclosporine est observée lors de l'administration concomitante d'orlistat, pouvant induire une diminution de l'efficacité de l'immunosuppresseur.

Il en est de même lors de la prise concomitante avec des antivitaminiques K. Il est donc préférable de réaliser un INR régulièrement.

Cependant d'une manière générale, il est conseillé de ne pas associer ces traitements.

Il est préférable de prendre un comprimé avant, pendant voire jusqu'à une heure après les principaux repas. En cas de repas pauvre en graisses ou en absence de repas, le comprimé ne doit pas être pris [27].

IV. La place d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) dans les traitements contre l'obésité

Il s'agit de la seule plante « coupe-faim » ayant une action centrale présente sur le marché.

Les autres plantes (gommes, mucilage, algues), ayant cette même propriété, agissent sur la cascade de satiété en constituant un gel qui gonfle dans l'estomac induisant cette sensation de faim. Cependant, le principal effet indésirable de ces plantes est d'avoir un effet laxatif de lest d'où leur durée d'emploi limitée.

D'après les témoignages recueillis, cet effet indésirable ne semble pas être retrouvé chez *H. gordonii*.

Cette plante présente aussi une action dix mille fois supérieure à celle du glucose sans apporter la moindre calorie. Ce qui en fait son principal avantage, en plus de l'absence de stress et de fatigue, principaux désagréments retrouvés lors de la perte de poids.

Les autres plantes (drainante, brûle graisse) ont un mécanisme d'action très éloigné ; la comparaison avec *H. gordonii* est impossible.

Parmi les traitements allopathiques d'action centrale, tous ont été retirés du marché en raison d'effets indésirables graves d'origine cardiaque. Il s'agissait de dérivés amphétaminiques, ces molécules induisaient de plus une majoration de l'anxiété, des troubles du sommeil et un risque de dépendance.

Bien qu'ayant une action centrale, *H. gordonii* semble dépourvue de ces effets indésirables de nature amphétaminique.

H. gordonii serait donc une alternative intéressante dans le traitement de l'obésité et la perte de poids.

Partie 4 :

De la notion de propriété intellectuelle à la législation concernant les compléments alimentaires

I. La réglementation concernant la culture et le commerce

La convention sur le commerce international des espèces de la faune et de la flore sauvage (CITES) est un accord international entre les gouvernements. Entrée en vigueur en 1975, à l'heure actuelle cent soixante quinze pays l'ont ratifiée. Son objectif est de veiller à ce que le commerce international des plantes sauvages et des animaux ne menace pas leur survie. Ainsi, plus de trente milles espèces sauvages sont protégées à différents degrés (*annexe 2*)

La CITES distingue trois catégories :

- l'annexe I énumère les espèces les plus menacées,
- l'annexe II s'intéresse aux espèces qui ne sont actuellement pas en voie de disparition mais qui peuvent le devenir si leur commerce n'est pas contrôlé,
- l'annexe III concerne les espèces dont le commerce est déjà réglementé afin de prévenir une exploitation illégale.

Hoodia gordonii Masson (Sweet ex Decne) est classée dans l'annexe II, cela indique son fragile statut de conservation. Ainsi toute personne voulant en faire la récolte, la culture, le transport ou l'exportation hors de l'Afrique du Sud doit au préalable demander l'autorisation à la CITES [xxiv].

✓ L'exportation

La sortie d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne), hors du territoire sud africain vers un pays étranger, demande la délivrance d'un permis d'exportation et la présentation de celui-ci lors de la sortie de la plante du territoire.

Ce permis doit satisfaire plusieurs critères :

- l'exportation ne nuit pas à la survie de l'espèce, avis délivré par une autorité scientifique de l'Etat d'exportation,
- une preuve que le spécimen n'a pas été obtenu en contrevenant aux lois de préservation de la faune et la flore,
- une preuve que la plante est en état et qu'elle sera transportée de façon à éviter les risques de blessures, de maladies ou bien un traitement rigoureux.

La délivrance des permis est surveillée par une autorité scientifique. Si l'exportation d'une espèce doit être limitée afin de préserver sa conservation, l'organisme de gestion en sera informé et les mesures nécessaires seront prises [xxiv].

✓ L'importation

L'entrée d'une espèce dans un pays étranger doit respecter deux critères :

- un certificat, délivré par une autorité scientifique, émettant l'avis que l'introduction ne nuit pas à la survie de l'espèce,
- une preuve que le spécimen sera traité de façon à éviter tout risque de blessures, de maladies ou de traitement rigoureux.

De par son statut fragile, le commerce d'*H. gordonii* est très réglementé et n'est pas chose aisée [xxiv].

II. D'une éventuelle commercialisation à un contentieux

Il y a plus de trente ans, l'OMS et l'UNESCO (United Nations Educational Scientific and Cultural Organization) décidèrent d'élaborer un programme dans le but de promouvoir les ressources naturelles et les connaissances des peuples autochtones notamment dans l'utilisation des plantes dans un but thérapeutique. Leurs espoirs étaient d'encourager les Nations à investir dans leur propre patrimoine plutôt que d'importer de nouvelles technologies médicales ou de nouveaux produits [28].

Parallèlement, l'utilisation des plantes et herbes médicinales traditionnelles connaissait une popularité croissante dans les pays occidentaux. Les laboratoires, à l'insu des peuples autochtones, décidèrent alors d'enquêter sur l'utilisation de ces plantes dans le domaine de la santé et firent breveter des plantes entières recevant ainsi tous les bénéfices lors de la commercialisation. Cet acte fut par la suite qualifié de biopiraterie.

C'est ce qui s'est produit dans le cas d'*H. gordonii*. Le CSIR s'est associé à Phytopharm pour étudier la plante et sa propriété satietante afin d'une éventuelle commercialisation au détriment des Bochimans [1, 23, 24].

Cela a entraîné plusieurs questions : à qui appartiennent ces ressources ? A qui revient la découverte des propriétés médicinales des plantes ? Phytopharm est-il responsable de biopiraterie ? [27]

De nombreux abus ont été ainsi dénombrés. C'est dans le désir de protéger les populations autochtones, leurs connaissances traditionnelles ainsi que les ressources naturelles des Etats, que fut ratifiée la Convention sur la Diversité Biologique. Le concept de la propriété intellectuelle est alors apparu [28].

II.1. Histoire de la commercialisation d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne)

En 1945 est créé le Council of Scientific and Industrial Research, CSIR, par une loi du parlement sud africain. Il s'agit d'un conseil scientifique dont le but est de promouvoir le développement industriel et scientifique du pays afin d'améliorer la qualité de vie des populations d'Afrique du Sud. Cette organisation, très importante, comprend près de trois mille chercheurs et représente environ dix pour cent du budget annuel sud africain.

En 1963, au cours d'un projet sur l'usage des plantes sauvages et comestibles par les populations locales, le CSIR obtient des informations concernant la propriété « coupe-faim » d'*H. gordonii* et inclut cette dernière dans l'étude. Ni l'activité, ni la composition chimique de la plante n'avaient encore été étudiées [1, 23, 24].

Ce n'est pourtant que trente ans plus tard, en 1995, qu'un brevet est accordé au CSIR, pour la plante entière. Deux ans plus tard, le World International Property Organisation (Organisation Mondiale de la Propriété intellectuelle) accorde un second brevet concernant l'ensemble des composés pharmaceutiques, issus des plantes, ayant une propriété suppressive de l'appétit.

En 1997, Phytopharm, laboratoire pharmaceutique britannique spécialisé dans le développement de phytomédicaments, annonce sa collaboration avec le CSIR dans la recherche de la molécule responsable de l'activité « coupe-faim » présente chez *H. gordonii*. L'année suivante, une licence est accordée afin de développer le P57. L'objectif de cette

collaboration était de promouvoir le développement et la commercialisation du P57 afin de supprimer l'appétit ainsi que dans le traitement des troubles du métabolisme comme par exemple, le diabète de type II [1, 23, 24].

Cependant la réalisation de ce projet reste ambitieuse et demande l'implication d'un partenaire. C'est ainsi que Phytopharm signe un accord avec le laboratoire américain Pfizer. Le P57 peut ainsi être développé dans le monde entier, le CSIR conservant ses droits de commercialisation.

Suite à la fusion, en 2003, entre Pfizer et Pharmacia, un autre groupe pharmaceutique américain, l'arrêt de Natureceuticals (la branche responsable du développement de produits à base de plantes) est décidé. Les travaux, alors en phase d'essais cliniques, sur le P57 sont abandonnés et Pfizer rend ses droits à Phytopharm [1, 23, 24].

Mais, lors d'un entretien avec le New York Times, datant du 26 avril 2005, un ancien chercheur, Jasjit S. Bondra indique qu'il n'est pas aisé de synthétiser le P57 et que la molécule synthétisée obtenue ne serait pas aussi efficace que la molécule naturelle. De plus, elle affecterait le métabolisme du foie. Selon lui, il s'agirait de la véritable raison du retrait du géant Pfizer dans cette recherche de la « molécule miracle » [1, 23, 24].

Phytopharm reprend les discussions avec de potentiels partenaires pour développer l'extrait dans un complément alimentaire.

En 2004, une collaboration entre Phytopharm et Unilever, propriétaire entre autre de Slim Fast, débute. Cette association proposait un programme en cinq étapes comprenant notamment des études sur la sécurité et l'efficacité [1, 23, 24].

En 2007, Phytopharm annonce l'avancée de l'étude et son arrivée à l'étape III, étape finale avant la soumission d'approbation réglementaire.

Cependant, les résultats d'une étude clinique menée par Unilever sur l'utilisation d'extraits d'*H. gordonii*, dans une boisson, conduit à la conclusion qu'il est un peu tôt pour avancer son action dans le contrôle du poids [1, 23, 24].

Ainsi en décembre 2008, une entente de résiliation mutuelle est conclue entre les laboratoires. L'ensemble des brevets et droits reviennent à Phytopharm.

Bien que le programme de Phytopharm ait été entaché par la décision d'Unilever, la société estime que les données pré-cliniques et cliniques sont encourageantes [1, 23, 24].

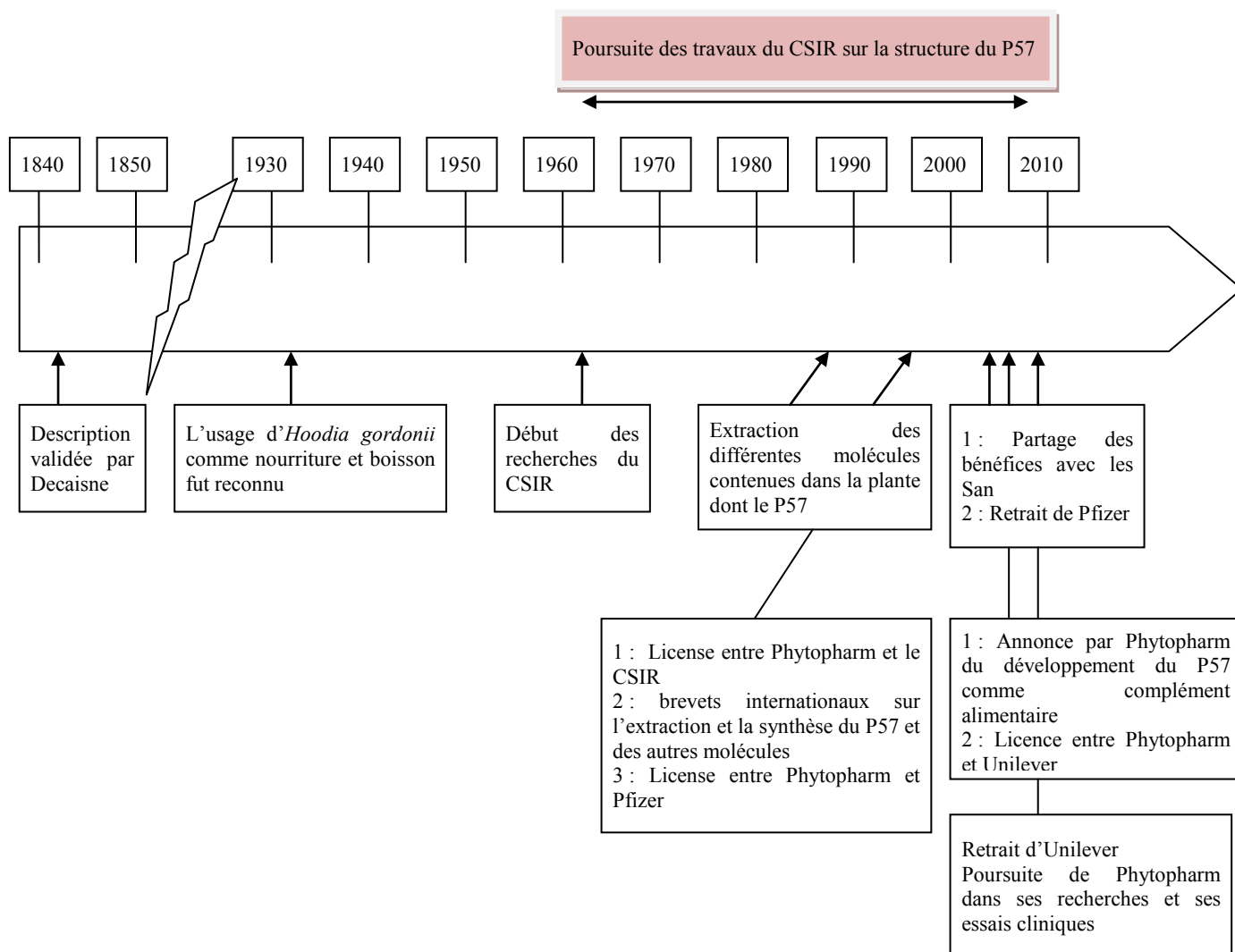


Figure 68 : Chronologie des principales étapes dans le but d'une éventuelle commercialisation d'*Hoodia gordonii*, d'après [24]

A l'heure actuelle, Phytopharm reste optimiste quant au développement du programme et continue de chercher d'autres partenaires en vue d'un développement ultérieur. Les dépenses sont limitées jusqu'à l'aboutissement d'une proposition satisfaisante.

Parmi les déçus, citons les Sans qui s'attribuent la découverte de l'activité « coupe faim » d'*H. gordonii* et prétendent posséder la propriété intellectuelle. L'affaire d'*Hoodia gordonii* (Sweet ex Decne) soulève la question sur la propriété intellectuelle des connaissances et ressources mais également du bénéfice réalisé grâce à ces dernières [24].

II.2. La propriété intellectuelle

La notion de la propriété intellectuelle est apparue pour la première fois en Europe au XV^{ème} siècle. Aux Etats-Unis, elle est apparue, plus tardivement, au XIX^{ème} siècle sous Thomas Jefferson [xxv].

II.2.1. L'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

En 1873, lors du salon international des inventions, des exposants étrangers refusèrent de présenter leurs découvertes par crainte que leurs idées ne soient dérobées et exploitées. Il s'avéra alors nécessaire de mettre en place une protection internationale de la propriété intellectuelle.

Ainsi fut ratifiée la convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle. Ce traité octroie, au dépositaire d'un brevet, un droit sur le dépôt dans tous les autres pays membres.

Par la suite, d'autres conventions furent ratifiées notamment la convention de Berne pour les œuvres littéraires et artistiques.

Un bureau international pour la protection intellectuelle fut créé. De cet organisme est issu le WIPO, acronyme de World Intellectual Property Organisation, qui signifie en français, l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle [28, xxv].

Créée par l'ONU en 1970, cette nouvelle agence dont le siège se trouve à Genève administre vingt-quatre traités dont les conventions de Paris et de Berne.

L'objectif est de mettre en place et de faire appliquer le droit international sur la propriété intellectuelle et de promouvoir celle-ci à travers le monde.

La propriété intellectuelle est définie selon deux catégories :

- la propriété industrielle comprenant les brevets d'invention, les marques, les dessins et modèles industriels entre autres,
- le droit d'auteur se rapportant aux œuvres littéraires et artistiques.

Dans les années quatre-vingt-dix, devant des abus de plus en plus nombreux, l'OMS élabore le concept du droit à la propriété intellectuelle basé sur le droit juridique américain. Selon cette notion, tous les individus prétendant avoir découvert ou inventé quelque chose ont le monopôle commercial de leur innovation durant un certain nombre d'années (généralement vingt ans). Le créateur peut ainsi tirer profit de son travail [28, xxv].

Ainsi, tout ce qui n'est pas protégé par la propriété intellectuelle peut être exploité par n'importe qui sans se soucier des détenteurs du savoir original et sans partager les bénéfices.

En 1996, un accord de coopération avec l'Organisation Mondiale du Commerce, OMC, est signé. Il élargit le rôle de WIPO et démontre ainsi l'importance de la propriété intellectuelle [28, xxv].

A l'heure actuelle, cent quatre-vingt-quatre pays ont rejoint cette organisation dont l'Afrique du Sud. La convention de Paris fut ratifiée en 1947 par l'Afrique du Sud.

L'accord de Bangui, ratifié le 2 mars 1977, régit la propriété intellectuelle au sein de seize pays d'Afrique, membres de l'Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle. Ces pays sont entre autre le Bénin, le Burkina Faso, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Tchad. L'Afrique du Sud n'en fait pas partie [28, xxv].

Cependant malgré ces accords, les abus restent encore nombreux. De plus, d'autres questions apparaissent : à qui reviennent les bénéfices lors de la découverte d'une ressource naturelle ? [28, xxv]

II.2.2. La convention sur la diversité biologique

Avant que cette convention ne soit ratifiée, la faune et la flore étaient considérées comme appartenant au patrimoine commun de l'humanité.

Ce traité international fut élaboré dans le but de maintenir la richesse de la diversité écologique. Il couvre aussi bien les espèces que les ressources énergétiques.

Cette convention fut signée au sommet de Rio de Janeiro en 1992. A l'heure actuelle cent quatre-vingt douze pays l'ont ratifiée (*annexe 3*).

Ce traité est un tournant dans le droit international. Il reconnaît, pour la première fois, la conservation de la biodiversité comme une préoccupation commune à l'humanité et fait partie intégrante du processus de développement [24, xxvi].

Cet accord de quarante deux articles et trois annexes comprend trois parties visant ainsi à atteindre trois objectifs :

- conservation de la biodiversité de chaque nation,
- l'utilisation durable des espèces et des milieux naturels,
- le partage juste et équitable des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques, notamment celles destinées à l'utilisation commerciale.

Ce texte décisif dans le droit international est à l'origine de l'élaboration d'une stratégie pour la biodiversité au niveau européen et international [24, xxvi].

II.2.3. Le contentieux entre les Bochimans et Phytopharm

Ainsi d'après les accords signés, dans l'affaire opposant Phytopharm aux Bochimans, ces derniers sont-ils victimes de biopiraterie ?

Depuis des milliers d'années, les Bochimans vivent en Afrique du Sud. Leur histoire est jalonnée d'une longue période de possession puis dépossession depuis la colonisation en 1652 à l'Apartheid et se poursuit encore aujourd'hui.

Les Bochimans sont un peuple extrêmement pauvre et leur utilisation d'*H. gordonii* comme plante « coupe-faim » et désaltérante est indiscutable et incontestable. Cependant cette utilisation a conduit à des recherches, des brevets ont été accordés et cela sans leur accord bien qu'ils soient pourtant considérés comme initiateurs de cette connaissance [1, 24].

Jusqu'en 2001, ces recherches ont continué sans accorder la moindre reconnaissance à ce peuple. Ce dernier, informé du potentiel d'exploitation d'*H. gordonii*, se sentit victime d'exploitation. Déçus, représentés par le conseil des Sans d'Afrique du Sud, ils engagèrent une longue et difficile opposition à l'encontre du CSIR en décrivant cet acte comme un acte de biopiraterie de la part des entreprises pharmaceutiques et du CSIR [1, 24].

De plus, le contraste entre les Bochimans, peuple pauvre et les industries pharmaceutiques, très riches, fut souvent mis en avant par les journalistes.

En mars 2003, un accord aboutit entre les deux parties afin de partager les redevances provenant de la potentielle vente des médicaments ou produits dérivés d'*H. gordonii* [1, 24].

Les bénéfices ont été répartis selon la Convention sur la Diversité Biologique. Ainsi le CSIR donnera huit pour cent de tous les paiements perçus et six pour cent des sommes reçues une fois le produit commercialisé [1, 24].

Cela permet d'expliquer la déception des Bochimans devant la non-commercialisation de leur plante.

L'affaire *H. gordonii* a attiré l'attention internationale d'une part pour son potentiel « coupe faim », d'autre part pour les questions éthiques soulevées. Pour la première fois les détenteurs des connaissances traditionnelles recevront des bénéfices sur les produits vendus par les industries pharmaceutiques au titre de la propriété intellectuelle et selon les termes de la convention de la diversité biologique [1,24].

II.2.4. La décision du 12 avril 2012

Cette décision est retrouvée en annexe 1.

Suite à une enquête réalisée entre 2006 et 2007 et dans le cadre de ses activités de surveillance, d'évaluation et de prévention des risques liées à l'utilisation de produits de santé, l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, l'ANSM² a interdit l'utilisation dans un but d'amaigrissement de la plante *H. gordonii* au sein de préparations magistrales, officinales et hospitalières. Le *Garcinia cambodgia* (Desr) et le fruit vert de *Citrus aurantium* L. sous espèce *aurantium* ainsi que vingt-six autres substances (le clonazepam, le méprobamate ou encore l'orlistat) sont aussi concernés par cette mesure [annexe 1, xxiv]

Cette décision modère donc l'enthousiasme concernant l'éventuelle commercialisation de cette plante en France.

De plus, *H. gordonii* serait à l'origine d'atteintes hépatiques, cardiaques, neurologiques et musculaires survenues aux Etats-Unis et au Canada, d'où son retrait en mai 2009 [xxiv].

Nos recherches concernant l'arrêt de commercialisation ou l'attribution de ces troubles dans ces deux pays restent infructueuses. Ni le site internet de la FDA, ni celui de la Federal Food Drug and Cosmetic Act n'en font mention.

Au Canada, seul un retrait de lot, en avril 2010 d'un produit contenant des glucomannanes, issus du Konjac ainsi que de l'*H. gordonii* est signalé. La raison de ce dernier concerne l'étiquetage incomplet faisant suite à une nouvelle réglementation [xxiv].

² Il s'agit de l'agence remplaçant l'AFSSAPS

En effet, lorsqu'il s'agit d'un produit contenant des glucomannanes, celui-ci doit dorénavant comporter un mode d'emploi complet précisant notamment les risques faisant suite à l'ingestion de glucomannanes [xxiv].

A la date de mai 2009, *H. gordonii* était toujours sur le marché canadien.

Dans ce travail, les études présentées ont indiqué l'existence de nombreux produits frauduleux par leur faible teneur en P57 voire même l'absence d'extraits d'*H. gordonii*.

Nous pouvons donc nous interroger sur la véritable cause de ces effets indésirables. *H. gordonii* et le P57 sont-ils réellement responsables de ces effets indésirables graves ? Que contiennent ces produits vendus *via* internet en provenance de pays où les législations concernant les substances autorisées diffèrent du marché français et même européen ? [xxiv].

Depuis de nombreux siècles, les Bochimans utilisent cette plante et ne semblent pas présenter d'atteintes graves. Ces effets indésirables ne seraient-ils pas plutôt dus à un mésusage plutôt qu'à une éventuelle toxicité de la plante ?

Il faut également rappeler que le P57, seule molécule responsable de l'activité « coupe faim » est présente en quantité très faible dans la plante. A ces faibles doses, la molécule provoque-t-elle ces effets indésirables ? Quelles sont les quantités véritablement ingérées par les patients ? [xxiv].

De plus, au moment de l'été et la venue des beaux jours, la perte de poids est la principale demande des clients. Ceux-ci recherchent le produit ou la solution miracle et n'hésitent pas à les additionner afin de potentialiser la perte de poids. Les connaissances des interactions entre ces plantes, provenant de différentes régions du monde et utilisées par des peuples différents, sont restreintes voire inexistantes [xxiv].

Cette enquête de l'ANSM a aussi indiqué qu'un tiers des préparations magistrales étaient prescrites dans un but d'amaigrissement avec des formules diverses et associant parfois des substances détournées de leur autorisations de mise sur le marché, AMM, (antidiabétiques ou antidépresseurs) ou faisant l'objet d'un suivi de pharmacovigilance [xxiv].

Les préparations magistrales sont définies, selon le Code de la Santé Publique, comme « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé » (Art. L.5121-1).

Les préparations officinales sont définies, selon le code de la Santé Publique, comme « tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la Pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie » (Art. L.5121-1).

Cependant, l'utilisation de certaines de ces substances reste possible pour les patients pour lesquels les spécialités pharmaceutiques existantes ne sont pas adaptées (enfant âgés de moins de douze ans, personnes présentant des troubles sévères de la déglutition).

La décision finale reviendra à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, DGCCRF de suivre ou non la décision de l'ANSM et d'interdire la vente de compléments alimentaires contenant *Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) [xxiv].

III. La notion de compléments alimentaires

A l'heure actuelle, il est difficile de connaître sous quel statut sera commercialisé *H. gordonii* : soit comme un médicament ayant une action centrale dans le traitement contre l'obésité, soit comme une plante « coupe-faim » entrant dans la composition de compléments alimentaires. Il s'agirait donc d'un produit diminuant l'appétit et calmant la faim dans le but de combler des carences mais à des fins non thérapeutique.

Pour le moment, seuls certains compléments alimentaires vendus sur internet prétendent contenir de l'*H. gordonii*. Par conséquent, il nous semble intéressant de définir la notion de complément alimentaire au niveau français et européen ainsi que la procédure permettant sa commercialisation. Enfin lors de l'achat sur internet d'un produit de santé, l'éventuel risque encouru par le consommateur sera abordé [xxvii].

Encore inexistant il y a une quinzaine d'années, le marché de la diététique et des compléments alimentaires est en plein essor et représente plus d'un milliard d'euros en France. Le circuit pharmaceutique connaît aussi cette croissance dans ce domaine puisqu'il représente à lui seul plus de soixante pour cent des parts de marché.

En 2004, une estimation indiquait que plus de vingt pour cent de Français utilisaient régulièrement des compléments alimentaires, principalement des femmes [xxvii].

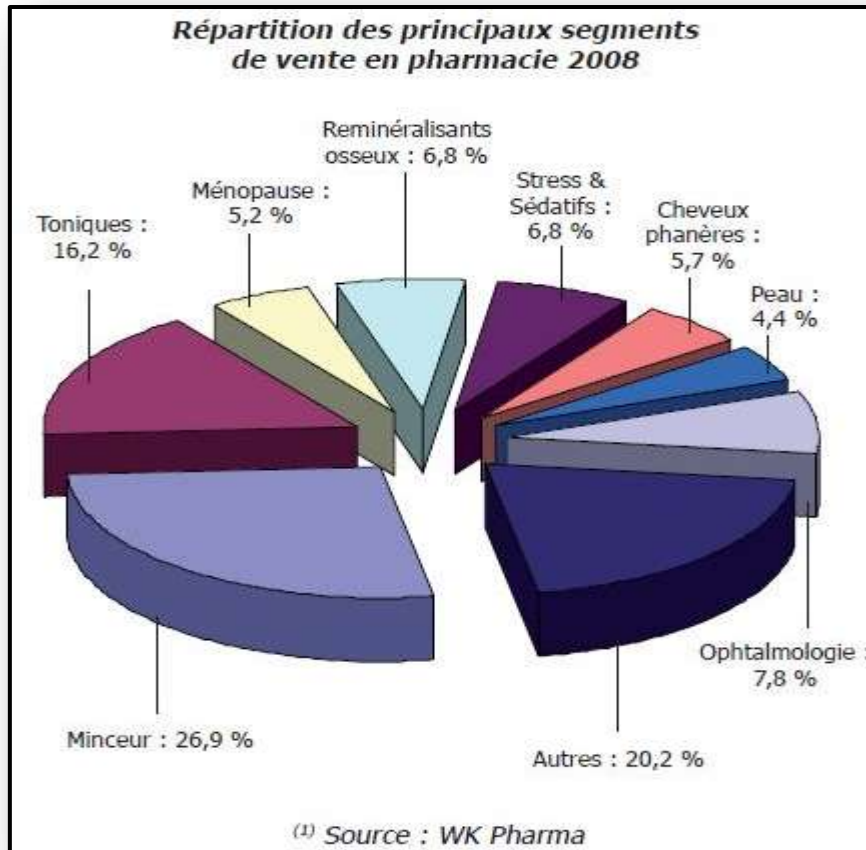


Figure 69 : Répartition des principaux segments de vente en pharmacie en 2008 selon une étude réalisée par WK-pharma/le moniteur des pharmaciens d'après [xxvii]

Les produits minceurs représentent plus d'un quart de la part des compléments alimentaires vendus en officine.

Devant cet accroissement et afin d'éviter les dérives, une réglementation sur les compléments alimentaires est devenue nécessaire.

Le marché de la diététique comprend trois catégories de produits :

- les aliments destinés à une alimentation particulière. Il s'agit de produits destinés à des personnes ayant des besoins nutritionnels particuliers et conçus pour répondre à ces besoins et présentés comme tels. Dans ce groupe sont retrouvés les laits infantiles, les édulcorants, les produits destinés aux régimes hypocaloriques ou encore les produits diététiques de l'effort.
- les allégations nutritionnelles et de santé. Il s'agit d'une mention affirmant ou laissant sous entendre qu'un aliment possède des propriétés bénéfiques telles

que les mentions « faible teneur en matière », « sans sucres ajoutés » ou encore « riche en fibres »,

- les compléments alimentaires [xxvii, xxviii].

III.1.1. Définition au niveau national et européen

La commercialisation des complémentaires alimentaires est encadrée d'une part par la directive européenne 2002/46/CE datant de septembre 2002 et d'autre part par le décret français numéro 2006-352 du 20 mars 2006.

Le but de la directive européenne est d'harmoniser les législations entre les Etats membres. Le décret permet la transposition de cette directive européenne en droit français et de la compléter pour les modalités d'autorisation des autres nutriments ainsi que des plantes et préparations de plantes. Ainsi la définition de complémentaires alimentaires se trouve élargie.

Ce décret est composé de vingt-quatre articles répartis dans cinq chapitres :

- Chapitre I : Dispositions générales (articles 1 et 2),
- Chapitre II : Dispositions relatives à la composition des compléments alimentaires (articles 3 à 7),
- Chapitre III : Dispositions relatives à l'étiquetage des compléments alimentaires (articles 8 à 14),
- Chapitre IV : Dispositions relatives aux déclarations et aux demandes d'autorisation d'emploi (articles 15 à 18),
- Chapitre V : Dispositions diverses (articles 16 à 24).

Un complément alimentaire se définit comme des denrées alimentaires ayant pour but de compléter un régime alimentaire normal et constituant 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 de compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faibles quantités [xxvii, xxviii].

Grâce à cette définition, la limite entre le terme d'aliment, par ces effets nutritionnels et physiologiques permettant de contribuer au bien-être des personnes en bonne santé, et celui de médicament par ces effets de prévention ou de traitement d'une maladie humaine est clarifiée.

En effet, un médicament est défini d'après l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, 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 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 [29, xxvii, xxviii].

III.1.1.1. Leur composition

D'après ce décret, les compléments alimentaires peuvent contenir des nutriments (vitamines et minéraux), des substances à but nutritionnel ou physiologique, des plantes et des préparations de plantes, d'autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle et reconnue comme telle, les additifs, les arômes, les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

Le terme «plantes et préparations de plantes» indique les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

Les vitamines et minéraux présents au sein d'un complément alimentaire sont déterminés selon une liste positive et respectent les critères de pureté [29, xxvii, xxviii].

III.1.1.2. De la fabrication à la commercialisation d'un complément alimentaire :

Après une sélection rigoureuse des matières premières (plantes, vitamines, minéraux), un premier contrôle de qualité de chacun de ces composants est effectué.

La deuxième étape concerne le mélange et la fabrication des différentes formes (partie de plantes et fruits coupés pour les infusions, la poudre pour les gélules et comprimés ou un mélange poudre et huile lors de la fabrication de capsules).

Cette étape est suivie d'un nouveau contrôle de qualité du mélange. La mise sous emballage du produit est réalisée, suivie d'un contrôle de qualité avec mise en quarantaine. La traçabilité est assurée grâce au numéro de lot et de la date limite de conservation [29, xxvii, xxviii].

Une déclaration de mise sur le marché doit être systématiquement faite auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Si la matière première n'est pas commercialisée en France, l'importateur ou le fabricant ajoute, au dossier destiné à la DGCCRF, les documents et informations attestant de sa fabrication légale [29, xxvii, xxviii].

A la réception du dossier, la DGCCRF a deux mois pour donner ou non son accord sur la commercialisation du produit. L'absence de réponse au-delà de deux mois équivaut à une autorisation [29, xxvii, xxviii].

Un refus de commercialisation, si le produit présente un risque par exemple, peut être motivé par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, l'Environnement et du travail (ANSES) ancienne Agence Nationale de Sécurité Alimentaire (AFSA).

Contrairement aux médicaments, la commercialisation de compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), fondée sur l'évaluation d'un dossier. Dans le cas, d'un complément alimentaire, l'industriel est responsable de la conformité des produits selon les normes en vigueur dans les domaines de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur [29, xxvii, xxviii].

III.1.1.3. L'étiquetage

La directive européenne impose des règles strictes concernant l'étiquetage des produits afin de mieux informer et protéger le consommateur. Ces règles sont reprises dans le décret.

Ainsi l'étiquetage comporte la notion de complément alimentaire. En aucun cas, l'attribution à ces produits de propriétés préventives ou curatives à l'égard d'une maladie, ni l'évocation de ces propriétés ne figurent sur l'emballage. Les teneurs en vitamines et minéraux justifiées par des analyses ou les portions journalières recommandées doivent être présentes. Un avertissement précisant que le produit ne doit pas se substituer à une alimentation diversifiée et devant être tenu hors de portée des jeunes enfants est inscrit [29, xxvii, xxviii].

De plus, la limite maximale ainsi que la posologie journalière doivent figurer sur l'emballage [29, xxvii, xxviii].

III.1.1.4. La sécurité

Une fois le complément alimentaire mis sur le marché, le produit reste sous surveillance. Jusqu'en 2009, les fabricants de compléments alimentaires devaient signaler tout effet indésirable ou tout défaut susceptible de nuire à la santé des consommateurs à la DGCCRF. Cette dernière alertait alors ses homologues européens lorsque le produit était commercialisé dans d'autres Etats membres [29, xxvii, xxviii].

Dans le cadre de la loi Hôpital Patient Santé et Territoire (HPST), fin 2009, l'ANSES lançait un dispositif national de vigilance appelé Nutrivigilance. Ainsi tout professionnel de santé déclare tout effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation d'un complément alimentaire. Ce dispositif permet de renforcer la protection du consommateur sans pour autant remettre en cause la sécurité du complément alimentaire [29, xxvii, xxviii].

Ainsi les résultats obtenus au bout d'un an sont favorables, de nombreux professionnels de santé ont rapporté des effets indésirables. Cinquante pour cent concernent les produits minceurs et ceux ayant une visée oculaire [29, xxvii, xxviii].

III.1.2. La vente de compléments alimentaires sur internet

Le développement des sites internet a vu l'augmentation de la vente de compléments alimentaires ou de médicaments sur internet.

Cependant, l'achat de produits de santé (médicaments, compléments alimentaires) *via* internet expose à de nombreux risques pour la santé, pouvant favoriser le mauvais usage de médicaments ou l'utilisation de produits illicites.

Les produits de santé illicites peuvent se présenter sous diverses formes :

- les produits contrefaits présentent un sous-dosage ou surdosage voire même une absence de principe actif,
- les produits falsifiés sont des produits répondant à la définition de médicaments par leur indication ou leur composition.

Il est estimé que cinquante pour cent des médicaments vendus sur internet seraient des contrefaçons. En outre, un grand nombre de produits falsifiés circulent *via* internet[xxix].

Sur son site, l'AFSSAPS³ met en garde les consommateurs sur le fait que certains compléments alimentaires vendus sur internet répondent en réalité à la définition de médicament. En effet, ils contiennent une ou plusieurs substances pharmacologiquement actives qui peuvent même dans certains cas ne pas être mentionnées sur l'emballage. Parmi les produits les plus couramment falsifiés sont retrouvés ceux à visée amaigrissante puis en deuxième position ceux à visée oculaire [xxix].

Ces produits amincissants contiennent à l'insu du consommateur de la sibutramine, un anorexigène d'action central, inscrit sur la liste des substances vénéneuses et retiré du marché depuis 2004.

Ces produits peuvent également contenir des diurétiques, des laxatifs ou encore des antidiabétiques. L'Ephédra, plante riche en une substance active : l'éphédrine est parfois

³ Depuis le 29 avril 2012, l'AFSSAPS n'existe plus et est remplacée par l'ANSM : Agence Nationale de Sécurité sanitaire des Médicaments et produits de santé.

ajoutée aux produits amaigrissants. Cependant cette molécule est responsable d'effets indésirables d'origine cardio-vasculaire [xxix].

De plus, la caféine est souvent retrouvée en concentration beaucoup plus élevée que celle recommandée en France, soit supérieure à deux cent milligrammes par jour.

En 2008, l'AFSSAPS met en garde les consommateurs sur des gélules «Best Life» suite au décès d'une jeune femme de vingt-huit ans. Des analyses ont été effectuées sur ces gélules et ont démontré la présence de sibutramine. De la phénolphtaléine, retirée du marché en 1999, ainsi que des plantes laxatives ont été retrouvées dans ces gélules. Ces gélules revendiquaient une efficacité dans la perte de poids et étaient vendues illégalement en dehors du circuit pharmaceutique. Ce produit non autorisé en France, ne faisait l'objet d'aucun contrôle par les autorités sanitaires, sa commercialisation était donc illégale [xxix].

De même en janvier 2009, suite à une alerte des autorités américaines, le FDA (Food and Drugs Administration), l'AFSSAPS met en garde les consommateurs sur un produit fabriqué aux Etats-Unis et distribué en France *via* Internet. Ce produit à visée amaigrissante, dénommé «Venom Hyperdrive 3.0» contenait également de la sibutramine.

Ces contrefaçons échappent à tout contrôle permettant de garantir au consommateur la qualité des produits en termes d'efficacité et de sécurité. Ainsi, en achetant sur internet, le consommateur prend le risque de mettre sa santé en danger.

D'une part, ces sites, difficiles à quantifier, parfois hébergés dans d'autres Etats membre de l'Union Européenne ou un pays tiers, sont susceptibles de commercialiser frauduleusement des produits «miracles» dont les compositions sont contraires à la législation française ou européenne. Ces derniers sont donc au mieux des médicaments falsifiés, au pire des produits dangereux pour la santé des consommateurs [xxix].

D'autre part, ces produits n'ont pas toujours le même statut d'un pays à l'autre. Ainsi certains peuvent être assimilés aux compléments alimentaires aux Etats-Unis mais ne possèdent pas ce statut en Europe. Un autre facteur entrant en jeu est le comportement alimentaire des consommateurs variable d'un pays à l'autre.

L'AFSSAPS rappelle que seul le circuit pharmaceutique offre les garanties nécessaires de sécurité et de fiabilité notamment par des contrôles réguliers des autorités sanitaires. Aucune contrefaçon n'est possible sur le circuit de distribution français [xxix].

Lors d'un achat sur internet, il est alors conseillé au consommateur de vérifier la marque du produit et d'être très vigilant, car sous un même nom, la composition d'un produit peut différer selon la législation en vigueur.

Il est à noter que les obligations réglementaires, existant aujourd'hui en matière de sécurité et d'information du consommateur, demeurent une particularité européenne.

L'AFSSAPS s'engage dans la lutte contre la diffusion de produits frauduleux en participant à l'opération internationale Pangéa coordonnée par Interpol et l'OMS dans le but de lutter contre la vente illicite de médicaments et autres produits de santé sur internet [xxix].

Depuis 2001, une quarantaine de pharmacovigilances liées à la prise de médicaments sur internet ont été signalées. Parmi eux, onze faisaient référence à des produits amaigrissants.

L'AFSSAPS, en collaboration avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, procède aussi depuis 2009 à l'achat de produits de santé afin d'évaluer leur qualité et de signaler les sites illicites aux cyber policiers et cyber douaniers. L'analyse en laboratoire a permis de mettre en évidence des non-conformités majeures pouvant mettre en danger la santé des patients [xxix].

La commercialisation de compléments alimentaires est très réglementée en Europe et en France et n'est pas aisée malgré le développement de nombreux sites internet.

Conclusion

Utilisée depuis des centaines d'années par les Bochimans et d'après les différentes études réalisées, la molécule P57AS3 contenue dans la sève d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne) semble bien posséder cette propriété « coupe faim » mais elle ne semble pas être responsable de la propriété désaltérante.

Bien que le mécanisme d'action soit pour le moment mal connu, le P57AS3 montre de nombreux avantages.

Il s'agirait de la seule molécule d'origine végétale ayant une action au niveau du système nerveux central et capable de mimer une action dix mille fois supérieure à celle du glucose.

Cependant à l'heure actuelle, les données concernant le P57AS3 sont peu nombreuses et uniquement basées sur des études de laboratoire sur des rates. Il reste alors à prouver sa véritable efficacité chez l'homme ce qui demandera plusieurs années de recherche.

Des essais cliniques sont également nécessaires afin d'évaluer son potentiel en termes de doses optimales, de voie d'administration et de maladies.

A l'heure actuelle, les rares études animales n'ont montré aucune toxicité, ni effets indésirables ce qui rend cette molécule particulièrement intéressante.

Le principal inconvénient lié à la plante est sa culture. En effet, cette dernière requiert des conditions arides que seul le désert du Kalahari semble posséder. Il est de plus difficile d'extraire le principe actif pour que celui-ci soit efficace par voie orale.

Cependant, face à l'augmentation de l'obésité aussi bien dans les pays en voie de développement que les pays riches, le P57AS3 serait donc une alternative intéressante en thérapeutique.

A l'heure actuelle, Phytopharm est le seul laboratoire pharmaceutique à vouloir développer cette alternative. Mais, il rencontre quelques obstacles, essentiellement financier, pour mener à bien ces études cliniques et aboutir à la mise sur le marché d'un médicament ou d'un complément alimentaire.

De plus, *H.gordonii* a été le centre d'un contentieux entre les Bochimans et le CSIR, permettant de redéfinir les concepts de propriété intellectuelle et de biopiraterie.

L'essor des compléments alimentaires ainsi que celui d'internet a permis de soulever de nombreuses questions telles que la falsification des produits amincissants. Cela a entraîné une législation concernant les compléments alimentaires au niveau européen.

En effet, il a ainsi été mis en évidence que des produits, vendus sur le marché américain ou en France *via* internet, vantent les mérites d'*H. gordonii* et prétendent en contenir. Pourtant, les études réalisées ont prouvé que la teneur en P57AS3 est très faible voire absente, l'effet « coupe-faim » de ces produits serait plutôt du à l'ajout d'autres plantes satiétogènes.

Actuellement, *H. gordonii* bien que considérée comme plante «coupe-faim miracle» n'est pas prête d'être commercialisée au grand regret des Bochimans qui pourraient en tirer profit. Cependant, Phytopharm reste optimiste quant à l'éventuelle commercialisation d'*Hoodia gordonii* Masson (Sweet ex Decne).

En effet, ces dernières années, l'intérêt pour les produits naturels ne cesse d'augmenter. C'est ainsi qu'*H. gordonii* passerait d'un simple usage traditionnel à usage en thérapeutique.

Cependant, cette perspective semble compromise suite à la décision de l'AFSSAPS d'interdire l'importation, la prescription et la délivrance de préparations contenant de la plante en France.

Le P57AS3 saura-t-il trouver dans un futur proche une application en thérapeutique au sein de compléments alimentaires ou en tant que médicament, ayant une action centrale, contre l'obésité ?

Glossaire

Actinomorphe : fleur dont les différentes parties présentent une symétrie radiale par rapport au réceptacle.

Androcée : ensemble des organes reproducteurs mâles de la fleur, c'est-à-dire les étamines.

Anthère : partie de l'étamine située à l'extrémité du filet et contenant le pollen.

Apex : extrémité d'un organe (tige, racine, feuille) correspondant généralement à une zone de croissance.

Baie : fruit charnu sans noyau contenant généralement plusieurs graines.

Calice : ensemble des sépales formant l'enveloppe externe de la fleur.

Capiton : amas graisseux sous-cutané.

Carpelle : organe femelle d'une fleur composée d'un style, d'un stigmate et d'un ovaire. Il se transforme en fruit après fécondation.

Caudex : base renflée permettant de résister à de longues périodes sécheresses.

Caudicule : petit pédicule portant une ou plusieurs pollinies, formé à l'intérieur de l'anthère chez les Orchidacées et les Asclépiadacées.

Chloroplaste : organite présent dans le cytoplasme des cellules eucaryotes photosynthétiques.

Corolle : seconde couronne florale entre le calice et les étamines et constituée de l'ensemble des pétales.

Couronne : ensemble des pièces supplémentaires disposées en une couronne.

Cyme : type d'inflorescence à croissance définie et à floraison centrifuge, constituée d'un axe principal fleurissant le premier, puis, au-dessous et autour, d'axes secondaires pouvant se ramifier, chacun se terminant par une fleur.

Cytochrome : coenzyme intervenant dans l'oxydation de nombreux composés organiques.

Déhiscent : ouverture spontanée d'un fruit lorsqu'il est mur afin de libérer ses graines.

Dicotylédone : plantes dont l'embryon est pourvu de deux cotylédons, c'est-à-dire deux petites feuilles primaires.

Drupe : fruit constitué d'un noyau dur contenant une graine et entourée d'une enveloppe charnue.

Étamine : partie mâle d'une fleur, composée d'une anthère contenant du pollen et portée le plus souvent par une tige grêle appelée filet.

Eudicotylédones : ensemble des dicotylédones ayant un pollen triaperturé.

Fleur : partie de la plante contenant les organes reproducteurs mâles et femelle

Filet : tige grêle de l'étamine qui porte l'anthère.

Follicule : fruit sec provenant d'un carpelle unique s'ouvrant à maturité sur un côté pour libérer ses graines.

Fruit : organe végétal résultant du développement d'un ovaire fécondé et contenant les graines.

Gamopétalie : soudure des pétales entre-deux.

Génine : groupement non-glucidique d'un hétéroside

Grain de pollen : grains minuscules contenant les cellules reproductrices mâles situés dans la loge de l'anthère des étamines des fleurs.

Gynécée : ensemble des carpelles d'une fleur (synonyme pistil).

Gynostège : colonne au centre de la fleur résultant de la soudure des organes mâles et femelles.

Inflorescence : agencement floral composé de plus d'une fleur sur un même pédoncule.

Latex : liquide d'aspect laiteux s'écoulant en cas de coupure ou de blessure sur l'organe qui le contient et ayant principalement une fonction protectrice.

Lipogénèse : ensemble des processus biochimiques permettant la synthèse des lipides.

Mitochondrie : organite cellulaire eucaryote.

Monocotylédone : plante dont la graine ne possède qu'une seule feuille embryonnaire ou cotylédon.

Ovaire : partie creuse, basale, d'un carpelle contenant le ou les ovules et se transformant en fruit, après la fécondation, chez les Angiospermes.

Ovule : organe contenu dans l'ovaire renfermant le gamète femelle et qui donnera la graine après fécondation par le pollen.

Pédicelle : dans une inflorescence composée, dernière ramification du pédoncule portant une fleur unique à son sommet.

Pédoncule : axe principale d'une inflorescence à fleur isolée.

Périanthe : désigne l'ensemble formé par le calice et la corolle d'une fleur. Ce sont les organes stériles, entourant et protégeant les organes reproducteurs.

Pétale : élément coloré constitutif de la corolle, situé entre les sépales et les organes reproducteurs.

Pollinisation : transfert du pollen d'une étamine vers le stigmate d'une fleur pour qu'il puisse féconder un ovule par l'intermédiaire d'un insecte, du vent, de l'eau ou de l'homme.

Préfloraison : disposition des différentes parties de la fleur avant son épanouissement ou dans le bouton.

Sac pollinique : généralement au nombre de deux, correspondent aux loges de l'anthere d'une étamine dans lesquelles se forment les grains de pollen.

Sépales : élément foliacé, le plus souvent vert, du calice de la fleur.

Stigmate : extrémité collante du pistil, de forme variée, destinée à recevoir le pollen.

Style : partie du pistil reliant l'ovaire au stigmate, formant une petite colonne dans laquelle se développent les tubes polliniques après la pollinisation acheminant le pollen du stigmate à l'ovaire.

Syncarpie : soudure des carpelles entre-eux.

Tube pollinique : petit canal développé par les grains de pollens permettant aux spermatozoïdes de rejoindre l'ovule.

Tubercule : organe de réserve, généralement souterrain, qui assure la survie des plantes pendant la saison hivernale et qui permet souvent leur multiplication par voie végétative

Xénobiotique : substance chimique étrangère à l'organisme vivant

Xérophyte : plante vivant dans des endroits secs ou sous des conditions extrêmes de sécheresse.

Références bibliographiques

[1] GLAS S.

Hoodia: A herb used in South African Traditional Medicine : A potential cure for overweight? *Ubersichtarbeit* 2006, volume 21 : 300-306p.

[2] VAN HERDEN F.R.

Hoodia gordonii: a natural appetite suppressant, *Journal of Ethnopharmacology*, volume 119, Issue 3, 23 Octobre 2008, 434-437p.

[3] GUIGNARD J.L. ET DUPONT F.

Abrégés de Botanique, systématique moléculaire, 13^{ème} édition, Masson, 2004, 284 p.

[4] ROWLEY G., CABU C., DEVROYE C.; ROOS J.P.

Encyclopédie des plantes grasses, Nouvelle édition revue par Pol Bourdoux, édition Bordas Nature, Paris, 1981, 256 p.

[5] FOCKE A.

Illustrated Handbook of succulent plants, Asclépiadaceae, New York, édition *Springer*, 2002, 318p.

[6] THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP.

An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III,

Botanical Journal of the Linnean Society, volume 161, août 2009, 105-121p.

[7] BUGARET F.

La connaissance des succulentes et xérophytes du monde : origine, habitat, description, adaptation au milieu environnant, mode de culture, 1 volume, Aix en Provence, éd. Edisud, 2006 ; 392p.

[8] LEACH L.C.

A revision of *Stapelia* (L.) Asclépiadaceae, Johannesburg, édition Aloe Book 1985, 157p.

[9] LEE R. MICHAEL J.

Indigenous use of *Hoodia gordonii* and appetite suppression, *Explore : The journal of science and healing*, volume 3, Issue 4, Juillet-Août 2007, 404-406p.

[10] DELANGE Y.

Cactées : comment les choisir et les cultiver facilement, 1 volume, Nouvelle édition argumentée, Paris, édition Ullmer, 2011, 127p.

[11] DALL'ACQUA S., INNOCENTI G.

Steroidal glycosides from *Hoodia gordonii*, *Steroids*, volume 72, Issue 6-7, juin 2007, 559-568p.

[12] PAWAR R., SHUKLA Y., KHAN S., AVULA B. et al.

New oxypregnane glycosides from appetite suppressant herbal supplement *Hoodia gordonii*, *Steroids*, volume 72, Issue 6-7, juin 2007, 524-534p.

[13] PAWAR R., SHUKLA Y., KHAN I.

New calogenin glycosides from *Hoodia gordonii*, *Steroids*, volume 72, Issue 13, Novembre 2007, 881-891p.

[14] SHUKLA Y., PAWAR R., DING Y., et al.

Pregnane glycosides from *Hoodia gordonii*, *Phytochemistry*, volume 70, Issue 5, Mars 2009, 675-683p.

[15] JANSSEN H-G SWINDELLS C., GUNNING P. et al.

Quantification of appetite suppressing steroids glycosides from *Hoodia gordonii* in dried plant material, purified extracts and food products using HPLC-UV and HPLC-MS methods, *Analytica Chimica Acta*, volume 617, Issue 1-2, Juin 2008, 200-207p.

[16] VERMAAK I., Hamman J., Viljoen A.

High performance thin layer chromatography as a method to authenticate *Hoodia gordonii* raw material and products, *South African Journal of Botany*, volume 76, Issue 1, Janvier 2010, 119-124p.

[17] VERMAAK I., HAMMAN J., VILJOEN A.

A rapid spectroscopic method for quantification of P57 in *Hoodia gordonii* raw material, *Food chemistry*, volume 120, Issue 3, 1 Juin 2010, 940-944p.

[18] AVULA B., HONGWANG Y., PAWAR R. et al.

A rapid method for chemical fingerprint analysis of *Hoodia* species, related genera, and dietary supplements using UPLC-UV-MS,

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, volume 48, issue 3, 4 novembre 2008, 722-731p.

[19] GEOFFROY P., RESSAULT B., MARCHIONI E., MIESCH M.

Synthesis of Hoodigogenin A, aglycone of natural appetite suppressant glycosteroids extracted from *Hoodia gordonii*, *Steroids*, volume 76, Issue 7, Juin 2011, 702-708p.

[20] LEININGER-MULLER B. Cours de 5^{ème} année, Faculté de pharmacie de Nancy 2009-2010

[21] MACLEAN D., LUO L.

Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety : studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside, *Brain research*, volume 10-20, Issue 1-2, 10 septembre 2004 1-11p.

[22] VERMAAK I., VILJOEN A., HAMMAN J., BARANSKA M.

The potential application of FT-Raman spectroscopy for quantification and mapping of the steroidal glycoside P57 in *Hoodia gordonii*, *Phytochemistry Letters*, volume 3, Issue 3, 20 Septembre 2010, 156-160p.

[23] VAN HEERDEN F.R., HORAK R., MAHARAJ V., et al.

An appetite suppressant from *Hoodia* species, *Phytochemistry*, volume 68, Issue 20, octobre 2007, 2545-2553p.

[24] VERMAACK I., HAMMAN J., VILJOEN A.

Hoodia gordonii : an-up-to-date review of commercially important anti-obesity plant, *Planta medica*, volume 77, 27 novembre 2010 1149-1160p.

[25] MADGULA V., AVULA B., PAWAR R., et al.

In vitro metabolic stability and intestinal transport of P57AS3 from *Hoodia gordonii* and its interaction with drug metabolizing enzymes, *Planta medica* 2008, volume 71, 13 mai 2008, 269-1275p.

[26] SCOTT AD., ORSI A., BRADFORD R.

Genotoxicity testing of a *Hoodia gordonii* extract, *Food and chemical toxicology*, volume 5790, 16 Fevrier 2011, 1-7p.

[27] Vidal Dictionnaire 2008, 84^{ème} édition, 2981p.

[28] TEDLOCK B.

Indigenous heritage and biopiracy in the age of intellectual property rights, *Explore the journal of science and healing*, volume2, issue 3, Mai 2006, 256-259p.

[29] Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Journal officiel numéro 72, du 25 mars 2006. Disponible sur : <http://admi.net/jo/20060325/ECOC0500166D.html> (consulté le 2 décembre 2011)

[30] DENT M.P., WOLTERBEEK A.P.M., RUSSEL P.J., BRADFORD R.

Safety profile of *Hoodia gordonii* extract: Mouse prenatal developmental toxicity study, *Food and chemical toxicology*, volume 50, Janvier 2012, 20-25p.

[31] DENT M.P., WOLTERBEEK A.P.M., RUSSEL P.J., BRADFORD R.

Safety profile of *Hoodia gordonii* extract: Rabbit prenatal developmental toxicity study, *Food and chemical toxicology*, volume 50, supplément1, Janvier 2012, 26-33p.

Webographie

[i] MAQUET Jacques

Bochimen, Boschimen ou Bushmen [en ligne] In : Encyclopedie universalis.

Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/bochimans-boschimans-bushmen>

(consulté le 4 juillet 2011)

[ii] SCHWEITER Marc

Hoodia gordonii destination minceur [en ligne]

Disponible sur : <http://www.apophtegme.com/NATURE/HOODIA/Hoodia.htm> (consulté le 5 juillet 2011)

[iii] LE JARDIN DU GUE

La feuille, description globale [en ligne]

Disponible sur : <http://www.jardinsdugue.eu/botanique/la-feuille-description-globale> (consulté le 14 août 2011)

[iv] FLEURS DE FRANCHE COMTE ET ALENTOURS

Préfloraisons [en ligne]

Disponible sur : <http://angiofc.free.fr/gloss/schem/preflo.php> (consulté le 14 août 2011)

[v] CACTUS ART : THE WORLD OF CACTI AND SUCCULENT

Disponible sur <http://www.cactus-art.biz/index.html> (consulté le 23 septembre 2011)

[vi] AU CACTUS FRANCOPHONE : TOUT L'UNIVERS DES PLANTES GRASSES ET SUCCULENTES

Disponible sur : <http://www.cactuspro.com/encyclo> (consulté le 23 septembre 2011)

[vii] ENCYCLOPEDIA UNIVERSALIS :

Afrique du Sud

Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/republique-d-afrique-du-sud/>

(consulté le 9 juillet 2011)

[viii] WIKIPEDIA

Noyau pregnane [en ligne]

Disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Pregnane>, (consulté le 16 septembre 2011)

[ix] WHO (WORLD HEALTH ORGANISATION)

Obésité et surpoids [en ligne] Aide mémoire numéro 311, mars 2011

Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/index.html>, (consulté le 15 novembre 2011)

[x] INSEE (INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DE L'ETUDE ECONOMIQUE)

L'obésité en France : les écarts entre les catégories sociales s'accroissent [en ligne]

Disponible sur :

http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1123&page=graph#graphique1 (consulté le 15 novembre 2011)

[xi] CREAPHARMA.FR

Statistique surpoids [en ligne]

Disponible sur : <http://www.creapharma.fr/N1419/statistiques-surpoids.html> (consulté le 15 novembre 2011)

[xii] UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE, Collège des enseignants en nutrition

Régulation physiologique du comportement alimentaire [en ligne] (Mis à jour le 1^{er} février 2011)

Disponible sur :

http://umvf.univ-nantes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_12/site/html/1.html (consulté le 9 novembre 2011)

[xiii] CNRS (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE)

CNRS : Le journal, Obésité l'épidémie en marche, [en ligne] numéro 177, octobre 2004

Disponible sur : <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/1696.htm> (consulté le 10 novembre 2011)

[xiv] INFO HOODIA : TOUT SAVOIR SUR LE *HOODIA GORDONII*

Disponible sur : <http://www.info-hoodia.com/index.htm> (consulté le 20 août 2011)

[xv] DIETI NATURA : SPECIALISTE DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES DEPUIS 1992

Tous les produits de A à Z : *Hoodia gordonii* [en ligne]

Disponible sur :

[http://www.dieti-natura.com/minceur-coupe-faim-hoodia-gordonii.html?gclid=CM6Qw8Ct2q0CFUIMfAodvxSLnw#xtor=SEC-1001-GOO-S-\[hoodia%20gordonii\]](http://www.dieti-natura.com/minceur-coupe-faim-hoodia-gordonii.html?gclid=CM6Qw8Ct2q0CFUIMfAodvxSLnw#xtor=SEC-1001-GOO-S-[hoodia%20gordonii]) (consulté le 20 décembre 2011)

[xvi] : AMAZON : PRODUITS CONTENANT *HOODIA GORDONII*

Disponible sur :

http://www.amazon.fr/Diet-Extra-au-Hoodia-Gordonii/dp/B000NZ2WGC/ref=sr_1_4?s=hpc&ie=UTF8&qid=1329672414&sr=1-4

(consulté le 20 décembre 2011)

[xvii] WEIGHT WORLD FRANCE

Coupe-faim naturel : *Hoodia gordonii* :Patch minceur au Hoodia BioEnergizer® [en ligne]

Disponible sur :

<http://www.weightworld.fr/bioenergiser-patch-minceur-hoodia.html?gclid=CMP31-Tztq4CFecmtAodmDe7pw> (consulté le 20 décembre 2011)

[xviii] WEIGHT WORLD FRANCE :

Coupe-faim naturel : *Hoodia gordonii* : Hoodia force® spray oral [en ligne]

Disponible sur : <http://www.weightworld.fr/hoodia-force-spray-oral.html> (consulté le 20 décembre 2011)

[xix] PRECIS DE PHYTOTHERAPIE [en ligne], 2^{ème} semestre 2010, édition ALPEN

Disponible sur : <http://www.alpen.mc/interalpen/appli.htm>. (consulté le 9 novembre 2011)

[xx] LABORATOIRE ARKOPHARMA

Compléments alimentaires minceurs **[en ligne]**

Disponible sur :

<http://www.arkopharma.fr/phytotherapie/complement-alimentaire-minceur.php> (consulté le 9 novembre 2011)

[xxi] Laboratoire FORTEPHARMA

La gamme minceur **[en ligne]**

Disponible sur : <http://fr.fortepharma.com/minceur> (consulté le 10 novembre 2011)

[xxii] LABORATOIRE LES 3 CHENES

La gamme 804® **[en ligne]**

Disponible sur : <http://www.3chenes.fr/FR/front/start.php> (consulté le 12 novembre 2011)

[xxiii] AFSSAPS (AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE)

Les anorexigènes : données techniques **[en ligne]**

Disponible sur :

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d31711f7691ac28175d18c3db62eb087.pdf (consulté le 13 novembre 2011)

[xxiv] CITES (CONVENTION INTERNATIONALE SUR LE COMMERCE INTERNATIONAL DE LA FAUNE ET FLORE SAUVAGE MENACEE D'EXTINCTION)

Disponible sur : <http://www.cites.org/fra/index.php> (consulté le 24 novembre 2011)

[xxv] WIPO (WORLD INTERNATIONAL PROPRIETIE ORGANISATION)

Disponible sur : <http://www.wipo.int/portal/index.html.fr> (consulté le 17 décembre 2011)

[xxvi] CONVENTION ON BIOLOGICAL DIVERSITY

Disponible sur : <http://www.cbd.int/> (consulté le 8 décembre 2011)

[xxvii] SYNDICAT DE LA DIETETIQUE ET DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES

Le marché des compléments alimentaires : Chiffre clés 2008 **[en ligne]**

Disponible sur :

<http://www.complementalimentaire.org/public/spec/upload/chiffres%20cles%20sdca%202008.194.pdf> (consulté le 5 décembre 2011)

[xxviii] ANSES (AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE, ALIMENTAIRE, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL)

Que sont les compléments alimentaires ? **[en ligne]**

Disponible sur : <http://www.anses.fr/index.htm> (consulté le 5 décembre 2011)






[xxix] AFSSAPS (AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE)

Falsification de produits de santé et risques liés à l'achat de médicaments sur internet.**[en ligne]**

Disponible sur : [http://www.afssaps.fr/Activites/Falsifications-de-produits-de-sante/Risques-lies-a-l-achat-de-medicaments-sur-Internet/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Activites/Falsifications-de-produits-de-sante/Risques-lies-a-l-achat-de-medicaments-sur-Internet/(offset)/1) (consulté le 15 décembre 2011)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 29 juin 2012

| | |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Anne-Laure WENNERT</p> <p><u>Sujet</u> : <i>Hoodia gordonii</i>, une plante d'Afrique du Sud : de son utilisation traditionnelle vers un éventuel avenir thérapeutique.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme le Pr Dominique LAURAIN MATTAR Directeur : Mme le Pr Dominique LAURAIN MATTAR Co-Directeur : M. François MORTIER Juges : M. le Pr Max HENRY M le Dr Jean-Claude SONNTAG Mme le Dr Marie-Céline GUIRAUD</p> | <p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le</p> <p>Le Président du Jury Les Co- Directeurs de Thèse</p> <p style="text-align: right;"></p> <p>Mme LAURAIN MATTAR Mme LAURAIN MATTAR</p> <p style="text-align: center;"> M. MORTIER</p> |
| <p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 04 JUIN 2012</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Francine PAULUS</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>p.o Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen</p> | <p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 12.6.2012.</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 4017</p> |

N° d'identification :

TITRE

***Hoodia gordonii* (Masson) Sweet ex Decne : une plante d'Afrique du Sud, de son utilisation traditionnelle vers un éventuel avenir thérapeutique**

Thèse soutenue le 29 JUIN 2012

Par Anne-Laure WENNERT

RESUME :

Hoodia gordonii (Masson) Sweet ex Decne, désigné à tort comme un cactus, est une plante de la famille des Apocynacées, retrouvée dans le désert du Kalahari.

Depuis des milliers d'années, les Bochimans utilisent cette plante dont ils extraient la sève afin de leur couper la faim, lors de leur période de chasse. Elle serait également utilisée comme remède contre les problèmes digestifs, les hémorroïdes, la tuberculose, l'hypertension et le diabète.

Le principe actif responsable de cette propriété satiétante est présent en faible quantité dans la plante. Il s'agit d'un hétéroside stéroïdique : le P57AS3.

Les études récentes ont montré que le P57AS3 agit au niveau central, mimant dix mille fois l'action du glucose. Les siècles d'utilisation par les San ont montré l'innocuité de la plante, elle ne semble pas présenter les effets indésirables amphétaminiques des molécules d'action centrale (sibutramine, rimonabant) retirés depuis du marché français. Cependant ces études cliniques sont rares.

A l'heure actuelle, seul le laboratoire britannique Phytopharm effectue des recherches. Ces dernières lui ont d'ailleurs valu un contentieux avec les Bochimans qui a permis de redéfinir les notions de propriétés intellectuelles et de biopiraterie.

Des produits sont retrouvés sur internet contenant de l'*H. gordonii* mais il semblerait que ces derniers ne contiennent pas toujours du P57AS3.

Le P57AS3 devrait trouver une application en tant que nouveau médicament ou complément alimentaire pour contrôler la prise alimentaire et l'obésité, cinquième facteur de risque de mortalité.

Ainsi face à la demande croissante d'un produit « coupe-faim miracle », le P57AS3 présente de nombreux avantages.

MOTS CLES : *Hoodia gordonii*, Apocynacées, P57AS3, obésité, complément alimentaire

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--|--|---|
| Mme LAURAIN MATTAR Dominique Mr MORTIER François | Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Nancy | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 4 |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle