

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 mars 2014

AVIS

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

relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. en contenant.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 6 août 2012 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques relatifs à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. en contenant.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'émergence de la surcharge pondérale réelle ou ressentie et de l'obésité parmi la population générale a fait croître de manière importante la consommation de compléments alimentaires qui allèguent une réduction de la masse grasse et une correction de la composition corporelle. Certains d'entre eux contiennent de la *p*-synéphrine ainsi que d'autres ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. Par ailleurs, compte tenu des recommandations de pratique régulière de l'exercice physique afin de lutter contre la surcharge pondérale, certains sujets en surpoids sont susceptibles d'associer la consommation de ces compléments alimentaires avec la pratique d'un exercice physique.

La *p*-synéphrine est présente dans l'écorce (épicarpe et mésocarpe) d'orange amère (*Citrus aurantium* ssp. *aurantium*) et d'autres espèces de *Citrus*.

Quarante signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant un ingrédient obtenu à partir de fruits de *Citrus* spp. sources de *p*-synéphrine ont été portés à la connaissance de l'Anses depuis la création de son dispositif de nutrivigilance en 2009. Parmi ces signalements, seuls dix-huit sont recevables et suffisamment complets pour être analysés.

Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie le 6 août 2012 sur les risques relatifs à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. en contenant. Cette expertise s'appuie sur une analyse de la littérature et des cas rapportés dans le cadre de la nutrivigilance.

Dans l'analyse menée, l'effet de la synéphrine et des *Citrus* spp. sur la perte de poids n'a pas été évalué.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail pérenne « Nutrivigilance » et à des rapporteurs externes. Les travaux ont été discutés en groupe de travail, d'un point de vue méthodologique et scientifique, lors des réunions du 13 décembre 2012, 8 janvier, 11 février, 8 octobre et 10 décembre 2013. Les conclusions ont été adoptées par le groupe de travail « Nutrivigilance » le 10 décembre 2013. Les conclusions du groupe de travail ont été présentées et discutées au CES « Nutrition humaine » lors des réunions du 21 février, 21 mars et 19 décembre 2013, puis validées le 30 janvier 2014. La composition des groupes d'expertise impliqués est indiquée en annexe 1.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. *Citrus* spp. et synéphrine

3.1.1. Synéphrine

L'usage actuel du fruit de *Citrus aurantium* var. *aurantium* L. ou orange amère (Orange Neroli/bitter/sour/Seville/bigarade ; syn. *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engl.) en tant que source d'ingrédients de compléments alimentaires est lié à la présence de synéphrine. Ce proto-alcaloïde est présent dans plusieurs espèces du genre *Citrus* en association à d'autres dérivés de la tyrosine, notamment la tyramine, la *N*-méthyltyramine et l'octopamine (Wheaton et Stewart 1969). Il entre dans la classe plus générale des sympathomimétiques qui comprennent aussi l'octopamine, la hordénine et la phényléphrine (*m*-synéphrine).

Il existe trois isomères de synéphrine selon la position du groupement hydroxyle sur le cycle benzène, en position *ortho* (*o*-synéphrine), *meta* (*m*-synéphrine) ou *para* (*p*-synéphrine) (Figure 1). La molécule isolée des espèces de *Citrus* est la *p*-synéphrine (également dénommée oxedrine).

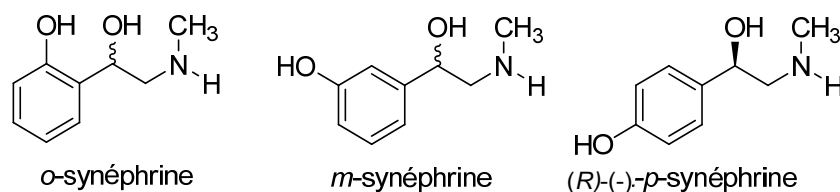


Figure 1 : Structures des synéphrines

La *m*-synéphrine (également dénommée phényléphrine ou néosynéphrine) n'a jamais été détectée au sein du genre *Citrus*. Sa présence a néanmoins été mise en évidence dans des compléments alimentaires contenant des extraits de *C. aurantium* (Allison *et al.* 2005). Il pourrait s'agir d'un ajout frauduleux.

Il n'existe pas d'*o*-synéphrine d'origine naturelle.

Lorsque l'information est disponible dans les articles de la littérature analysés dans le cadre de cette expertise, l'isomère est précisé. Le terme « synéphrine » est utilisé lorsque l'article ne précise pas la nature de l'isomère. Par défaut, lorsqu'une publication ne précise pas l'isomère mais utilise un extrait de *Citrus*, le CES considère qu'il s'agit de *p*-synéphrine.

Il existe deux énantiomères de la *p*-synéphrine. La *p*-synéphrine naturelle isolée des fruits de *Citrus* est la (*R*)-(-)-*p*-synéphrine. Une épimérisation de la *p*-synéphrine naturelle peut s'observer lors de procédés d'extraction associant une température élevée (80°C) à des conditions de pH basique ou acide (Pellati et Benvenuti 2007; Pellati *et al.* 2010). Les deux formes ont également été identifiées dans les urines après

ingestion de produits contenant de la *p*-synéphrine (Kusu *et al.* 1996). La *p*-synéphrine de synthèse est un mélange racémique. Les deux énantiomères de la *p*-synéphrine ne présentent pas la même affinité pour les récepteurs adrénergiques (Jordan *et al.* 1987).

3.1.2. Espèces de *Citrus* sources de *p*-synéphrine

La *p*-synéphrine a été quantifiée dans un nombre élevé d'espèces et d'hybrides du genre *Citrus* (Rutaceae) : *Citrus aurantium* var. *aurantium* L. (orange amère) ; *C. sinensis* L. Osbeck (orange douce) ; *C. deliciosa* Ten. (tangerine) ; *C. limon* L. Burm. f. (citron) ; *C. reticulata* Blanco (mandarine) ; *C. reshni* hort. ex Tanaka (mandarine Cléopâtre) ; *C. unshiu* (mandarine Satsuma) ; *C. hassaku* hort. ex Tanaka ; *Poncirus trifoliata* (citronnier épineux) ; *Fortunella* spp. ; *Trovia* x *C. unshiu* Marc. x *C. reticulata* Blanco ; *C. unshiu* Marc. x *C. clementina* Hort. (ex Tanaka) x Xizixiang ; *C. sinensis* L. x *C. unshiu* Marc. ; *C. unshiu* Marc. x *C. clementina* Hort. ex Tanaka ; (*Trovia* x (*C. unshiu* Marc. x *C. unshiu* Marc.) x Pécs orange) (Arbo *et al.* 2008; Avula *et al.* 2005; He *et al.* 2011; Kusu *et al.* 1992; Pellati et Benvenuti 2007; Pellati *et al.* 2004; Pellati *et al.* 2005; Pellati *et al.* 2002; Wheaton et Stewart 1969; Wheaton et Stewart 1970).

Elle est également présente chez certaines Amaryllidaceae (Wheaton et Stewart 1970).

En revanche, certains *Citrus* tels que les pamplemousses (*C. paradisi*), les cédrats (*C. medica*) et les pomelos (*C. maxima*) ne produisent pas de *p*-synéphrine (Avula *et al.* 2005; Bartley *et al.* 2010).

La partie du fruit utilisée est communément désignée par le terme « écorce ». D'un point de vue botanique cette partie du fruit peut être assimilée à l'épicarpe et au moins une partie du mésocarpe, le terme de péricarpe désignant le fruit entier à l'exclusion des graines.

3.1.2.1. Teneurs en *p*-synéphrine dans les *Citrus* spp.

- *Teneurs dans les fruits frais et les feuilles*

Selon les espèces, les régions d'origine et la maturité des fruits, les teneurs en *p*-synéphrine rapportées dans la littérature varient fortement (annexe 2).

Dans les fruits frais entiers les teneurs mesurées varient de 0,019 à 1,97 mg/g (Arbo *et al.* 2008; Wheaton et Stewart 1969; Wheaton et Stewart 1970). Une étude récente rapporte des teneurs en *p*-synéphrine variant de 0,01 à 1,02 mg/g dans les écorces et de 0,007 à 0,054 mg/g dans la pulpe de différents hybrides du genre *Citrus* (He *et al.* 2011). Enfin, Wheaton et Stewart ont montré que la teneur en *p*-synéphrine dans les feuilles de différents *Citrus* peut atteindre 2,2 mg/g (Wheaton et Stewart 1969; Wheaton et Stewart 1970).

- *Teneurs dans les fruits séchés*

Plusieurs études ont rapporté les teneurs en *p*-synéphrine de fruits séchés de diverses espèces de *Citrus* (annexe 3). Les concentrations varient de 0,11 à 6,9 mg/g selon les espèces. Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans les fruits immatures (Avula *et al.* 2005; Kusu *et al.* 1992; Pellati et Benvenuti 2007; Pellati *et al.* 2004; Pellati *et al.* 2005; Pellati *et al.* 2002; Vieira *et al.* 2007).

- *Teneurs dans les jus de fruits et les confitures de *Citrus* spp.*

L'apport en synéphrine par les jus de certains fruits de *Citrus* spp. n'est pas négligeable (annexe 4). En effet, des études ont rapporté des teneurs en *p*-synéphrine pouvant atteindre 160 mg/L dans le jus de la mandarine Satsuma (*C. unshiu* Markovich) (Dragull *et al.* 2008) et 280 mg/L pour la mandarine Cléopâtre (*C. reshni* hort. ex Tanaka) (Wheaton et Stewart 1965). D'autres amines apparentées peuvent être détectées en concentration variable mais minoritaire, notamment la tyramine et l'octopamine dans les jus d'orange, de citron et de mandarine (Mattoli *et al.* 2005; Uckoo *et al.* 2011; Vieira *et al.* 2007; Wheaton et Stewart 1965). Les concentrations dans les confitures varient de 0,9 à 121 mg/kg (Avula *et al.* 2007; Kusu *et al.* 1996).

- *Teneurs dans les extraits secs*

Des études précisent les teneurs en *p*-synéphrine et autres proto-alcaloïdes contenus dans certains extraits de *Citrus aurantium* L. (Annexe 5). Les teneurs de *p*-synéphrine varient de 25 à 65 mg/g et la présence de tyramine et d'octopamine est précisée dans certains échantillons (Pellati et Benvenuti 2007; Pellati *et al.* 2004; Pellati *et al.* 2002).

3.1.2.2. Autres composés contenus dans les Citrus

- *Coumarines*

Chuang *et al.* (2007) rapportent la présence de plusieurs coumarines dans les fruits séchés de *C. aurantium* : umbelliférone (0,28-0,56 mg/g) et impérorine (0,12-0,88 mg/g). La présence de 6',7'-dihydroxybergamotone inhibitrice du cytochrome P450 3A4 est également rapportée (Edwards *et al.* 1999).

- *Flavonoïdes*

La naringine et la néohespéridine sont les deux flavonoïdes les plus abondants isolés de *C. aurantium*. Leurs teneurs varient de 17,3 à 43,6 mg/g de fruit séché pour la naringine et de 15,6 à 52 mg/g pour la néohespéridine (Avula *et al.* 2005; Chuang *et al.* 2007). Le fruit de *Citrus aurantium* L. contient également des flavones polyméthoxylés (Avula *et al.* 2005).

- *Composés volatils présents dans les écorces de Citrus spp.*

La fraction volatile de l'huile essentielle obtenue par pression à froid des écorces de *Citrus spp.* contient majoritairement du limonène (93,5 à 93,6% des huiles essentielles commerciales). Les composés peu volatils détectés dans l'huile essentielle sont des coumarines (méranzine, isoméranzine, bergaptène), des psoralènes (8-géranyloxypsoralène) et des flavones polyméthoxylés (Dugo et Mondello 2010). La *p*-synéphrine n'a pas été détectée dans l'huile essentielle, ni par CPG (chromatographie en phase gazeuse) ni par d'autres techniques (Dugo *et al.* 1996).

3.1.3. Teneurs en *p*-synéphrine dans les compléments alimentaires

La teneur en *p*-synéphrine des compléments alimentaires est très variable et souvent non documentée. Ainsi, les compléments alimentaires impliqués dans les cas de nutrivigilance détaillés dans le paragraphe 3.5.1.1 apportent entre 1 et 72 mg de *p*-synéphrine par jour aux doses préconisées par le fabricant. Les études cliniques réalisées avec des compléments alimentaires conduisent à des doses journalières en *p*-synéphrine ne dépassant généralement pas 100 mg/j (annexe 7).

Des études précisent la teneur en *p*-synéphrine et autres proto-alcaloïdes de certains compléments alimentaires disponibles sur le marché (annexe 6). Les teneurs en *p*-synéphrine varient de 0,49 à 27,41 mg/g. La présence de tyramine et d'octopamine a été montrée dans certains échantillons. Néanmoins, ces articles ne précisent pas la dose journalière préconisée par le fabricant pour les compléments alimentaires étudiés, ce qui ne permet pas d'en déduire une dose quotidienne de *p*-synéphrine (Avula *et al.* 2005; Pellati et Benvenuti 2007; Pellati *et al.* 2004; Pellati *et al.* 2005; Pellati *et al.* 2002).

3.1.4. Présence de synéphrine dans les médicaments

Actuellement, seule la *m*-synéphrine est présente dans quelques médicaments en France, notamment des collyres à visée mydriatique ou des médicaments-conseils décongestionnants nasaux (Vidal 2012).

Il existe en Allemagne et en Suisse une formulation (solution orale) à base de tartrate de *p*-synéphrine (Sympalept[®]) disponible sur prescription médicale comme tonique cardiovasculaire avec une posologie chez l'adulte de 100 à 150 mg trois fois par jour, chez l'enfant de 15-25 mg trois fois par jour (enfant de 3 mois), 50-75 mg trois fois par jour (enfant de 1 à 4 ans) et 75-100 mg trois fois par jour (enfant de 4 à 10 ans).

3.2. Pharmacologie et interactions pharmacologiques

3.2.1. *p*-synéphrine

La *p*-synéphrine, l'octopamine et la tyramine sont considérées comme des amines endogènes traces car leurs concentrations sont très basses chez l'animal. La production physiologique de *p*-synéphrine chez l'animal, à partir de la tyramine, suit la même voie biosynthétique que chez les *Citrus spp.* (Rossato *et al.* 2011b).

La *p*-synéphrine est un agoniste des récepteurs adrénergiques. Ces derniers sont représentés par plusieurs types et sous-types :

- les récepteurs α_1 contrôlant la contraction des muscles lisses des artères ;

- les récepteurs α_2 contrôlant au niveau central la pression artérielle et au niveau périphérique le métabolisme énergétique dont la lipolyse ;
- les récepteurs β_1 à tropisme cardiaque et β_2 à tropisme vasculaire et bronchique ;
- les récepteurs β_3 contrôlant le métabolisme énergétique, incluant entre autres la lipolyse et la thermogénèse.

Hibino *et al.* (2009) ont évalué la contraction de l'aorte isolée de rat par la *p*-synéphrine à des concentrations de 10^7 et 3.10^{-5} μ M. Ils ont conclu que cet effet était notamment lié à une liaison aux récepteurs adrénergiques α_1 . Néanmoins, la *p*-synéphrine présente une affinité généralement beaucoup plus faible (10 à 10^4 fois inférieure) que la noradrénaline pour l'ensemble des récepteurs adrénergiques (Ma *et al.* 2010). Par conséquent, un effet vasoconstricteur significatif lié à une stimulation directe de ces récepteurs est peu probable.

Par ailleurs, une étude de 2011 a mis en évidence une différence d'activité entre l'isomère *para* et *meta*, objectivée par une diminution du glutathion intracellulaire, sous forme réduite et totale, induite par une exposition de cardiomyocytes de rat à une concentration de 1 mM de *m*-synéphrine pendant 3h, tandis qu'une exposition à la même concentration de *p*-synéphrine ne provoquait aucune modification du stock de glutathion (Rossato *et al.* 2011a) citée par Rossato *et al.* (2011b) .

3.2.2. Autres constituants des écorces de *Citrus* spp.

La naringénine (résultant de l'hydrolyse intestinale de la naringine, hétéroside de flavanone majoritaire de l'écorce de fruit de *Citrus aurantium* L.) est un inhibiteur du canal hERG (human *Ether-à-go-go* Related Gene) présent au niveau cardiaque. Cet effet a été mis en relation avec l'allongement de l'intervalle QT observé lors de l'administration de jus de pamplemousse chez le sujet sain (Scholz *et al.* 2005).

3.2.3. Interaction avec la caféine

La *p*-synéphrine pourrait modifier l'effet inhibiteur qu'exerce la caféine sur la sensibilité du baroréflexe (Mosqueda-Garcia *et al.* 1990). Dans une étude à faible effectif (n=10) une comparaison a été réalisée entre un extrait de *C. aurantium* contenant 46,9 mg de *p*-synéphrine et un mélange contenant, entre autres, 5,5 mg de *p*-synéphrine et 239,2 mg de caféine. Une élévation de la pression artérielle (systolique et diastolique) a été observée avec le mélange mais pas avec l'extrait, alors qu'il contenait des doses de *p*-synéphrine huit fois plus élevées. Cet effet peut s'expliquer par la présence de caféine et d'autres composants dans le mélange (tyramine, théobromine, 2-diméthylaminoéthanol, *L*-tyrosine, plantes sources de caféine : maté, thé vert...) (Haller *et al.* 2005). Enfin, Hansen *et al.* (2012) ont montré, lors d'une étude de 28 jours chez le rat, que les effets cardiovasculaires faibles de la *p*-synéphrine seule sont exacerbés lors d'administration concomitante de caféine.

3.3. Pharmacocinétique et interactions pharmacocinétiques

3.3.1. Pharmacocinétique

La *p*-synéphrine est faiblement absorbée au niveau digestif. Haller *et al.* (2005) rapportent que l'administration par voie orale d'un complément alimentaire contenant exclusivement un extrait de *C. aurantium* et correspondant à 46,9 mg de *p*-synéphrine conduit à une concentration plasmatique maximale de 2,85 ng/mL atteinte en 90-120 minutes avec une demi-vie de 2,5 à 3 heures. Dans une seconde étude, cette équipe précise que l'ingestion d'une dose de 21 mg de *p*-synéphrine chez des adultes, se livrant à un exercice physique modéré, conduit à des taux plasmatiques inférieurs à 2 ng/mL (Haller *et al.* 2008).

Suzuki *et al.* (1979) ont montré que la *p*-synéphrine et la *p*-octopamine sont des substrats des monoamine oxydases (MAO) de types A et B. Elles sont métabolisées chez l'Homme, comme chez le rat, en acide *p*-hydroxymandélique puis en *p*-hydroxyphényl glycol sous formes libre, glucurono- ou sulfo-conjuguée, qui sont détectables dans les urines (Crowley *et al.* 1982; Ibrahim *et al.* 1983).

Aucune information n'est disponible sur le degré de passage dans le lait maternel.

3.3.2. Interaction avec les médicaments

Des interactions peuvent être observées entre des extraits de *Citrus* spp. et des médicaments appartenant à des classes pharmacologiques variées (bêtabloquants, antidépresseurs, inhibiteurs des canaux calciques, antiarythmiques, œstradiol, antagonistes de l'angiotensine II, ciclosporine ...) qui peuvent avoir leur concentration plasmatique augmentée de manière significative avec un risque de surdosage (Di Marco *et al.* 2002; Hou *et al.* 2000; Malhotra *et al.* 2001; Penzak *et al.* 2002). Cet effet peut être lié à la propriété des extraits de *Citrus* spp. d'inhiber le couple CYP450 3A4/P-gP, induisant un risque d'interactions entre les extraits de *Citrus* spp. et les médicaments métabolisés ou transportés par ces protéines. Certains flavonoïdes (naringine et naringénine) et furanocoumarines (bergamotone) sont en effet décrits comme étant susceptibles d'exercer ces propriétés inhibitrices (Edwards *et al.* 1999; Gurley *et al.* 2004; Saito *et al.* 2005). En revanche, la synéphrine n'a pas d'action sur la P-glycoprotéine (P-gP) ni sur la *Multidrug Resistance Protein 1* (MRP1) (Nabekura *et al.* 2008).

La métabolisation de la synéphrine par les monoamine oxydases (MAO) conduit à un risque de crise hypertensive en cas d'association avec un IMAO (inhibiteur de MAO). Un cas décrivant l'interaction entre un complément alimentaire contenant de la *p*-synéphrine et un IMAO (phenelzine) a d'ailleurs été décrit par Simmons et Schneir (2010). De plus, cette métabolisation par les MAO induit la diminution du catabolisme d'autres monoamines et donc une augmentation de leur taux circulant.

A l'inverse, mais de façon moins fréquente, des extraits de *Citrus* spp. diminuent dans certains cas les concentrations plasmatiques de médicaments comme certains antifongiques (itraconazole) ou antihistaminiques (fexofénadine), réduisant ainsi leur efficacité. Cet effet peut durer jusqu'à 24h (Bressler 2006; Lim *et al.* 2003).

3.4. Toxicologie

3.4.1. Toxicité aiguë

Lagarto Parra *et al.* (2001) ont calculé une DL₅₀ de 477 mg/kg pour un extrait de *C. aurantium* par voie orale chez la souris, mais le type d'extrait utilisé n'est pas précisé, ni sa teneur en *p*-synéphrine. Une étude menée chez la souris mâle CF1 a montré qu'une administration orale d'extrait de *C. aurantium* (contenant 2,5% de *p*-synéphrine) a entraîné une diminution de l'activité locomotrice chez les animaux traités par l'extrait à partir d'une dose de 1000 mg/kg (exprimée en mg d'extrait) et chez les animaux traités par la *p*-synéphrine à partir d'une dose de 300 mg/kg (exprimée en mg de *p*-synéphrine). Les animaux traités par la *p*-synéphrine ont également développé d'autres effets tels qu'une détresse respiratoire et une hypersalivation à partir d'une dose de 150 mg/kg ainsi qu'une piloérection et une exophtalmie à partir d'une dose de 300 mg/kg. Ces effets, réversibles, sont apparus 15 minutes après l'administration et ont persisté pendant 2 à 4 heures (Arbo *et al.* 2008).

3.4.2. Toxicité chronique

Les études de toxicité animale sont de durée plutôt courte, de 28 jours chez la souris (Arbo *et al.* 2009b), et variant entre 15 jours (Calapai *et al.* 1999) et 28 jours (Hansen *et al.* 2012) chez le rat. Ces études comportent beaucoup d'insuffisances méthodologiques (par exemple, un seul sexe, nombre insuffisant d'animaux, absence ou insuffisance d'examens histologiques, nature de l'isomère pas toujours précisée). Les substances administrées sont très disparates, allant de la *p*-synéphrine seule (Arbo *et al.* 2009b) à des extraits de *C. aurantium* (Calapai *et al.* 1999; Hansen *et al.* 2012). Dans la majorité des cas, la quantité de *p*-synéphrine réellement administrée n'est pas connue avec précision. Ces études ne sont pas à visée systémique mais seulement orientées sur l'examen de certains paramètres cardio-vasculaires, or l'espèce principale retenue (le rat) est beaucoup moins représentative que le chien pour l'étude de ce type d'effets.

Calapai *et al.* (1999) ont administré des extraits hydroalcooliques de fruits de *C. aurantium*, contenant jusqu'à 6% de synéphrine, à des rats Sprague-Dawley mâles pendant 15 jours à des doses de 2,5 ; 5 ; 10 et 20 mg/kg/j. Aucun effet sur la pression sanguine n'a été constaté par rapport au groupe témoin. En revanche, des arythmies ventriculaires et un allongement de l'espace QRS ont été rapportés à partir de cinq jours de traitement à la dose de 20 mg/kg/j (exprimée en mg d'extrait à 6%, soit 1,2 mg/kg/j de synéphrine).

Dans une autre étude, des rats Sprague-Dawley femelles, ont reçu pendant 28 jours des extraits de *C. aurantium* titrés à 7,25% et 95% administrés chacun à des dilutions permettant une exposition à des doses de *p*-synéphrine de 10 ou 50 mg/kg/j. Une augmentation de la pression systolique a été observée à des doses de *p*-synéphrine de 50 mg/kg/j, quel que soit l'extrait et à une augmentation de la pression

diastolique à la dose de *p*-synéphrine de 50 mg/kg/j obtenue à partir de l'extrait à 6%. Une augmentation de la fréquence cardiaque a également été observée à la dose de *p*-synéphrine de 10 mg/kg/j, quel que soit l'extrait mais celle-ci n'a pas été confirmée à 50 mg/kg/j pour l'extrait à 90%. Par ailleurs, aucun extrait n'a modifié la longueur de l'intervalle QT (Hansen *et al.* 2012).

Enfin, une étude de toxicité sur 28 jours menée chez la souris (CF1) ne relève aucune modification significative sur les paramètres biochimiques et hématologiques, à l'exception d'une diminution de l'hématocrite chez les souris ayant reçu des doses d'extraits de *C. aurantium* (contenant 7,5% de *p*-synéphrine) de 400 mg/kg/j (soit une dose de *p*-synéphrine de 30 mg/kg/j) et une diminution des protéines totales chez les souris ayant reçu une dose de *p*-synéphrine de 30 mg/kg/j. Ces effets ne sont cependant pas dose-dépendants puisque les groupes traités à plus fortes doses (jusqu'à 4000 mg/kg/j d'extrait [soit 300 mg de *p*-synéphrine/kg/j] et jusqu'à 300 mg/kg/j de *p*-synéphrine) n'ont pas présenté de diminutions statistiquement significatives. Les paramètres cardio-vasculaires n'ont toutefois pas été explorés dans ces études (Arbo *et al.* 2009b; Iijima *et al.* 1995).

Au vu de ces différents résultats, il est difficile de définir une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) systémique ou cardio-vasculaire pour la *p*-synéphrine. Par ailleurs, certaines études montrent très clairement le rôle potentialisateur de la caféine (Haller *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2012). L'octopamine, quant à elle, n'a pas fait l'objet d'études de toxicité.

3.4.3. Génotoxicité

Les données disponibles sont très parcellaires et insuffisantes.

Un test du lymphome de souris a été pratiqué sur des cellules L5178Y. La *p*-synéphrine racémique est négative dans ce test jusqu'à la concentration de 2 mg/ml sans activation métabolique suggérant une absence de potentiel mutagène dans les conditions opératoires de l'étude. Cette étude ne permet toutefois pas de conclure à l'absence de potentiel mutagène de la synéphrine dans la mesure où celle-ci n'a pas été testée en présence d'une activation métabolique. De plus, quelques biais (liés à l'espacement des doses et l'absence de réplication de toutes les doses, notamment) invitent à considérer cette absence de résultat avec prudence (McGregor *et al.* 1988).

Aucune étude de génotoxicité *in vivo* n'est disponible.

Au vu de ces éléments, il n'est pas possible de conclure à l'absence de génotoxicité de la synéphrine.

3.4.4. Toxicité de la reproduction

Une étude de toxicité du développement récente réalisée selon les BPL a été menée chez le rat Sprague-Dawley en exposant neuf groupes de 25 à 26 femelles gravides entre le 3^e et le 20^e jour de gestation à des doses de *p*-synéphrine de 10, 25, 50 ou 100 mg/kg/j, issues de deux extraits contenant respectivement 6% et 90% de synéphrine (Hansen *et al.* 2011). Dans le groupe traité par l'extrait à 90% à la dose de 100 mg de synéphrine/kg/jour, il existait une diminution du nombre de fœtus vivants par portée mais non retrouvée avec un traitement par la même dose de synéphrine avec l'extrait à 6%. A l'inverse, dans le groupe traité avec l'extrait à 6% avec 100 mg/kg/jour, mais non dans le groupe traité par la même dose avec l'extrait à 90%, deux malformations (une exencéphalie et une masse non spécifiée dans la cage thoracique) sont rapportées mais considérées comme non liées au traitement par les auteurs. Enfin, des variations squelettiques affectant les côtes sont signalées dans tous les groupes traités mais également à la même fréquence dans le groupe témoin. Les auteurs concluent à l'absence de tératogénèse des extraits testés.

Un test utéro-trophique a été mené chez des rats Wistar femelles immatures (âgées de 21 jours) exposées par gavage pendant trois jours à de la *p*-synéphrine pure à 99% (50 mg/kg/j) ou à un extrait méthanolique de *C. aurantium* contenant 3% de *p*-synéphrine (25 et 50 mg/kg/j, exprimés en mg de *p*-synéphrine). Aucune différence significative des masses relatives de l'utérus n'a été observée avec le groupe témoin, ne mettant ainsi pas en évidence d'effet œstrogénique ou d'effet antiœstrogénique de la *p*-synéphrine (Arbo *et al.* 2009a).

3.5. Données cliniques

Parmi les références analysées, il convient de distinguer les cas d'effets indésirables (cas de nutrivigilance et cas issus de la littérature) et les études cliniques.

3.5.1. Cas d'effets indésirables

3.5.1.1. Cas de nutrivigilance

Depuis la création de son dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 31 décembre 2013, l'Anses a enregistré 40 signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant un ingrédient obtenu à partir de *Citrus* spp. sources de *p*-synéphrine. Huit ont été reçus en 2010, six en 2011, dix-sept en 2012 et neuf en 2013. Vingt-deux de ces signalements ont été considérés comme non recevables en raison d'informations manquantes (concernant notamment les dates de début et fin de prise du complément alimentaire) ou d'absence d'effet indésirable par exemple.

Afin de permettre d'identifier le rôle de la *p*-synéphrine dans les signalements reçus, l'Anses a analysé l'imputabilité des dix-huit cas déclarés recevables en appliquant la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 relatif à l'élaboration d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. Les imputabilités détaillées ci-après concernent les compléments alimentaires contenant un ingrédient obtenu à partir de *Citrus* spp. sources de *p*-synéphrine, elles ne concernent pas les fruits de *Citrus* spp. ou la *p*-synéphrine eux-mêmes. D'autre part, certaines déclarations peuvent impliquer plusieurs compléments alimentaires avec des imputabilités différentes (non détaillées ici).

Parmi les 18 cas examinés et pour les produits contenant un *Citrus* spp. source de *p*-synéphrine :

- un cas a été jugé d'imputabilité très vraisemblable (I4) ;
- cinq cas ont été jugés d'imputabilité vraisemblable (I3) ;
- sept cas ont été jugés d'imputabilité possible (I2) ;
- quatre cas ont été jugés d'imputabilité douteuse (I1) ;
- un cas a été jugé d'imputabilité exclue (I0).

Les cas, le type d'effet et les imputabilités établies sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Analyse de l'imputabilité d'effets indésirables déclarés à l'Anses impliquant des compléments alimentaires contenant un ingrédient obtenu à partir de *Citrus* spp. sources de *p*-synéphrine

Référence ¹	Type d'effet	Effet grave ²	Présence de caféine	Remarques	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2012-012	Hyperphosphorémie	Non	Oui		C3 : délai compatible et évolution suggestive S3 : absence d'autre étiologie	très vraisemblable
2011-091	Hépatite cytolytique et péricardite	Oui	Oui	Présence de thé vert	C4 : délai compatible, évolution suggestive et réintroduction positive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-005	Cytolyse hépatique	Oui	Oui	Présence de thé vert	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2012-231	Syndrome anxieux aigu	Non	Oui		C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2013-133	Troubles digestifs, agitation, insomnie, palpitations	Non	Oui	Présence de thé vert	C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable
2013-184	Hématomes	Non	Non		C3 : délai compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	vraisemblable

¹ Ces numéros correspondent aux références des signalements d'effets indésirables enregistrés dans la base de données de nutrivigilance.

² Selon la définition d'un effet indésirable grave donnée par l'article R1323-3 du Code de la Santé Publique.

Référence ¹	Type d'effet	Effet grave ²	Présence de caféine	Remarques	Scores chronologique (C) et sémiologique (S)	Imputabilité
2010-026	Hépatite aiguë	Non	Oui	Présence de thé vert	C2 : délai peu compatible et évolution suggestive S1 : autre étiologie possible	possible
2010-027	Infarctus du myocarde	Oui	Oui		C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2011-037	Infarctus du myocarde	Oui	Oui		C2 : Délai d'apparition peu précis et évolution suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2011-083	Bradycardie, convulsion et bloc auriculo-ventriculaire	Oui	Oui		C2 : délai compatible et évolution non concluante S1 : autre étiologie possible	possible
2012-059	Tachycardie, nausées, pâleur des téguments et des conjonctives	Non	Oui		C2 : délai compatible et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2012-124	Purpura vasculaire	Oui	Oui		C2 : délai compatible, et évolution non interprétable S2 : autre étiologie hypothétique	possible
2013-174	Hématomes	Non	Non		C2 : délai compatible, et évolution non interprétable S1 : autre étiologie possible	possible
2010-016	Hépatite cytolytique	Non	Oui	Présence de thé vert	C1 : délai compatible et évolution non suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	douteuse
2010-029	Ictère	Non	Oui		C2 : délai compatible et évolution non interprétable S0 : autre étiologie démontrée / très probable	douteuse
2011-047	Insuffisance rénale aiguë	Oui	Oui		C2 : délai compatible et évolution non concluante S0 : Autre étiologie démontrée / très probable (Sarcoïdose)	douteuse
2012-156	Démangeaison, douleurs abdominales et courbatures	Oui	Non		C1 : Délai compatible et évolution non suggestive S2 : autre étiologie hypothétique	douteuse
2010-025	Hépatite	Non	Oui		C0 : délai incompatible	Exclue

Le cas d'imputabilité très vraisemblable (2012-012) concerne une femme de 61 ans, sans antécédents particuliers, ayant consommé deux compléments alimentaires à visée amincissante (dont un « brûleur de graisse » contenant un extrait de *Citrus aurantium* L.) depuis au moins quatre mois, lorsqu'à l'occasion d'un bilan systématique en août 2011, les analyses sanguines révèlent une hyperphosphorémie à 1,78 mmol/L, associée à une hypovitaminose D (8 ng/mL) dans un contexte asymptomatique. Le reste du bilan montre des fonctions rénale, thyroïdienne et parathyroïdienne normales. Un nouveau bilan réalisé en octobre 2011 confirme l'hyperphosphorémie (1,81 mmol/L). Adressée en consultation néphrologique le 20 décembre 2011, elle cesse aussitôt la prise des deux compléments alimentaires. Le bilan sanguin suivant, réalisé le 4 janvier 2012, indique une normalisation de la phosphorémie (1,39 mmol/L).

Au vu de ces données, le délai d'apparition est jugé compatible et l'évolution suggestive à l'arrêt du traitement. En l'absence de réintroduction, le score chronologique est évalué à C3.

Les causes classiques d'hyperphosphorémie, à savoir une insuffisance rénale ou une lyse cellulaire massive (telle qu'une rhabdomyolyse) ayant été écartées, une étiologie toxique est privilégiée. Le score sémiologique est donc évalué à S3.

La combinaison de ces deux scores (C3 et S3) correspond à un score d'imputabilité intrinsèque I4, qualifié de « très vraisemblable ».

Il convient toutefois de noter que la consommation des deux produits ayant été débutée et interrompue simultanément, ce score correspond à leur association et non spécifiquement à l'un ou l'autre.

Sur le plan bibliographique, la littérature ne rapporte aucun cas similaire et ni les études cliniques ni les études toxicologiques, comme vu précédemment, n'ont exploré la phosphorémie. L'absence de données bibliographiques ne permet ainsi ni de confirmer, ni d'infirmer le rôle de la *p*-synéphrine sur le métabolisme du phosphore.

Si la majorité des cas concerne des personnes consommant ces produits dans un objectif d'amincissement, deux d'entre eux ont pris ces compléments alimentaires dans un contexte sportif (cas 2011-037 et 2012-059).

D'une manière générale, l'exploitation des cas de nutrivigilance rapportés à l'Anses et l'évaluation de l'imputabilité de l'effet indésirable lié au *Citrus* spp. et à la *p*-synéphrine sont rendues difficiles en raison :

- de la présence dans tous les produits incriminés de nombreux autres ingrédients, notamment de caféine (parfois à des doses très élevées), ou de thé vert dans les cas d'atteinte hépatique ;
- de la prise concomitante d'autres produits (compléments alimentaires, médicaments, produits stupéfiants...);
- du manque d'informations dans le cas de certaines déclarations (concernant notamment les étiologies recherchées, les antécédents du patient, la posologie utilisée).

3.5.1.2. Cas issus de la littérature

Des cas isolés d'effets indésirables sévères, principalement de nature cardiovasculaire, sont rapportés dans la littérature. Ceux-ci sont résumés dans l'annexe 8. Pour ces cas, l'attribution des effets indésirables rapportés à *Citrus aurantium* L. est rarement possible de façon univoque compte tenu de l'existence d'autres étiologies, voire de co-morbidités, mais surtout du fait d'associations complexes.

Sur l'ensemble des 147 événements indésirables enregistrés par la FDA jusqu'en juin 2004 concernant le *Citrus aurantium* L. et ses extraits, un seul impliquait un produit contenant un ingrédient issu de *C. aurantium* L. non associé à de l'éphédrine ou à de la caféine. Ce cas concerne une femme de 74 ans ayant présenté un malaise et un œdème des extrémités inférieures alors qu'elle prenait trois produits à base de plantes chinoises en plus de ses multiples traitements médicamenteux chroniques (McGuffin 2006).

Une étude menée par la FDA s'est intéressée à la consommation de compléments alimentaires contenant du *Citrus aurantium* en Californie. Sur 70 personnes consommant de tels compléments alimentaires, cinq ont déclaré avoir ressenti des effets indésirables ; dans trois cas, ces effets ont été jugés sans gravité, les deux autres cas ont été qualifiés respectivement de modéré et sévère. Il n'est pas tenu compte dans cette étude de la teneur en synéphrine et la nature des effets indésirables n'est pas rapportée (Klontz *et al.* 2006).

Santé Canada a collecté, de 1998 à 2004, 16 déclarations d'effets indésirables soupçonnés d'être associés à la présence de *Citrus aurantium* ou de synéphrine. Tous ces cas ont été considérés comme graves (dont deux décès). Dans sept cas, le produit soupçonné contenait de la caféine et dans huit cas, de la caféine et de l'éphédrine (les deux décès impliquant des produits présentant cette combinaison) (Santé Canada 2004). De 2004 à 2006, Santé Canada a reçu 21 autres déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la présence de *Citrus aurantium* ou de synéphrine dont 15 cas portant sur des effets cardiovasculaires. Parmi ces 15 cas, 10 ont été considérés comme graves, dont un infarctus du myocarde (Santé Canada 2007).

3.5.2. Etudes cliniques

Les études cliniques disponibles indiquent des résultats contradictoires sur la fonction cardiovasculaire. Les études par voie orale sont détaillées dans l'annexe 7.

3.5.2.1. Administration unique par voie orale

La prise unique de 450 mg d'un extrait standardisé à 6% de *p*-synéphrine (soit 27 mg) chez 18 volontaires sains n'a pas montré d'effet sur la pression sanguine systolique ou diastolique ni sur la longueur de l'intervalle QT (Min *et al.* 2005).

Dans une étude chez le sujet sain adulte (n=10 par groupe), Stohs *et al.* (2011) ont évalué les effets liés à la prise orale unique de 50 mg de *p*-synéphrine seule ou associée à deux flavonoïdes, l'héspéridine et la naringine. Aucune variation significative de la pression sanguine ou de la fréquence cardiaque n'a été observée jusqu'à 75 minutes après ingestion.

Une étude sur le sujet sain adulte (n=15) utilisant un complément alimentaire (54 mg de *p*-synéphrine) montre une élévation de la pression sanguine systolique entre 1 et 5 h après ingestion et une augmentation de la pression diastolique entre 4 et 5 h après l'ingestion par comparaison au groupe témoin ayant reçu un placebo. La différence maximale pour la pression systolique est de $7,3 \pm 4,6$ mmHg, observée 3 h après l'ingestion, tandis que la différence maximale pour la pression diastolique est de $2,6 \pm 3,8$ mmHg, observée 5 h après l'ingestion. La fréquence cardiaque est accélérée 2 à 5 h après l'ingestion avec un écart maximal par rapport au groupe témoin de $4,2 \pm 4,5$ battements par minute (bpm), observé 4 h après l'ingestion (Bui *et al.* 2006).

Une autre étude (n=10) a comparé les effets cardio-vasculaires de deux compléments alimentaires, l'un contenant un extrait de *C. aurantium* correspondant à 46,9 mg de *p*-synéphrine (groupe « extrait ») et l'autre contenant, entre autres, 5,5 mg de *p*-synéphrine et 239,2 mg de caféine (groupe « mélange »). La fréquence cardiaque a été augmentée dans les deux groupes ayant reçu les compléments alimentaires par rapport au groupe témoin ayant reçu un placebo (groupe « placebo »). La plus forte augmentation de la fréquence cardiaque a été observée 6 h après l'ingestion : augmentation de $16,7 \pm 12,4$ bpm dans le groupe « mélange » et de $11,4 \pm 10,8$ bpm dans le groupe « extrait ». En revanche, seul le groupe « mélange » a présenté 2 h après l'ingestion une élévation des pressions systolique et diastolique, de $9,6 \pm 6,2$ mmHg et de $9,1 \pm 7,8$ mmHg, respectivement. Le groupe « extrait », malgré des doses de *p*-synéphrine huit fois plus élevées que dans le groupe « mélange » n'a pas présenté d'augmentation de la pression sanguine par rapport au groupe « placebo ». Cela peut s'expliquer par la présence, dans le mélange, de caféine et d'autres composants (tyramine, théobromine, 2-diméthylaminoéthanol, L-tyrosine, maté, thé vert...) (Haller *et al.* 2005).

Dans une autre étude de la même équipe, sept hommes et trois femmes ont ingéré un complément alimentaire contenant, entre autres, 21 mg de synéphrine et 304 mg de caféine. La pression sanguine diastolique 3 h après l'ingestion était plus élevée dans ce groupe (pression diastolique moyenne de $71,7 \pm 8,7$ mmHg), que chez les sujets ayant reçu un placebo ($63,0 \pm 4,9$ mmHg). Aucune différence significative entre les groupes n'a en revanche été observée concernant la pression systolique et la fréquence cardiaque (Haller *et al.* 2008).

La prise unique d'un café enrichi composé notamment de 360 mg d'un extrait de *C. aurantium* contenant 6% de synéphrine (soit 21,6 mg de *p*-synéphrine) et 450 mg de caféine par 10 volontaires sains (huit hommes et deux femmes) a augmenté significativement la pression sanguine systolique par rapport à la consommation d'un café commercial standard. Les valeurs moyennes de pression systolique dans le groupe « café enrichi » et dans le groupe « café standard » étaient en effet de 118 ± 7 mmHg et 115 ± 8 mmHg, respectivement. Aucun effet n'a été montré sur la fréquence cardiaque ou sur la pression sanguine diastolique moyennées sur les trois heures suivant la consommation des cafés (Hoffman *et al.* 2006).

Selon une étude sur 23 sujets sains (14 femmes et 9 hommes), la prise de quatre capsules d'une composition renfermant, entre autres, un extrait de *C. aurantium* contenant 6% de synéphrine, du guarana et un extrait de thé vert (soit 52 mg de *p*-synéphrine et 704 mg de caféine) n'a pas entraîné d'effet objectif sur la pression sanguine, ni sur la fréquence cardiaque, par comparaison au groupe témoin ayant reçu un placebo (Seifert *et al.* 2011).

3.5.2.2. Administration réitérée par voie orale

Les études après administration réitérée ont été réalisées dans l'objectif d'évaluer l'efficacité –et non l'innocuité – des mélanges testés. Néanmoins, outre la perte de poids, la pression sanguine et la fréquence cardiaque ont souvent été suivies. Par ailleurs, les études mentionnant des effets indésirables rapportés par les volontaires sont rares.

Une étude contrôlée par placebo et menée pendant 60 jours (n=25 par groupe) a comparé les effets d'un extrait titré en *p*-synéphrine (98 mg/jour) et d'un mélange composé d'un extrait de *C. aurantium* titré en *p*-synéphrine (98 mg/jour), d'héspéridine (1152 mg/jour) et de naringine (200 mg/jour). Aucune différence significative concernant les effets sur la pression sanguine (systolique ou diastolique) ou sur divers paramètres biologiques (hépatiques, rénaux et hématopoïétiques) n'a été relevée entre les différents groupes. Concernant la fréquence cardiaque, aucune différence n'a été notée entre le groupe recevant

l'extrait et celui recevant le placebo, en revanche une différence de faible amplitude a été remarquée entre le groupe recevant le mélange et les deux autres groupes (mélange : $73,1 \pm 9,7$ bpm ; extrait : $71,3 \pm 12,9$ bpm ; placebo : $65,5 \pm 8,9$ bpm). Cette différence, bien que statistiquement significative, n'est toutefois pas jugée cliniquement significative par les auteurs qui concluent que la consommation quotidienne de 98 mg de *p*-synéphrine pendant 60 jours n'induit aucun effet indésirable (Kaats *et al.* 2013).

Dans une étude rapportée dans un congrès, contrôlée par placebo et réalisée sur 30 sujets normotendus ingérant 80 mg de *p*-synéphrine par jour pendant six semaines, aucun effet sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque n'a été relevé. Le résumé de l'étude (seul disponible) ne renseigne toutefois ni sur la variabilité des réponses, sur le test statistique utilisé, ou la puissance de l'essai (Talbot *et al.* 2007).

Colker *et al.* (1999) ont administré à neuf volontaires obèses pendant six semaines une préparation apportant 975 mg d'un extrait de *C. aurantium* (contenant 6% de synéphrine, soit 58,5 mg/j de *p*-synéphrine) et 528 mg/j de caféine et 900 mg de millepertuis. Les auteurs indiquent qu'ils n'ont relevé aucune altération de la pression sanguine, la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme, la fonction hépatique (dosage des transaminases et de la γ -GT), la fonction rénale (dosage de la créatininémie, de l'urémie, de la glycosurie et de la protéinurie) et la formule sanguine. Aucune valeur chiffrée n'est cependant rapportée pour ces paramètres.

Des résultats similaires, concernant la pression sanguine (systolique et diastolique) et la fréquence cardiaque ont été observés dans une étude sur huit semaines sur des sujets obèses (n=19 dans le groupe traité, n=16 dans le groupe témoin ayant reçu un placebo) ingérant six capsules par jour, contenant notamment un extrait de *C. aurantium* (soit 36 mg de *p*-synéphrine par jour) et de la caféine apportée par du maté et du guarana. Deux effets indésirables (nausée et urticaire) ont été toutefois observés dans le groupe traité (Zenk *et al.* 2005).

De même, Kalman *et al.* (2000) n'ont relevé aucune différence statistiquement significative au niveau cardiaque et hémodynamique (pressions systolique et diastolique, fréquence cardiaque, électrocardiogramme), hépatique (transaminases, γ -GT) et rénal (créatininémie, urémie) entre un groupe de 12 sujets obèses ayant pris pendant huit semaines des capsules apportant 10 mg/j de *p*-synéphrine, 400 mg/j de caféine, 40 mg/j d'éphédrine et 30 mg/j de salicine et un groupe témoin de 13 sujets obèses ayant reçu un placebo. Seules les valeurs de pression sanguine et de fréquence cardiaque sont rapportées dans cette étude.

Une étude chez 19 sujets obèses, s'est intéressée aux effets de l'administration de deux capsules par jour d'un complément alimentaire apportant 5 mg/j de *p*-synéphrine (apportée par 85 mg de *C. aurantium*), 200 mg/j de caféine (apportée par 910 mg de guarana) et 20 mg/j d'éphédrine (apportée par 335 mg de *Ma Huang*, nom chinois des *Ephedra*) pendant sept jours, poursuivis par sept autres jours avec une administration de quatre capsules par jour. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la pression sanguine (systolique et diastolique), la fréquence cardiaque et la fraction d'éjection du ventricule gauche entre le groupe traité et le groupe témoin (ayant reçu un placebo). De plus, aucune différence électrocardiographique (onde ST, complexe QRS) ou échocardiographique n'a été constatée entre les deux groupes. En revanche, le nombre d'effets indésirables rapportés dans le groupe traité était plus élevé que dans le groupe placebo. Ces effets indésirables sont considérés par les auteurs comme non graves (sécheresse buccale, trouble du sommeil...) (Kalman *et al.* 2002; Kalman 2004).

3.5.2.3. Commentaires sur ces études

Les études par voie orale disponibles divergent dans leurs conclusions quant à la réalité d'un effet de la *p*-synéphrine sur les paramètres cardio-vasculaires, notamment le profil tensionnel. Lorsqu'une différence statistiquement significative est mise en évidence, celle-ci reste le plus souvent de faible amplitude et sans réelle significativité physiologique en ce qui concerne la pression sanguine (variations inférieures à 10 mmHg). Quant à la fréquence cardiaque, seule une étude met en évidence une augmentation de plus de 10 bpm. Ces résultats, bien que rassurants sur certains points, suggèrent néanmoins qu'un effet hypertenseur de la *p*-synéphrine reste possible.

La nature cardiovasculaire des effets indésirables relevés et leur occurrence lors de l'association entre *p*-synéphrine et caféine pourraient s'expliquer par les propriétés α -adrénergiques de la *p*-synéphrine, sans pour autant qu'une relation dose-réponse puisse être établie. En outre, une grande variabilité de la réponse individuelle à la caféine est clairement démontrée (polymorphisme génétique et différences non génétiques) (Brathwaite *et al.* 2011; Carrillo et Benitez 1996; Renda *et al.* 2012). Ce phénomène, non pris en compte dans les études cliniques évaluant les effets de la caféine, peut expliquer des résultats apparemment

contradictoires. L'influence de ce polymorphisme sur la réponse à d'autres composés comme la *p*-synéphrine est toutefois inconnue.

Par ailleurs, les données cliniques disponibles dans la littérature présentent les limites suivantes :

- plusieurs études cliniques ont été menées avec un temps d'observation trop court et/ou sur des effectifs trop faibles et/ou avec une administration unique ;
- la composition chimique des extraits de *Citrus aurantium* est souvent mal définie et le profil des extraits n'est quasiment jamais établi. La concentration exacte en *p*-synéphrine n'est pas toujours clairement précisée et peut être associée à de la caféine et/ou à d'autres extraits végétaux eux-mêmes non caractérisés ;
- aucune donnée n'est disponible chez l'enfant ou l'adolescent.

3.6. Populations sensibles, situations à risque et activité physique

3.6.1. Populations sensibles et situations à risque

Chez certaines personnes et dans certaines situations, il peut exister un risque accru d'effets indésirables associés à l'usage de produits contenant du *Citrus* spp. ou de la *p*-synéphrine :

- les personnes sous traitement chronique en raison de pathologies telles que le diabète, l'hypertension, les troubles du rythme et autres cardiopathies, les pathologies thyroïdiennes, la dépression (traitements par des inhibiteurs de monoamine oxydase) et le glaucome (Firenzuoli *et al.* 2005; Santé Canada 2007; Simmons et Schneir 2010) ;
- les personnes en surpoids ou obèses, présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment d'hypertension artérielle ;
- les femmes enceintes, allaitantes et les enfants pour lesquels il n'y a pas d'étude pertinente. Les régimes à visée amaigrissante sont, quoi qu'il en soit, déconseillés chez l'enfant et l'adolescent, même en surpoids ou obèse (HAS 2011) ;
- les personnes présentant un trouble du comportement alimentaire (anorexie) selon le cas rapporté par Gray et Woolf (2005);
- les personnes associant la *p*-synéphrine à la caféine (Haller *et al.* 2005; Hansen *et al.* 2012) ou à d'autres produits présentés comme possédant des effets sur le poids, la masse musculaire ou l'apparence corporelle, et ce dans une intention de résultat rapide.

3.6.2. Activité physique

Comme évoqué précédemment, la population en surpoids ou obèse est une cible de vente des compléments alimentaires contenant de la *p*-synéphrine. Cette consommation est assez souvent associée à la pratique d'une activité physique, notamment lors de la prise en charge globale de ces patients par le suivi nutritionnel et l'activité physique. Les sportifs réguliers qui souhaitent réduire leur masse grasse constituent également une population cible, notamment pour des disciplines sportives où le niveau de performance peut être lié au poids ou à la composition corporelle telles que les sports à catégories de poids, les disciplines à composantes esthétiques ou les sports à déplacement du poids corporel (course à pied, etc.).

A la suite de recommandations de sécurité sanitaire et de l'interdiction chez le sportif d'utiliser de l'éphédrine, ce composé est maintenant régulièrement remplacé par la *p*-synéphrine dans de nombreux compléments alimentaires présentés en particulier comme pouvant faire perdre du poids (Bent *et al.* 2004; Haaz *et al.* 2006).

La pression systolique et dans une moindre mesure la pression diastolique, augmentent naturellement au cours de l'activité physique. En raison de ses propriétés sympathomimétiques, la *p*-synéphrine est susceptible d'altérer le contrôle de la pression artérielle et d'affecter la fréquence cardiaque. Des effets similaires sont attendus après la consommation de caféine. Les conséquences éventuelles de la consommation de compléments alimentaires apportant de la *p*-synéphrine (et parfois de la caféine) pendant et après l'exercice ont fait l'objet d'études expérimentales chez l'animal et chez l'Homme.

Dans une étude menée chez des rats Sprague-Dawley femelles, des extraits de *C. aurantium* titrés à 7,25% et 95% de *p*-synéphrine ont été administrés pendant 28 jours chacun à des dilutions permettant une exposition à des doses de *p*-synéphrine de 10 ou 50 mg/kg/j (Hansen *et al.* 2013). Chaque rat a été soumis

à une activité physique de 30 minutes, trois jours par semaine. Les résultats montrent une augmentation statistiquement significative des pressions systolique et diastolique, observée jusqu'à 8h après l'administration de *p*-synéphrine aux doses de 10 et 50 mg/kg/j, quel que soit l'extrait. Concernant la pression systolique, une augmentation maximale de 7,5 mmHg est observée 4h après l'administration d'un extrait concentré apportant 50 mg/kg/j de *p*-synéphrine (cette augmentation est de 4,7 mmHg avec un extrait concentré apportant 10 mg/kg/j de *p*-synéphrine). Concernant la pression diastolique, une augmentation maximale de 6 mmHg est observée 8h après l'administration d'un extrait dilué apportant 50 mg/kg/j de *p*-synéphrine (cette augmentation est de 3,7 mmHg avec un extrait dilué apportant 10 mg/kg/j de *p*-synéphrine). En revanche, la fréquence cardiaque n'est pas affectée par la consommation de ces extraits.

Dans une étude précédente, menée sur des rats de la même souche auxquels étaient administrés les mêmes extraits mais sans activité physique, la même équipe n'avait observé qu'une augmentation de la pression systolique dans les groupes exposés à des extraits apportant 50 mg/kg/j de *p*-synéphrine, avec une augmentation maximale de 6,4 mmHg observée 4h après l'administration de la substance (Hansen *et al.* 2012). Les auteurs concluent en 2013 que l'exercice physique potentialise l'effet de la *p*-synéphrine sur les récepteurs adrénergiques α et β .

La portée des résultats de cette étude expérimentale est cependant à nuancer au regard des données obtenues chez l'Homme (détaillées en annexe 7).

Ainsi, une étude a été menée chez sept hommes et trois femmes, tous en bonne santé, sans surpoids ni facteur de risque cardio-vasculaire, ingérant un complément alimentaire contenant notamment 21 mg de *p*-synéphrine et 304 mg de caféine, suivi d'une phase de repos ou d'un exercice physique exhaustif sur un cycloergomètre (Haller *et al.* 2008). Les résultats de ce travail confirment les effets hypertenseurs du complément alimentaire dès la phase de repos. Au cours de l'exercice, l'hypertension systolique évolue en parallèle avec ou sans complément alimentaire, il en résulte un pic de pression systolique plus élevé avec le complément alimentaire que sous placebo. De plus, la vasodilatation régulièrement observée au cours de la récupération de l'exercice, qui se traduit par une baisse de la pression diastolique, est retrouvée dans la situation de consommation du placebo, mais pas avec le complément alimentaire. Ceci se traduit par un maintien de l'effet vasopresseur de l'association *p*-synéphrine / caféine pendant la récupération de l'exercice.

Cette observation est également rapportée dans une autre étude menée chez 17 sportifs, recevant soit un complément alimentaire composé notamment de 20 mg de synéphrine, 200 mg de caféine, 120 mg de phényléthylamine, 4 mg de yohimbine et 100 μ g d'un mélange de diiodothyronines (n=10) soit un placebo (n=7) 30 minutes avant d'être soumis à une activité physique de 40 minutes sur un cycloergomètre. Aucun effet sur la fréquence cardiaque lié à la prise du complément alimentaire n'a été mis en évidence à l'issue du test. En revanche, la prise du complément alimentaire semble avoir diminué l'hypotension post-exercice présentée par les auteurs comme un bénéfice de l'exercice physique. (Magalhães *et al.* 2013).

Cette diminution de la réponse hypotensive en phase de récupération, observée après une prise unique de synéphrine associée à d'autres sympathomimétiques, doit être vérifiée après des prises répétées de *p*-synéphrine seule.

En conclusion, chez le rat, la *p*-synéphrine potentialise l'effet hypertenseur de l'exercice physique ; chez l'Homme, on retient un effet additif de l'exercice et la *p*-synéphrine sur la pression systolique tandis qu' au cours de la récupération, on retient une moindre hypotension diastolique qui pourrait indiquer une altération du contrôle vasomoteur d'origine sympathomimétique avec des conséquences cardio-vasculaires potentielles.

3.7. Dose maximale admissible

A défaut de pouvoir définir une NOAEL cardiovasculaire de la *p*-synéphrine tant chez l'animal qu'en clinique, et ce d'autant plus que ce sont surtout des extraits de *Citrus* spp. qui sont utilisés dans la majorité des cas, une dose maximale ne peut pas être définie pour la *p*-synéphrine à partir des données bibliographiques analysées.

Le calcul d'une dose maximale admissible est difficilement abordable lorsqu'il s'agit de compléments alimentaires de composition complexe et très hétérogène. Les différentes associations sont néanmoins importantes à prendre en compte. En effet, si les études mettent souvent en avant l'absence d'effets cardiovasculaires pour de faibles doses de *p*-synéphrine seule, ce type d'effet peut se révéler avec l'extrait de *Citrus aurantium* et surtout en présence d'autres composés comme la caféine (isolée ou apportée par des ingrédients obtenus à partir de café, maté et guarana, notamment).

3.8. Recommandations nationales et internationales

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé française (ANSM) a pris, en date du 12 avril 2012, une décision d'interdiction portant sur l'utilisation de trois plantes et de 26 substances actives dans les préparations à visée amaigrissante réalisées en pharmacie (parution le 10 juin 2012 au Journal Officiel). L'ANSM indique que « ces préparations n'ont pas prouvé leur efficacité et peuvent exposer le patient à des risques pour sa santé ». La synéphrine et le fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (syn. *Citrus aurantium* L. var. *amara*) font partie des substances et plantes interdites dans ces préparations.

Bien que l'éphédrine et certaines substances possédant une structure chimique ou des effets biologiques similaires soient considérées comme des substances dopantes et interdites dans le cadre de la pratique sportive compétitive, la synéphrine n'est pas interdite mais figure néanmoins dans le programme de surveillance 2013 de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) considère que l'exposition à une alimentation traditionnelle ne présente pas de risque mais que, pour les préparations à base de *Citrus aurantium*, des données sécuritaires additionnelles s'avèrent nécessaires pour des prises supérieures à 20 mg/j de *p*-synéphrine. Elle insiste aussi sur la faiblesse de l'évaluation de la génotoxicité et l'absence d'étude de long terme (EFSA Scientific cooperation 2009).

Les autorités australiennes ont fixé à 30 mg par jour la dose maximale admissible de *p*-synéphrine en raison de sa cardiotoxicité potentielle (NDPSC 2003).

Dans son avis de 2010, Santé Canada fixe à 30 mg par jour la dose maximale admissible de la combinaison de synéphrine et d'octopamine en raison du risque potentiel de toxicité cardiovasculaire. De plus, elle interdit les sources de caféine (café, thé, cola, maté, guarana...) dans les produits contenant de la synéphrine en raison du manque de données cliniques suffisantes sur l'innocuité de cette combinaison, chez l'humain. Enfin, considérant que les données sont insuffisantes pour déterminer si la consommation à long terme des produits contenant de la synéphrine est sans danger, la consultation d'un praticien de soins de santé est requise si l'utilisation se prolonge au-delà de huit semaines (Santé Canada 2010).

Aux Etats-Unis, le National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) du National Institute of Health (NIH) recommande aux personnes ayant des troubles cardiaques ou de la pression artérielle, ainsi qu'aux personnes utilisant des produits (médicaments, caféine...) susceptibles d'accélérer la fréquence cardiaque d'éviter de prendre des compléments alimentaires contenant du *Citrus aurantium* (NCCAM-NIH 2012).

Le Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) a adopté une approche basée sur une étude de consommation de denrées alimentaires susceptibles de contenir de la *p*-synéphrine : oranges, mandarines, citrons et leur jus. Le BfR prend également en compte les confitures mais ne distingue pas les fruits utilisés. Pour l'approche maximaliste de teneur en *p*-synéphrine de ces aliments, la médiane de consommation de *p*-synéphrine atteint 6,7 mg/j et le 95^e percentile de consommation atteint 25,7 mg/j. Le BfR considère que les quantités de constituants du *Citrus aurantium* susceptibles d'avoir des effets sur la santé, notamment la *p*-synéphrine, ne devraient pas dépasser la valeur médiane des apports alimentaires observés et estime donc que les quantités de *p*-synéphrine apportées par les compléments alimentaires ne devraient pas excéder 6,7 mg/j (BfR 2012). Néanmoins la méthode utilisée a pu conduire à une légère surestimation des quantités consommées.

3.9. Données de consommation française

L'Anses a utilisé les résultats de l'Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (Anses 2009) pour estimer les apports en synéphrine dans la population française et les comparer aux données allemandes du BfR (BfR 2012). Ce travail est détaillé en annexe 9.

Pour estimer les apports totaux journaliers en synéphrine, les concentrations minimum et maximum en synéphrine de chaque type d'agrumes (fruits frais, jus et confitures) ont été appliquées aux consommations individuelles de l'étude INCA2, permettant ainsi de définir les apports individuels minimum et maximum en synéphrine et d'en calculer la moyenne et la valeur du 95^{ème} percentile.

Pour l'ensemble de la population française adulte et en considérant les teneurs maximales dans les agrumes, les apports totaux en synéphrine sont de 4,3 mg/jour en moyenne et de 17,7 mg/jour au 95^{ème} percentile.

Si seules les personnes qui consomment des agrumes sont prises en compte, les apports totaux en synéphrine sont de 6,2 mg/jour en moyenne et de 20,0 mg/jour au 95^{ème} percentile pour les teneurs maximales.

3.10. Conclusions du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

Il paraît important de distinguer les apports par les compléments alimentaires des apports alimentaires courants en *p*-synéphrine par l'intermédiaire de la consommation des jus d'agrumes, pouvant varier de quelques milligrammes à quelques dizaines de milligrammes par verre. S'agissant des apports alimentaires courants, la population générale ne semble pas être exposée à un risque lié à la présence de *p*-synéphrine dans une alimentation équilibrée, qui peut contenir jusqu'à 20 mg/j de *p*-synéphrine. Les compléments alimentaires à base d'extraits de *Citrus* spp. ayant fait l'objet de déclarations d'effets cardio-vasculaires en Nutrivigilance, apportent entre 1 et 72 mg de *p*-synéphrine par jour aux doses préconisées par le fabricant et contiennent tous de la caféine. Dans ce contexte, le comité d'expert spécialisé (CES) « Nutrition humaine » :

- estime qu'il n'est pas possible de fixer une dose maximale admissible de *p*-synéphrine dans les compléments alimentaires, en raison du manque de données de la littérature exploitables. Néanmoins, la dose de 20 mg/jour, correspondant au 95^e percentile de la consommation française, peut constituer un repère d'apport de *p*-synéphrine à ne pas dépasser pour les compléments alimentaires ; ce repère ne constitue pas une limite de sécurité au sens propre du terme en l'absence de certitude quant à l'innocuité de cette dose pour la population générale française ;
- recommande de ne pas associer la *p*-synéphrine avec la caféine ou les préparations en contenant ;
- attire l'attention sur les risques de l'association de *p*-synéphrine avec toute substance possédant des effets cardiovasculaires similaires à ceux de la caféine ;
- met en garde contre l'utilisation de compléments alimentaires contenant de la *p*-synéphrine ou un ingrédient obtenu à partir de *Citrus* spp. chez les populations à risque accru d'effets indésirables, comme les personnes sous traitement chronique en particulier pour hypertension, cardiopathie ou dépression ;
- déconseille fortement la consommation de *p*-synéphrine par les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les adolescents ;
- constate que des études impliquant des associations d'ingrédients comprenant la *p*-synéphrine rapportent une majoration de l'augmentation de la pression systolique au cours de l'exercice et une moindre diminution *post*-exercice de la pression diastolique. Ces données suggèrent que la *p*-synéphrine peut modifier la tolérance tensionnelle à l'effort et donc augmenter le risque cardiovasculaire aigu. Seules des données complémentaires permettraient d'écarter un risque à long terme. Par ailleurs, des études complémentaires sur le risque cardiovasculaire à court terme et long terme de la *p*-synéphrine seule sont souhaitables ;
- considère que cette modification de la tolérance tensionnelle à l'effort peut être majorée par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire. Cette situation se retrouve notamment chez des sujets en surpoids ou obèses cherchant à perdre du poids.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition humaine ».

Ainsi, l'Anses :

- considère que la dose de 20 mg/jour, correspondant au 95^e percentile de la consommation française, peut constituer un repère d'apport de *p*-synéphrine à ne pas dépasser pour les compléments alimentaires ;
- note que de nombreux compléments alimentaires commercialisés conduisent à un apport quotidien supérieur à cette valeur-repère ; de tels compléments alimentaires n'ont donc pas vocation à être disponibles pour le consommateur ;

- recommande de ne pas associer la *p*-synéphrine avec la caféine ou les préparations en contenant et attire l'attention sur les risques de l'association de *p*-synéphrine avec toute substance possédant des effets cardiovasculaires similaires à ceux de la caféine. De la même façon, les compléments alimentaires présentant de telles associations synéphrine/caféine n'ont pas non plus vocation à être disponibles pour le consommateur ;
- déconseille fortement la consommation de *p*-synéphrine par les populations à risque accru d'effets indésirables (personnes sous traitement chronique en particulier pour hypertension, cardiopathie ou dépression), par les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les adolescents. Une telle information devrait être explicitement portée à la connaissance du consommateur ;
- constate que l'utilisation de mélanges comprenant de la *p*-synéphrine lors d'une activité physique pourrait modifier la tolérance tensionnelle à l'effort et donc augmenter le risque cardiovasculaire aigu. Cette modification peut être majorée par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire (notamment chez les sujets en surpoids ou obèses cherchant à perdre du poids). Des données complémentaires sont souhaitables concernant 1/ le risque à long terme de l'utilisation lors d'une activité physique de mélanges comprenant de la *p*-synéphrine ; 2/ le risque cardiovasculaire à court terme et long terme de la *p*-synéphrine seule.
Il est à noter par ailleurs que si la pratique régulière d'exercice physique de longue durée (endurant) contribue à corriger le profil tensionnel de repos chez des sujets hypertendus, le bénéfice de cette pratique pourrait être altéré par la prise de compléments alimentaires contenant de la *p*-synéphrine.

Compte tenu du contexte d'utilisation des compléments alimentaires contenant de la *p*-synéphrine, l'Anses rappelle les principales recommandations émises en 2010 à l'issue de l'évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement (Anses 2010). La pratique de régimes à visée amaigrissante présente des risques pour la santé avec des conséquences notamment osseuses, rénales, cardiaques, comportementales et psychologiques. Par ailleurs, les modifications métaboliques imposées par la pratique de ces régimes et leur répétition sont souvent à l'origine du cercle vicieux de la reprise de poids. Enfin, en dehors de certaines situations où la perte de poids est justifiée médicalement (comme l'obésité, le surpoids ou une prise de poids importante) et relève d'une prise en charge spécialisée, il est déconseillé d'entreprendre un régime amaigrissant en raison des risques encourus à court, moyen et long termes.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Synéphrine, *Citrus*, oranger amer, bigaradier, complément alimentaire, minceur, régime amaigrissant, activité physique, caféine, interaction, cardiovasculaire, nutrivigilance, effet indésirable.

BIBLIOGRAPHIE

Allison DB, Cutter G, Poehlman ET, Moore DR, Barnes S (2005) Exactly which synephrine alkaloids does *Citrus aurantium* (bitter orange) contain? *International Journal of Obesity* **29**(4), 443-446.

Anses (2009) Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007).

Anses (2010) Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement - rapport d'expertise collective.

Arbo MD, Franco MT, Larentis ER, Garcia SC, Sebben VC, Leal MB, Dallegrave E, Limberger RP (2009a) Screening for in vivo (anti)estrogenic activity of ephedrine and p-synephrine and their natural sources *Ephedra sinica* Stapf. (Ephedraceae) and *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) in rats. *Archives of Toxicology* **83**(1), 95-99.

Arbo MD, Larentis ER, *et al.* (2008) Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and p-synephrine. *Food and Chemical Toxicology* **46**(8), 2770-2775.

Arbo MD, Schmitt GC, *et al.* (2009b) Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. *Regul Toxicol Pharmacol* **54**(2), 114-7.

Avula B, Upparapalli SK, Khan IA (2007) Simultaneous analysis of adrenergic amines and flavonoids in *Citrus* peel jams and fruit juices by liquid chromatography: Part 2. *Journal of AOAC International* **90**(3), 633-640.

Avula B, Upparapalli SK, Navarrete A, Khan IA (2005) Simultaneous quantification of adrenergic amines and flavonoids in *C. aurantium*, various *Citrus* species, and dietary supplements by liquid chromatography. *Journal of AOAC International* **88**(6), 1593-1606.

Bartley GE, Breksa AP, Ishida BK (2010) PCR amplification and cloning of tyrosine decarboxylase involved in synephrine biosynthesis in *Citrus*. *New Biotechnology* **27**(4), 308-316.

Bent S, Padula A, Neuhaus J (2004) Safety and efficacy of citrus *aurantium* for weight loss. *American Journal of Cardiology* **94**(10), 1359-1361.

BfR (2012) Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine Opinion No. 004/2012, 16 November 2012.

Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS (2005) Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clinic Proceedings* **80**(4), 541-545.

Brathwaite J, Da Costa L, El-Sohemy A (2011) Catechol-O-Methyltransferase Genotype Is Associated with Self-Reported Increased Heart Rate Following Caffeine Consumption *Journal of Caffeine Research* **1**(2), 123-130.

Bressler R (2006) Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* **61**(11), 12-18.

Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ (2006) Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Annals of Pharmacotherapy* **40**(1), 53-57.

- Burke J, Seda G, Allen D, Knee TS (2007) A case of severe exercise-induced rhabdomyolysis associated with a weight-loss dietary supplement. *Military Medicine* **172**(6), 656-658.
- Calapai G, Firenzuoli F, Saitta A, Squadrito F, R. Arlotta M, Costantino G, Infrerra G (1999) Antiobesity and cardiovascular toxic effects of Citrus aurantium extracts in the rat: A preliminary report. *Fitoterapia* **70**(6), 586-592.
- Carrillo JA, Benitez J (1996) CYP1A2 activity, gender and smoking, as variables influencing the toxicity of caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology* **41**(6), 605-608.
- Chuang CC, Wen WC, Sheu SJ (2007) Origin identification on the commercial samples of Aurantii Fructus. *Journal of Separation Science* **30**(9), 1235-1241.
- Chung H, Kwon SW, Kim TH, Yoon JH, Ma DW, Park YM, Hong BK (2013) Synephrine-containing dietary supplement precipitating apical ballooning syndrome in a young female. *Korean Journal of Internal Medicine* **28**(3), 356-360.
- Clement BA, Goff CM, Forbes TDA (1998) Toxic amines and alkaloids from Acacia rigidula. *Phytochemistry* **49**(5), 1377-1380.
- Colker CM, Kalman DS, Torina GC, Perlis T, Street C (1999) Effects of Citrus aurantium extract, caffeine, and St. John's Wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* **60**(3), 145-153.
- Crowley JR, Couch MW, Williams CM (1982) Identification and quantitative determination of m-hydroxyphenylglycol in mammalian urine. *Biomedical Mass Spectrometry* **9**(4), 146-152.
- Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP (2002) The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: The role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sciences* **71**(10), 1149-1160.
- Dragull K, Breksa Ii AP, Cain B (2008) Synephrine content of juice from Satsuma mandarins (Citrus unshiu Marcovitch). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **56**(19), 8874-8878.
- Dugo P, Mondello L (Eds) (2010) 'Citrus Oils, composition, advanced analytical techniques, contaminants and biological activity.' (New-York)
- Dugo P, Mondello L, Cogliandro E, Verzera A, Dugo G (1996) On the genuineness of citrus essential oils. 51. Oxygen heterocyclic compounds of bitter orange oil (Citrus aurantium L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **44**(2), 544-549.
- Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, Woster PM, Schuetz JD, Watkins P (1999) 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: Effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **65**(3), 237-244.
- EFSA Scientific cooperation E (2009) Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies.
- Firenzuoli F, Gori L, Galapai C (2005) Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (Citrus aurantium). *Phytomedicine* **12**(3), 247-248.
- Gange CA, Madias C, Felix-Getzik EM, Weintraub AR, Estes Ii NAM (2006) Variant angina associated with bitter orange in a dietary supplement. *Mayo Clinic Proceedings* **81**(4), 545-548.
- Gray S, Woolf AD (2005) Citrus aurantium used for weight loss by an adolescent with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health* **37**(5), 415-416.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A (2004) In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: Citrus

- aurantium, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **76**(5), 428-440.
- Haaz S, Fontaine KR, Cutter G, Limdi N, Perumean-Chaney S, Allison DB (2006) Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: An update. *Obesity Reviews* **7**(1), 79-88.
- Haller CA, Benowitz NL, Jacob Iii P (2005) Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *American Journal of Medicine* **118**(9), 998-1003.
- Haller CA, Duan M, Jacob Iii P, Benowitz N (2008) Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *British Journal of Clinical Pharmacology* **65**(6), 833-840.
- Hansen DK, George NI, White GE, Abdel-Rahman A, Pellicore LS, Fabricant D (2013) Cardiovascular toxicity of Citrus aurantium in exercised rats. *Cardiovascular Toxicology* **13**(3), 208-219.
- Hansen DK, George NI, White GE, Pellicore LS, Abdel-Rahman A, Fabricant D (2012) Physiological effects following administration of Citrus aurantium for 28days in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* **261**(3), 236-247.
- Hansen DK, Juliar BE, White GE, Pellicore LS (2011) Developmental toxicity of Citrus aurantium in rats. *Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology* **92**(3), 216-223.
- HAS (2011) Recommandations de bonnes pratiques - Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003)
- He D, Shan Y, Wu Y, Liu G, Chen B, Yao S (2011) Simultaneous determination of flavanones, hydroxycinnamic acids and alkaloids in citrus fruits by HPLC-DAD-ESI/MS. *Food Chemistry* **127**(2), 880-885.
- Hibino T, Yuzurihara M, Kase Y, Takeda A (2009) Synephrine, a component of *Evodiae fructus*, constricts isolated rat aorta via adrenergic and serotonergic receptors. *Journal of Pharmacological Sciences* **111**(1), 73-81.
- Hoffman J, Ratamess N, Jennings P, Mangine G, Faigenbaum A (2006) Thermogenic Effect from Nutritionally Enriched Coffee Consumption. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **3**(1), 35-41.
- Holmes Jr RO, Tavee J (2008) Vasospasm and stroke attributable to ephedra-free xenadrine: Case report. *Military Medicine* **173**(7), 708-710.
- Hou YC, Hsiu SL, Tsao CW, Wang YH, Chao PDL (2000) Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of Citrus aurantium and the pericarps of Citrus grandis. *Planta Medica* **66**(7), 653-655.
- Ibrahim KE, Midgley JM, Crowley JR, Williams CM (1983) The mammalian metabolism of R(-)-m-synephrine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **35**(3), 144-147.
- Iijima OT, Minematsu S, Maemura S, Waterson LA, Gopinath C (1995) A single oral dose toxicity study and a 13-week repeated dose study with a 4-week recovery period of TSUMURA Hochn-ekki-to (TJ-41) in rats. *Japanese Pharmacology and Therapeutics* **23**(SUPPL. 7), 209-224.
- Jordan R, Midgley JM, Thonoor CM, Williams CM (1987) β -Adrenergic activities of octopamine and synephrine stereoisomers on guinea-pig atria and trachea. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **39**(9), 752-754.
- Kaats G, Miller H, Preuss H, Stohs S (2013) A 60 day double-blind, placebo-controlled safety study involving Citrus aurantium (bitter orange) extract. *Food and Chemical Toxicology* **55**, 358-362.

Kalman D, Incledon T, Gaunaud I, Schwartz H, Krieger D (2002) An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. *International Journal of Obesity* **26**(10), 1363-1366.

Kalman DS (2004) An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults [2]. *International Journal of Obesity* **28**(10), 1355-1356.

Kalman DS, Colker CM, Shi Q, Swain MA (2000) Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: Double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* **61**(4), 199-205.

Klontz KC, Timbo BB, Street D (2006) Consumption of dietary supplements containing Citrus aurantium (Bitter orange) - 2004 California Behavioral Risk Factor Surveillance Survey (BRFSS). *Annals of Pharmacotherapy* **40**(10), 1747-1751.

Kusu F, Li XD, Takamura K (1992) Determination of synephrine and N-methyltyramine in Zhishi and Zhike (immature citrus fruits) by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **40**(12), 3284-3286.

Kusu F, Matsumoto K, Arai K, Takamura K (1996) Determination of synephrine enantiomers in food and conjugated synephrine in urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analytical Biochemistry* **235**(2), 191-194.

Lagarto Parra A, Silva Yhebra R, Guerra Sardiñas I, Iglesias Buella L (2001) Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine* **8**(5), 395-400.

Lim GE, Li T, Buttar HS (2003) Interactions of grapefruit juice and cardiovascular medications: A potential risk of toxicity. *Experimental and Clinical Cardiology* **8**(2), 99-107.

Ma G, Bavadekar SA, Schaneberg BT, Khan IA, Feller DR (2010) Effects of synephrine and β -phenethylamine on human α -adrenoceptor subtypes. *Planta Medica* **76**(10), 981-986.

Magalhães LM, de Oliveira CVC, Gonçalves MCR, de Souza AA, Silva AS (2013) Single dose of dietary supplement Nutrex Lipo-6 Black® limits the post exercise hypotension induced by aerobic exercise in young adults. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences* **3**(2), 127-133.

Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB (2001) Seville orange juice-felodipine interaction: Comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **69**(1), 14-23.

Mattoli L, Cangi F, Maidecchi A, Ghiara C, Tubaro M, Traldi P (2005) A rapid liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry method for evaluation of synephrine in Citrus aurantium L. samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**(26), 9860-9866.

McGregor DB, Riach CG, Brown A, Edwards I, Reynolds D, West K, Willington S (1988) Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **11**(4), 523-544.

McGuffin M (2006) Media Spins Numbers on Bitter Orange AERs Based on Erroneous Information from FDA Review Finds All But One "Report" Associated with Ephedrine or Caffeine. *Herbalgram* **69**, 52-55.

Min B, Cios D, Kluger J, White CM (2005) Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy* **25**(12 I), 1719-1724.

Moaddeb J, Tofade TS, Bevins MB (2011) Hypertensive urgency associated with xenadrine EFX use. *Journal of Pharmacy Practice* **24**(4), 400-403.

Mosqueda-Garcia R, Tseng CJ, Biaggioni I, Robertson RM, Robertson D (1990) Effects of caffeine on baroreflex activity in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **48**(5), 568-574.

- Nabekura T, Yamaki T, Kitagawa S (2008) Effects of chemopreventive citrus phytochemicals on human P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1. *European Journal of Pharmacology* **600**(1-3), 45-49.
- Nasir JM, Durning SJ, Ferguson M, Barold HS, Haigney MC (2004) Exercise-induced syncope associated with QT prolongation and ephedra-free Xenadrine. *Mayo Clinic Proceedings* **79**(8), 1059-1062.
- NCCAM-NIH (2012) Herbs at a glance - Bitter Orange. Disponible en ligne à : <http://nccam.nih.gov/health/bitterorange> [consulté le 17 octobre 2013].
- NDPSC (2003) (National Drugs and Poisons Schedule Committee) Record of the Reasons, 37th meeting, February 25-26 2003. Disponible en ligne à : <http://www.tga.gov.au/pdf/archive/ndpsc-record-37.pdf> [consulté le 15 janvier 2013].
- Nykamp DL, Fackih MN, Compton AL (2004) Possible Association of Acute Lateral-Wall Myocardial Infarction and Bitter Orange Supplement. *Annals of Pharmacotherapy* **38**(5), 812-816.
- Pellati F, Benvenuti S (2007) Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of phenethylamine alkaloids in Citrus aurantium. *Journal of Chromatography A* **1161**(1-2), 71-88.
- Pellati F, Benvenuti S, Melegari M (2004) High-performance liquid chromatography methods for the analysis of adrenergic amines and flavanones in Citrus aurantium L. var. amara. *Phytochemical Analysis* **15**(4), 220-225.
- Pellati F, Benvenuti S, Melegari M (2005) Enantioselective LC analysis of synephrine in natural products on a protein-based chiral stationary phase. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **37**(5), 839-849.
- Pellati F, Benvenuti S, Melegari M, Firenzuoli F (2002) Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of Citrus aurantium L. var. amara by LC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **29**(6), 1113-1119.
- Pellati F, Cannazza G, Benvenuti S (2010) Study on the racemization of synephrine by off-column chiral high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* **1217**(21), 3503-3510.
- Penzak SR, Acosta EP, Turner M, Edwards DJ, Hon YY, Desai HD, Jann MW (2002) Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. *Journal of Clinical Pharmacology* **42**(10), 1165-1170.
- Renda G, Zimarino M, Antonucci I, Tatasciore A, Ruggieri B, Bucciarelli T, Prontera T, Stuppia L, De Caterina R (2012) Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *American Journal of Clinical Nutrition* **95**(1), 241-248.
- Rossato LG, Costa VM, De Pinho PG, Carvalho F, De Lourdes Bastos M, Remião F (2011a) Structural isomerization of synephrine influences its uptake and ensuing glutathione depletion in rat-isolated cardiomyocytes. *Archives of Toxicology* **85**(8), 929-939.
- Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos MDL, Remião F (2011b) Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food and Chemical Toxicology* **49**(1), 8-16.
- Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R (2005) Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: Focus on recent studies. *Drug Safety* **28**(8), 677-694.
- Santé Canada (2004) Produits contenant de l'orange amère ou de la synéphrine: effets indésirables cardiovasculaires soupçonnés. *Bulletin canadien des effets indésirables* **14**(4), 3-4.
- Santé Canada (2007) Orange amère ou synéphrine: mise à jour sur les effets indésirables cardiovasculaires. *Bulletin canadien des effets indésirables* **17**(2), 2-3.
- Santé Canada (2010) Avis - Lignes directrices sur l'utilisation de la synéphrine dans les produits de santé naturels.

- Scholz EP, Zitron E, *et al.* (2005) Inhibition of cardiac HERG channels by grapefruit flavonoid naringenin: Implications for the influence of dietary compounds on cardiac repolarisation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **371**(6), 516-525.
- Seifert JG, Nelson A, Devonish J, Burke ER, Stohs SJ (2011) Effect of acute administration of an herbal preparation on blood pressure and heart rate in humans. *International Journal of Medical Sciences* **8**(3), 192-197.
- Simmons T, Schneir AB Hypertensive Crisis from a MAOI/Supplement Interaction Leading to Myocardial Infarction and Acute heart Failure. In 'North American Congress of Clinical Toxicology', 2010, pp. 604-667
- Smedema JP, Müller GJ (2008) Coronary spasm and thrombosis in a bodybuilder using a nutritional supplement containing synephrine, octopamine, tyramine and caffeine. *South African Medical Journal* **98**(5), 372-373.
- Stephensen TA, Sarlay Jr R (2009) Ventricular fibrillation associated with use of synephrine containing dietary supplement. *Military Medicine* **174**(12), 1313-1319.
- Stohs SJ, Preuss HG, Keith SC, Keith PL, Miller H, Kaats GR (2011) Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *International Journal of Medical Sciences* **8**(4), 295-301.
- Sultan S, Spector J, Mitchell RM (2006) Ischemic colitis associated with use of a bitter orange - Containing dietary weight-loss supplement. *Mayo Clinic Proceedings* **81**(12), 1630-1631.
- Suzuki O, Matsumoto T, Oya M, Katsumata Y (1979) Oxidation of synephrine by type A and type B monoamine oxidase. *Experientia* **35**(10), 1283-1284.
- Talbott S, Christopulos AM, Richards E Citrus aurantium extract has no effect on blood pressure or heart rate in healthy adults. In 'Experimental Biology', 2007, Washington, D.C,
- Thomas JE, Munir JA, McIntyre PZ, Ferguson MA (2009) STEMI in a 24-year-old man after use of a synephrine-containing dietary supplement: A case report and review of the literature. *Texas Heart Institute Journal* **36**(6), 586-590.
- Uckoo RM, Jayaprakasha GK, Nelson SD, Patil BS (2011) Rapid simultaneous determination of amines and organic acids in citrus using high-performance liquid chromatography. *Talanta* **83**(3), 948-954.
- Vidal (Ed.) (2012) 'Vidal 2012 : le dictionnaire (88e edn).' (Paris)
- Vieira SM, Theodoro KH, Glória MBA (2007) Profile and levels of bioactive amines in orange juice and orange soft drink. *Food Chemistry* **100**(3), 895-903.
- Wheaton TA, Stewart I (1965) Quantitative analysis of phenolic amines using ion-exchange chromatography. *Analytical Biochemistry* **12**(3), 585-592.
- Wheaton TA, Stewart I (1969) Biosynthesis of synephrine in citrus. *Phytochemistry* **8**(1), 85-92.
- Wheaton TA, Stewart I (1970) The distribution of tyramine, N-methyltyramine, hordenine, octopamine, and synephrine in higher plants. *Lloydia* **33**(2), 244-254.
- Zenk JL, Leikam SA, Kassen LJ, Kuskowski MA (2005) Effect of lean system 7 on metabolic rate and body composition. *Nutrition* **21**(2), 179-185.

ANNEXES

Annexe 1 : Rapporteurs, membres du groupe de travail « Nutrivigilance » et du CES « Nutrition humaine »

Annexe 2 : Teneur en *p*-synéphrine dans les fruits frais

Annexe 3 : Teneur en *p*-synéphrine dans les fruits entiers séchés

Annexe 4 : Teneur en *p*-synéphrine dans les jus de fruits

Annexe 5 : Teneur en *p*-synéphrine dans les extraits secs

Annexe 6 : Teneur en *p*-synéphrine dans les compléments alimentaires

Annexe 7 : Etudes cliniques par voie orale

Annexe 8 : Etudes de cas d'évènements indésirables concernant des compléments alimentaires contenant de la synéphrine ou un extrait de *Citrus* sp. concentré en synéphrine

Annexe 9: Note d'appui scientifique et technique interne de l'Anses relatif à l' « estimation des apports en synéphrine dans la population française adulte »

ANNEXE 1 : RAPPORTEURS INITIAUX, MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL « NUTRIVIGILANCE » ET DU COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « NUTRITION HUMAINE »

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. Jacques BELEGAUD – PU honoraire – Université Picardie- Amiens, UFR Sciences Pharmaceutiques
M. Xavier BIGARD – PR – Conseiller scientifique du président de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage, Paris
Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU – Université Paris-Descartes, UFR de Pharmacie
M. Patrick FRIOCOURT – PH – Centre Hospitalier de Blois
M. Thierry HENNEBELLE – MCU – Université de Lille II, UFR de Pharmacie

GROUPE DE TRAVAIL « NUTRIVIGILANCE » (MANDATURE 2012-2015)

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH – Université Aix-Marseille II, UFR de médecine
M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH – Hôpital Universitaire Paul Brousse, Département de Médecine Infectieuse et Tropicale, de Médecine Interne et de Médecine des Addictions
Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU – Université Paris-Descartes, UFR de Pharmacie
M. Pierre CHAMPY – PU – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie
Mme Fatiha EL BABILI – Chercheur – Université Paul Sabatier Toulouse III
M. Fabien GUIBAL – PH – AP-HP Hôpital Saint Louis, Paris
M. Thierry HENNEBELLE – MCU – Université de Lille II, UFR de Pharmacie
Mme Christine LAFFORGUE – MCU – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie
Mme Anne-Marie MARIOTTE – PU honoraire – Université de Grenoble, UFR de Pharmacie
M. Jean-Marie RENAUDIN – PH – Centre hospitalier Emile Durkheim, Epinal
M. Mohamed Faouzi SAFRAOU – PH – Ancien Praticien Attaché à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
M. Alain SERVIN – Retraité, ex-DR Inserm – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie, CNRS UMR 8076
M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU – Université de Strasbourg, UFR de Pharmacie

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « NUTRITION HUMAINE » (MANDATURE 2012-2015)

Président

M. François MARIOTTI – MC – AgroParisTech, UFR de biologie et nutrition humaines

Membres

Mme Latifa ABDENNEBI-NAJAR – DR – Institut Polytechnique la Salle de Beauvais, Equipe UP 2012.10.101 EGEAL
M. Jacques BELEGAUD – PU honoraire – Université Picardie- Amiens, UFR Sciences Pharmaceutiques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – Pr – Bordeaux Sciences Agro, U862 Inserm

Mme Marie BODINIER – CR – Inra de Nantes, UR1268 Biopolymères Interactions Assemblages (BIA), équipe allergie

M. Marc BONNEFOY – PU-PH – Université Claude-Bernard Lyon 1, UFR de Médecine Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Inserm 1060

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR – CESP Inserm U1018 équipe 9 « Nutrition, hormones et santé des femmes»

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH – AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique, CIC 0901

M. Olivier BRUYERE – Pr – Université de Liège, Département de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Unité de Soutien Méthodologique en Epidémiologie et en Biostatistique

Mme Sybil CHARRIERE – MCU-PH – Université Claude Bernard Lyon I, UFR de médecine Lyon Est, Hospices Civils de Lyon

M. Gérard CROS – PU – Université Montpellier 1, UFR de Pharmacie, unité : Institut des Biomolécules Max Mousseron, Cnrs-UMR 5247

M. Anthony FARDET – CR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

Mme Anne GALINIER – MCU-PH – Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse

M. Jean-François HUNEAU – Pr – AgroParisTech, UFR de biologie et nutrition humaines

M. Alexandre MACIUK – MCU – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie

M. André MAZUR – DR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

M. Gilles MITHIEUX – DR1 – Cnrs, unité Inserm 855 "nutrition et cerveau", Lyon

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR – Inra de Lyon, Laboratoire de Recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition

M. Claude MOULIS – PU émérite – Université Paul-Sabatier de Toulouse, UFR de Sciences Pharmaceutiques, UMR152

Mme Annie QUIGNARD-BOULANGE – DR émérite – Inserm, UMR 914 Inra/AgroParisTech

M. Alain SERVIN – Retraité, ex-DR Inserm – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie, Cnrs UMR 8076

Mme Ariane SULTAN – MCU-PH – CHU Montpellier, Hôpital Lapeyronie, équipe Nutrition-Diabète

M. Stéphane WALRAND – DR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

COORDINATION ANSES

Mme Irène MARGARITIS – PU – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition - Anses

M. Aymeric DOPTER – Pharm D – Chef de mission Nutrivigilance – Anses

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Pharm D – Chef de projet Nutrivigilance – Anses

ANNEXE 2 : TENEUR EN P-SYNEPHRINE DANS LES FRUITS FRAIS

Espèces	Zones de récolte	Teneurs en p-synéphrine (mg/g)	Références
Fruits frais entiers			
<i>Citrus aurantium</i> L.	Brésil (immatures)	0,41-0,48	Arbo <i>et al.</i> (2008)
<i>C. sinensis</i> L. Osbeck	Brésil (immatures)	0,62-0,99	Arbo <i>et al.</i> (2008)
<i>C. sinensis</i> L. Osbeck	Etats-Unis (Floride)	0,019	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>C. deliciosa</i>	Brésil (immatures)	0,77-1,97	Arbo <i>et al.</i> (2008)
<i>C. reticulata</i> Blanco Tangerine	Etats-Unis (Floride)	0,125	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>C. reticulata</i> Blanco Cleopatra mandarin	Etats-Unis (Floride)	0,280	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>C. limon</i>	Brésil (immatures)	0,37-0,45	Arbo <i>et al.</i> (2008)
<i>C. limonia</i>	Brésil (immatures)	0,12-0,51	Arbo <i>et al.</i> (2008)
<i>C. paradisi</i> Mac Grapefruit	Etats-Unis (Floride)	Nd	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
Pulpe de fruits frais hybrides (matures)			
<i>C. aurantium</i> L.	Chine	0,013-0,035	Mattoli <i>et al.</i> (2005)
Hybrides de <i>Citrus</i>	Chine	0,008-0,054	He <i>et al.</i> (2011)
Ecorces de fruits frais hybrides (matures)			
Hybrides de <i>Citrus</i>	Chine	0,010-1,02	He <i>et al.</i> (2011)
Feuilles			
<i>Citrus reticulata</i> Blanco Tangerine	Etats-Unis (Floride)	2,031	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>Citrus reticulata</i> Blanco Cleopatra mandarin	Etats-Unis (Floride)	2,215	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>Citrus sinensis</i> Obeck	Etats-Unis (Floride)	0,321	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)
<i>Citrus paradisi</i> Mac. Grapefruit	Etats-Unis (Floride)	Nd	Wheaton et Stewart (1969); Wheaton et Stewart (1970)

Nd : non détecté

ANNEXE 3 : TENEUR EN P-SYNEPHRINE DANS LES FRUITS SECHES

Espèces	Zones de récolte	Teneurs en p-synéphrine (mg/g)	Références
<i>Citrus aurantium</i> L.	Chine (immature) Chine (presque mature) Japon (immature) fruit Japon (mature) écorce Italie (mature) fruit	1,3-3,1 1,1-2,3 2,52 0,75 1-3,5	Kusu <i>et al.</i> (1992) Kusu <i>et al.</i> (1992) Pellati et Benvenuti (2007) Pellati et Benvenuti (2007) Pellati <i>et al.</i> (2002) ; Pellati <i>et al.</i> (2004) ; Pellati <i>et al.</i> (2005)
<i>C. unshiu</i> Markovich	Japon (mature) écorce	3,07	Pellati et Benvenuti (2007)
<i>C. reticulata</i> Blanco	Japon (immature) écorce Japon (Mature) écorce	6,23 2,38	Pellati et Benvenuti (2007)
<i>Citrus aurantium</i> Autres <i>Citrus</i> spp. <i>C. maxima</i> , <i>C. paradisi</i> , <i>C. medica</i> , <i>C. limon</i> , <i>C. grandis</i> , <i>C. aurantifolia</i> , <i>C. meyeri</i> , <i>Poncirus trifoliatus</i>	Différentes origines (mature) fruit	0,38-4,07 0,11- 2 Nd	Avula <i>et al.</i> (2005)

Nd : non détecté

ANNEXE 4 : TENEUR EN P-SYNEPHRINE DANS LES JUS DE FRUITS ET CONFITURES

Fruits		Teneurs en p-synéphrine (mg/L)	Autres	Références
Jus d'orange				
Orange	Hamlin Navel Pineapple Valencia	22 15 27 19		Wheaton et Stewart (1965)
<i>C. sinensis</i> Tan.	Marrs sweet orange	85	Tyramine : 4,82 mg/L	Uckoo <i>et al.</i> (2011)
<i>C. sinensis</i>	Valencia	23,3*		Kusu <i>et al.</i> (1996)
<i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>sinensis</i>	Tarocco Naveline Navel Jus 'Blanc' Jus 'Rouge'	26-35 * 12-15 * 13,2 * 13-16 * 30-32 *		Mattoli <i>et al.</i> (2005)
Orange	Marque A Marque B Marque C Marque D Marque E Marque F Marque G	16,3 21,8 15,8 14,7 17,9 15,5 10,1	Autres amines détectées dont putrescine (22,6 – 43,7 mg/L)	Vieira <i>et al.</i> (2007)
Orange	Différentes espèces dont <i>C. aurantium</i>	3,65- 60,66		Avula <i>et al.</i> (2007)
Jus de citron				
Citron	Bearss Meyer	2	Octopamine : 4 mg/L Tyramine : 25 mg/L	Wheaton et Stewart (1965)
<i>C. limon</i> Tan.	Meyer lemon	2,75	Octopamine : 16,29 mg/L Tyramine : 9,22 mg/L	Uckoo <i>et al.</i> (2011)
Citron		Nd		Avula <i>et al.</i> (2007)
Jus de mandarine, clémentine ou tangerine				

Fruits		Teneurs en p-synéphrine (mg/L)	Autres	Références
<i>C. reshni hort.</i> <i>Ex Tanaka</i> <i>C. reticulata ?</i>	Cleopatra mandarin	280	N-MeTyramine : 58 mg/L	Wheaton et Stewart (1965)
<i>C. unshiu</i> Markovich	Satsuma mandarin	54,5-160		Dragull <i>et al.</i> (2008)
<i>C. unshiu mikan</i>		35,5		Kusu <i>et al.</i> (1996)
<i>C. clementina</i> Tan.	Clémentine	114,61	Tyramine : 17 mg/L	Uckoo <i>et al.</i> (2011)
<i>C. reticulata</i> Tan.	Nova tangerine	78,28		Uckoo <i>et al.</i> (2011)
<i>Tangerine</i>	Dancy	125	Octopamine : 1mg/L Tyramine : 1 mg/L	Wheaton et Stewart (1965)
Jus de pamplemousse				
Pamplemousse	Duncan March Ruby red	Nd		Wheaton et Stewart (1965)
<i>C. paradisi</i> Macf.	Rio Red grapefruit	Nd		Uckoo <i>et al.</i> (2011)
<i>C. grandis</i> Tan.	Red fleshed pummelo	Nd		Uckoo <i>et al.</i> (2011)
Pamplemousse		Nd		Avula <i>et al.</i> (2007)
Confitures (mg/kg)				
Citrus		121		Kusu <i>et al.</i> (1996)
<i>C. aurantium</i>		0,9-51		Avula <i>et al.</i> (2007)
Pamplemousse		Nd		Avula <i>et al.</i> (2007)

Nd : non détecté

* : valeurs approchées basées sur des mesures en µg/g ou mg/100g

ANNEXE 5 : TENEUR EN P-SYNEPHRINE DANS LES EXTRAITS SECS

	Laboratoire fournisseur	Titre revendiqué	Teneurs en p-synéphrine %	Remarques	Références
Extrait sec <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>	marché local Italie		3,003-3,079	Octopamine 0,023- 0,028% Tyramine 0,055-0,056%	Pellati <i>et al.</i> (2002) ; Pellati <i>et al.</i> (2004)
Extrait hydroalcoolique <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>	Polichimica, Bologne, Italie,	Titre 6% Titre 4%	4,112-2,698	Racémisation partielle observée	Pellati <i>et al.</i> (2005)
Extrait hydroalcoolique <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>	Polichimica, Bologne, Italie,	Titre 6% Titre 4%	6,571-4,228	Présence de tyramine, octopamine, hordénine, <i>N</i> -méthyltyramine	Pellati et Benvenuti (2007)

ANNEXE 6 : TENEUR EN P-SYNEPHRINE DANS LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

Région d'approvisionnement	Nombre de produits analysés	Teneurs en p-synéphrine (mg/g)	Remarques	Références
Marché local, Italie	3	2,3-10,5	Racémisation partielle observée	Pellati <i>et al.</i> (2002) ; Pellati <i>et al.</i> (2004)
Provenances diverses	8	0,073-18,62	Présence de tyramine, octopamine, N-méthyltyramine	Avula <i>et al.</i> (2005)
Marché local, Italie	5	0,49-22,39	Racémisation partielle observée	Pellati <i>et al.</i> (2005)
Pharmacie, Italie	5	0,65-27,41	Présence de tyramine, octopamine, hordénine, N-méthyltyramine	Pellati et Benvenuti (2007)

ANNEXE 7 : ETUDES CLINIQUES PAR VOIE ORALE

Produits	Sujets traités	Commentaires sur les sujets	Commentaires sur l'étude	Durée	Dose de p-synéphrine (mg/j)	Dose de caféine (mg/j)	Effets indésirables (paramètres étudiés)	Références
PRISE UNIQUE								
Extrait de <i>Citrus aurantium</i>	18	pas d'ATCD cardiaque	Etude croisée en 2 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : extrait de <i>C. aurantium</i> / WO 1 semaine / placebo Pas de prise de caféine, CA ou stimulant 12 h avant et pendant les phases d'étude	8h	27	-	NON (pression sanguine, QT)	Min <i>et al.</i> (2005)
Extrait de <i>Citrus aurantium</i>	10 (par groupe)	Pas de caféine ou d'exercice physique pendant 8 à 10h	Etude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe témoin</u> : placebo (n=10) <u>groupes traités</u> : 4 groupes (n=10): synéphrine +/- hespéridine et naringine)	75 min	50	-	NON (pression sanguine, fréquence cardiaque)	Stohs <i>et al.</i> (2011)
Extrait de <i>Citrus aurantium</i>	15	22-29 ans pas d'ATCD cardiaque ou hypertension non fumeurs non obèses pas d'usage de CA ou OTC contenant du <i>Citrus aurantium</i> 1 mois avant l'étude	Etude croisée en 2 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : Extrait de <i>C. aurantium</i> / WO 1 semaine / placebo Pas de prise de caféine le jour de l'étude	6h	54	-	Augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque	Bui <i>et al.</i> (2006)

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2012-SA-0200 »

Produits	Sujets traités	Commentaires sur les sujets	Commentaires sur l'étude	Durée	Dose de p-synéphrine (mg/j)	Dose de caféine (mg/j)	Effets indésirables (paramètres étudiés)	Références
Extrait de <i>Citrus aurantium</i>	10	sujets non fumeurs, 19 à 42 ans, non obèses, pas d'ATCD cardiaque, pas d'hypertension	Etude croisée en 3 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : extrait de <i>C. aurantium</i> / WO 1 semaine / mélange / WO 1 semaine / Placebo	6h	46,9	-	Augmentation de la fréquence cardiaque	Haller <i>et al.</i> (2005)
Mélange	10		Pas de prise de caféine, de CA ou d'OTC 24h avant l'étude	6h	5,5	239,2	Augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine	
Mélange	10	20-31 ans, pratiquant un sport au moins 3 fois par semaine, non obèses, non fumeurs	Etude croisée en 3 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : Mélange + repos / WO 1 semaine / Mélange+ 30 min d'exercice 1h après la prise / WO 1 semaine / placebo + 30 min d'exercice 1h après la prise Pas de prise de caféine, de CA ou d'OTC 24h avant l'étude	2h	21	303	Augmentation de la pression sanguine diastolique (avec ou sans exercice)	Haller <i>et al.</i> (2008)
Mélange (+ Yohimbine et diiodothyronine)	10	19-32 ans, pratiquant une activité physique régulière	Etude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe témoin</u> : placebo (n=7) <u>groupes traités</u> : mélange (n=10)	2h	20	200	NON (variabilité de la fréquence cardiaque, pression sanguine) <u>Mais</u> diminution de l'hypotension post-exercice	Magalhães <i>et al.</i> (2013)

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2012-SA-0200 »

Produits	Sujets traités	Commentaires sur les sujets	Commentaires sur l'étude	Durée	Dose de <i>p</i> -synéphrine (mg/j)	Dose de caféine (mg/j)	Effets indésirables (paramètres étudiés)	Références
Mélange (+ <i>Garcinia cambogia</i> + polynicotinate de chrome)	10	pas d'ATCD cardiaque, non fumeurs, pas de CA depuis 6 semaines	Etude croisée en 2 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : mélange / WO 4jours/ placebo (= café)	3h	21,6	450	Augmentation de la pression sanguine systolique. NON (fréquence cardiaque et la pression diastolique)	Hoffman <i>et al.</i> (2006)
Mélange	23	Age moyen = 24,5ans IMC moyen = 26,6	Etude croisée en 2 étapes, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : mélange / WO 1 semaine / placebo	24h	52	704	NON (pression sanguine, rythme cardiaque)	Seifert <i>et al.</i> (2011)
PRISES REITEREES								
Extrait de <i>Citrus aurantium</i> (associé ou non à naringine et hespéridine)	25 (par groupe)	27-76 ans, IMC moyen = 30,8 Ratio femme/homme 8/2	Etude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe A</u> : extrait standardisé en <i>p</i> -synéphrine (98mg) sans naringine ni hespéridine (n=25) <u>groupe B</u> : extrait de <i>C. aurantium</i> contenant <i>p</i> -synéphrine (98mg), naringine (200mg) et hespéridine (1152 mg) (n=25) <u>groupe C</u> : placebo (n=25) 8 abandons de cause indéterminée, de répartition qualifiée d'homogène sur les 3 groupes, mais non détaillée	60 jours	98 mg	-	Différences faibles mais statistiquement significatives pour la fréquence cardiaque NON (pour la pression sanguine, les paramètres rénaux, hépatiques et hématopoïétiques. Aucun effet indésirable rapporté)	Kaats <i>et al.</i> (2013)

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2012-SA-0200 »

Produits	Sujets traités	Commentaires sur les sujets	Commentaires sur l'étude	Durée	Dose de p-synéphrine (mg/j)	Dose de caféine (mg/j)	Effets indésirables (paramètres étudiés)	Références
Extrait de <i>Citrus aurantium</i>	15	normotendus	Etude contrôlée par placebo	6 semaines	80	-	NON (pression sanguine, fréquence cardiaque)	Non publié Talbot <i>et al.</i> (2007)
Mélange (+ millepertuis)	9	sujets obèses pas d'ATCD cardiaque	Etude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe A</u> : mélange (n=9) <u>groupe B</u> : placebo (n=7) <u>groupe C</u> : rien (n=4) Pour tous les groupes: sport 3 jours/semaine + alimentation contrôlée à 1800kcal/j	6 semaines	58,5	528	NON (Pression sanguine, fréquence cardiaque, électrocardiogramme)	Colker <i>et al.</i> (1999)
Mélange	19	sujets obèses, pas de maladie cardiaque "non stabilisée" ou d'hypertension non contrôlée	Etude croisée, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe 1</u> : mélange (n= 19) <u>groupe 2</u> : placebo (riz) (n= 16) Régime alimentaire contrôlé 3 séances de sport/semaine pas de prise de caféine	8 semaines	36	? (guarana, mate)	NON (Pression sanguine, fréquence cardiaque)	Zenk <i>et al.</i> (2005)
Mélange (+éphédrine)	12	sujets obèses pas d'ATCD de maladie cardiaque ou d'hypertension	Etude, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>groupe traité</u> (n=12) <u>groupe placebo</u> (maltodextrine) (n=13)	8 semaines	10	400	NON (test hépatiques, pression sanguine, fréquence cardiaque)	Kalman <i>et al.</i> (2000)

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2012-SA-0200 »

Produits	Sujets traités	Commentaires sur les sujets	Commentaires sur l'étude	Durée	Dose de p-synéphrine (mg/j)	Dose de caféine (mg/j)	Effets indésirables (paramètres étudiés)	Références
Mélange (+éphédrine)	19	sujets obèses pas d'ATCD de maladie cardiaque, pas d'hypertension	Etude unicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo : <u>Groupe traité</u> (n=19): pendant 7 jours: 2 capsules/jour les 7 jours suivants: 4 capsules/j <u>groupe placebo</u> (n=8) consommation de café contrôlée, pas d'autre CA	14 jours	10	400	NON (Pression, fréquence cardiaque) <u>Mais</u> : plus d'effet indésirables (non graves) chez les sujets traités (sécheresse buccale, trouble du sommeil...)	Kalman <i>et al.</i> (2002) ; Kalman (2004)

WO : *washout* (période sans traitement permettant l'élimination du produit)

ATCD : antécédent

CA : complément alimentaire

OTC : *Over the counter* (médicaments sans ordonnance)

ANNEXE 8: ETUDES DE CAS D'ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES CONCERNANT DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DE LA SYNEPHRINE OU UN EXTRAIT DE CITRUS SPP. CONCENTRE EN SYNEPHRINE

Effets indésirables rapportés	Existence d'antécédents ou de facteurs de risque/contexte	Présence d'autres ingrédients/de caféine	Remarques concernant l'évolution	Références
Syndrome de Tako-tsubo (cardiomyopathie aiguë)	Sujet de 21 ans	? / Oui	Dix jours d'hospitalisation. Pas de séquelles. Pas de nouvel évènement à l'arrêt du produit	Chung <i>et al.</i> (2013)
Angine de poitrine sous Cortislim®	Ancien fumeur obèse, sous fibraté et aspirine/pas d'exercice particulier	Oui / Oui (extrait de thé vert)	Résolu à l'arrêt, mais les symptômes reprennent au bout de quelques mois sans réintroduction	Gange <i>et al.</i> (2006)
Infarctus du myocarde sous Edita's Skinny Pill®	Fumeuse (1 paquet et demi/jour), sédentaire, 55 ans, murmure cardiaque/pas d'activité physique particulière	Oui / Oui (guarana, thé vert) + consommation importante de café	Traitement symptomatique (thrombolyse)	Nykamp <i>et al.</i> (2004)
Infarctus du myocarde sous Nutrex Lipo-6x®	Pas d'antécédents personnels ou familiaux. Sujet jeune /Pris habituellement avant le sport ; l'évènement est survenu après 2 heures de sport	Oui (yohimbine, guggulstérone, phényléphrine, tyramine, hordénine) / Oui + consommation concomitante d'une boisson riche en caféine)	Traitement symptomatique	Thomas <i>et al.</i> (2009)
Syncope sous Xenadrine EFX®	Pas d'antécédents, sujet jeune et sportif/ effet survenu au cours d'une activité sportive à jeun.	Oui / Oui (thé vert, maté)	Pas de nouvel évènement à l'arrêt du produit	Nasir <i>et al.</i> (2004)
Fibrillation ventriculaire sous Hi-Tech Lipodrene®	Pas d'antécédents (5 paquets de cigarettes/an), sujet jeune et vraisemblablement sportif (militaire)/ effet survenu au cours d'exercices physiques (pompes)	Oui (selon les sources : présence d'éphédrine et/ou d' <i>Acacia rigidula</i> , connu pour contenir de nombreux composés de type phényléthylamine autres que la synéphrine (Clement <i>et al.</i> 1998) / Oui	Traitement symptomatique	Stephensen et Sarlay Jr (2009)
Tachyarythmie sous extrait de <i>C. aurantium</i> à 6% de synéphrine	Peu renseigné, patiente sous thyroxine/pas d'exercice physique particulier	Non / Non	Réapparition lors de la réintroduction	Firenzuoli <i>et al.</i> (2005)
Hypertension sous Xenadrine EFX®	34 ans, fumeuse (10 cigarettes/jour), antécédents de pré-éclampsie	Oui / Oui (thé vert, maté)	Traitement symptomatique	Moaddeb <i>et al.</i> (2011)

Effets indésirables rapportés	Existence d'antécédents ou de facteurs de risque/contexte	Présence d'autres ingrédients/de caféine	Remarques concernant l'évolution	Références
Accident vasculaire cérébral ischémique sous <i>Stacker 2®</i>	Sujet de 38 ans sans antécédents particuliers/ <i>pas d'exercice physique particulier</i>	Oui /Oui	Semble résolu à l'arrêt du produit	<i>Bouchard et al.</i> (2005)
Vasospasme et accident vasculaire cérébral sous <i>Xenadrine EFX®</i>	Sujet de 36 ans, sans antécédents particuliers	Oui / Oui (thé vert, maté)	Traitement symptomatique	<i>Holmes Jr et Tavee</i> (2008)
Infarctus du myocarde	Sujet de 39 ans, sans antécédents, compétition de body-building (diminution de la prise de liquide et régime riche en carbohydrates)	Oui (octopamine, tyramine, millepertuis) / Oui	Traitement symptomatique	<i>Smedema et Müller</i> (2008)
Colite ischémique sous <i>NaturalMax Skinny Fast®</i>	Pas d'antécédents	Oui / Oui	Pas de nouvel événement à l'arrêt du produit	<i>Sultan et al.</i> (2006)
Rhabdomyolyse	Sujet de 22 ans sans antécédents	Oui (yohimbine) / Oui	Traitement symptomatique Déficit sensoriel et moteur permanent au niveau des extrémités	<i>Burke et al.</i> (2007)

ANNEXE 9: NOTE D'APPUI SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE INTERNE DE L'ANSES RELATIF A L' « ESTIMATION DES APPORTS EN SYNEPHRINE DANS LA POPULATION FRANÇAISE ADULTE »

Maisons-Alfort, le 22 janvier 2014

**NOTE
d'appui scientifique et technique interne
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail**

relative à l' « estimation des apports en synéphrine dans la population française adulte »

L'Unité Observatoire des Consommations Alimentaires (UOCA) de l'Anses a reçu une demande d'appui scientifique et technique interne le 6 janvier 2014 de la part de la mission « Nutrivigilance » de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) de l'Anses relatif à l'estimation des apports en synéphrine dans la population française adulte.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

La mission « Nutrivigilance » de l'Anses réalise actuellement un avis relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir des fruits de *Citrus* spp. en contenant (Saisine n° « 2012-SA-0200 »).

Cet avis fait référence à un rapport³ du Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), ayant évalué, dans la population allemande, le niveau de consommation des agrumes pouvant contenir de la synéphrine ainsi que les apports minimum et maximum de synéphrine pouvant être associés à chaque type d'agrumes consommé.

Dans le but d'établir une comparaison entre ces résultats et ceux relatifs à la population française, la mission « Nutrivigilance » a sollicité l'UOCA pour fournir des données d'apports sur la population française à partir de l'étude INCA2. Les informations demandées correspondent à la consommation moyenne et à la valeur du 95^{ème} percentile des agrumes pouvant contenir de la synéphrine ainsi qu'à une simulation des apports minimum et maximum en synéphrine, dans la population adulte française.

2. ORGANISATION DES TRAVAUX

L'appui scientifique et technique interne a été réalisé par l'UOCA de la DER de l'Anses selon la méthodologie présentée ci-après.

■ **Origine et qualité des données de consommation utilisées : Etude INCA2**

Les données de consommation utilisées proviennent de l'étude INCA 2 effectuée en 2006-07 en 3 vagues auprès de 4079 individus âgés de 3 à 79 ans (1455 enfants de 3-17 ans et 2624 adultes de 18-79 ans).

La sélection des participants a été effectuée selon un plan de sondage à 3 degrés, stratifié sur la taille d'agglomération et la région, dans le recensement de la population de 1999 et les bases de logements neufs construits entre 1999 et 2004.

Le recueil des consommations des individus de l'échantillon a été réalisé à l'aide d'un carnet alimentaire de 7 jours sur lequel étaient notées la nature des aliments et les quantités consommées, estimées à l'aide d'un cahier photo, d'unités standards ou de mesures ménagères. Chaque ligne du carnet correspondait à un aliment (ou boisson) consommé. Dans le cas des produits industriels, le nom commercial et la marque de l'aliment consommé devaient être renseignés. L'ensemble des lignes d'aliments recueillis a été codifié à l'aide d'une nomenclature spécialement développée pour l'étude INCA 2 et comprenant 1280 items.

³ Health assessment of sports and weight loss products containing synéphrine and caffeine. BfR Opinion No. 004/2012, of 16 November 2012

Une pondération a été affectée à chaque individu des deux échantillons (enfants 3-17 ans et adultes 18-79 ans) afin d'assurer leur représentativité au niveau national (métropole hors Corse). Dans le cadre de cet appui scientifique et technique, les individus sous-déclarants n'ont pas été exclus pour l'estimation des niveaux de consommation et seuls les adultes ont été considérés.

■ **Aliments à prendre en compte pour estimer les niveaux de consommation**

Afin de permettre une comparaison aisée entre les niveaux de consommation allemands et français, le choix des aliments INCA2 pris en compte pour cet appui scientifique et technique a été basé sur la liste des aliments suivis dans le rapport du BfR, à savoir :

- oranges (*oranges*) ;
- jus d'orange (*orange juice*) ;
- mandarines/clémentines (*mandarins/clementines*) ;
- jus de mandarine (*mandarin juice*) ;
- citrons (*lemon*) ;
- jus de citron (*lemon juice*) ;
- confitures (*jam/marmalade*).

Dans le rapport du BfR, il est précisé que les données de consommation utilisées ne permettaient pas de distinguer les confitures d'agrumes de celles des autres fruits, celles-ci étant regroupées dans une seule et même catégorie *jam/marmalade*.

■ **Identification des catégories de produits suivies à partir des données INCA2**

Les agrumes cités ci-dessus sont à la fois consommés en tant qu'aliments mais également souvent en tant qu'ingrédients de recettes (salades de fruits, mélanges de jus, etc.). Ainsi, pour ne pas en sous-estimer la consommation, il a semblé préférable de tenir compte également de la consommation de ces agrumes via les recettes pouvant les contenir. Lorsqu'il n'était pas possible de savoir si les agrumes étudiés étaient ou non réellement contenus dans les recettes considérées par les libellés des carnets alimentaires, toutes les lignes y faisant référence ont été prises en compte. Des proportions de quantités d'agrumes ont ensuite été affectées pour chacune des recettes, celles-ci étant définies sur la base d'une comparaison avec des recettes similaires, industrielles ou faites maison. Seules les recettes comprenant une proportion significative d'agrumes (représentant plus de 5% de leur poids) ont été prises en compte pour l'étude et sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

• Oranges

Les consommateurs d'oranges ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant à l'item de la nomenclature : « orange fraîche », mais également à ceux des recettes suivantes :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
13134	salade de fruits frais	13034	orange fraîche	16
13999	fruit sans précision	13034	orange fraîche	15
24680	gâteau moelleux génoise fourrée à l'orange type chamonix	13034	orange fraîche	11,8
1017	sangria	13034	orange fraîche	5,8

• Jus d'orange

Les consommateurs de jus d'orange ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant aux items suivants de la nomenclature : « jus d'orange à base de concentré pasteurisé », « jus d'orange pressé maison », « pur jus d'orange pasteurisé », « nectar d'orange pasteurisé ». Toutes les lignes correspondant aux recettes suivantes ont également été prises en compte :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
2069	cocktail de jus de fruits à base de concentré pasteurisé	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	65
2004	jus de fruits sans précision	2013	jus d'orange pressé maison/jus d'orange à base de concentré pasteurisé/pur jus d'orange pasteurisé	62
18304	boisson plate aux fruits 10 à 50% de jus à teneur réduite en sucre type minute maid fresh mix	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	32
42	cocktail type punch planteur	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	22
1017	sangria	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	16,8
18342	boisson plate à l'orange 10 à 50% de jus sucrée type oasis orange	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	13
18343	boisson au jus de fruits et au lait type danao	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	13
18301	boisson gazeuse au jus d'orange avec pulpe environ 14% de fruit sucrée type orangina	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	11,5
18019	boisson gazeuse aux fruits 10 à 50% de jus sucrée type fanta orange	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	10
18330	boisson plate aux fruits exotiques 10 à 50% de jus sucrée type banga exotique ou oasis cocktail tropical	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	6
18340	boisson gazeuse aux fruits et aux édulcorants type fanta light orange ou orangina light tentation	2012	jus d'orange à base de concentré pasteurisé	5,7
2008	cocktail sans alcool à base de jus de fruits et de sirop	2013	jus d'orange pressé maison	30
2035	cocktail de purs jus de fruits pasteurisé	2070	pur jus d'orange pasteurisé	28
2002	cocktail de purs jus de fruits multivitaminé pasteurisé	2070	pur jus d'orange pasteurisé	20
43	cocktail alcoolisé	2070	pur jus d'orange pasteurisé	8

- Mandarines/clémentines

Les consommateurs de mandarines et/ou clémentines ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant à l'item de la nomenclature : «Clémentine ou mandarine fraîche» ainsi qu'à la recette :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
13999	fruit sans précision	13024	clémentine ou mandarine fraîche	9

- Jus de mandarine

Les consommateurs de jus de mandarine ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant à l'item de la nomenclature : «Pur jus de mandarine ou de clémentine pasteurisé» et également à celui de la recette :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
2002	cocktail de purs jus de fruits multivitaminé pasteurisé	2034	pur jus de mandarine ou de clémentine pasteurisé	6

- Citrons

Les consommateurs de citrons ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant aux items de la nomenclature : «Citron frais» et « Lime dit citron vert pulpe ». Les lignes correspondant aux recettes suivantes ont également été prises en compte :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
31025	sorbet tout type	13009	citron frais	6
1017	sangria	13009	citron frais	5,8
25488	sandwich baguette saumon fumé beurre	13009	citron frais	5,2

- Jus de citron

Les consommateurs de jus de citron ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant aux items de la nomenclature : « Jus de citron pressé maison » et « Pur jus de lime (citron vert) pasteurisé » ainsi qu'aux items de recettes suivants :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
25537	carpaccio de saumon	2007	jus de citron pressé maison	19,7
25538	carpaccio de boeuf	2007	jus de citron pressé maison	14
25621	houmous	2007	jus de citron pressé maison	8

- Confitures

Les consommateurs de confitures ont été identifiés à partir des lignes de consommation des carnets alimentaires renvoyant aux items de la nomenclature : « confiture d'orange » et « confiture ou marmelade tout type », lorsque le libellé du carnet de consommation précisait une confiture comprenant des agrumes, de l'orange, de la mandarine, de la clémentine ou du citron. Les lignes des carnets alimentaires comprenant l'item suivant ont également été prises en compte :

CODAL de la Recette	RECETTES	CODAL de l'Ingrédient	INGREDIENTS	% de l'Ingrédient dans la Recette (en poids)
24686	gâteau moelleux génoise fourrée à l'orange enrobée de chocolat type pim's	31039	confiture d'orange	37

Dans la mesure où il était possible d'identifier précisément les confitures d'agrumes consommées dans l'étude INCA2, seuls ces aliments ont été pris en compte pour cet appui scientifique et technique, contrairement au rapport du BfR, qui ne distingue pas les fruits mis en œuvre dans les confitures suivies et surestime ainsi l'apport en synéphrine via cet aliment.

■ Données de concentration en synéphrine

Les fourchettes de concentrations en synéphrine des agrumes utilisées pour l'estimation des apports ont été établies d'après les données de la littérature relevées dans les annexes de l'avis de l'Anses⁴.

Tableau 1 : Concentrations minimum et maximum en synéphrines (en mg/g) dans les agrumes, utilisées pour les simulations d'apports dans la population française adulte.

Concentrations en synéphrine en mg/g	Espèces	Minimum (en mg/g)	Maximum (en mg/g)	Références
Oranges	<i>C. sinensis</i>	0,013	0,035	Matolli et al. (2005)
Jus d'orange	Orange / <i>C. sinensis</i> Tan.	0,00365	0,085	Avula et al. (2007) / Uckoo et al. (2011)
Mandarines/Clémentines	Hybrides de <i>Citrus</i>	0,008	0,054	He et al. (2011)
Jus de mandarine	<i>C. unshiu mikan</i> / <i>C. reshni hort. Ex Tanaka C. reticulata?</i>	0,0355	0,28	Kusu et al. (1996) / Wheaton et Stewart (1965)
Citrons	<i>C. limon</i>	0,37	0,45	Arbo et al. (2008)
Jus de citron	Citron / <i>C. limon</i> Tan.	0,002	0,00275	Wheaton et Stewart (1965) / Uckoo et al. (2011)
Confitures	<i>C. aurantium</i> / <i>Citrus</i>	0,0009	0,121	Avula et al. (2007) / Kusu et al. (1996)

⁴ Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir des fruits de *Citrus* spp. en contenant (non publié, en cours de finalisation). Saisine n° « 2012-SA-0200 ».

Pour les fruits, les données sont issues du tableau de l'annexe 2 : teneur en p-synéphrine dans les fruits frais ; plus précisément de la partie « Pulpe de fruits frais hybrides (matures) » pour les oranges et les mandarines/clémentines et de la partie « Fruits frais entiers » pour les citrons (seules données disponibles pour cet agrume). Pour les concentrations dans les jus de fruits et les confitures, les valeurs minimum et maximum de teneurs en synéphrine par jus de fruits ont été relevées dans l'annexe 4.

Les teneurs en synéphrine retenues pour les simulations d'apports fournies dans cet appui scientifique et technique sont reportées dans le tableau 1.

■ Estimation des apports minimum et maximum en synéphrine

Le rapport du BfR présente les apports en synéphrine dans la population allemande associés à la consommation des différents agrumes étudiés, et propose une fourchette de teneurs, selon que tous les agrumes consommés présentent une même concentration minimum en synéphrine ou une même teneur maximum. Les concentrations par type d'agrumes ont été choisies à partir d'un relevé de différentes concentrations disponibles dans la littérature⁵.

Pour estimer ces fourchettes d'apports, les estimations de consommation (moyenne et au 95^{ème} percentile) ont été multipliées par les concentrations minimum et maximum choisies.

Une fourchette d'exposition totale en synéphrine est également présentée pour une consommation moyenne d'agrumes et pour une consommation élevée. La méthode employée pour calculer cette fourchette n'est cependant pas précisée.

Pour être en mesure de fournir des données comparables à celles du rapport du BfR, les apports minimum et maximum en synéphrine dans la population française adulte par type d'agrumes ont été simulés de la même façon dans cet appui : la moyenne et la valeur du 95^{ème} percentile de la consommation individuelle journalière pour chaque type d'agrumes ont été multipliées par les concentrations minimum et maximum présentées dans le tableau 1.

Sans indication particulière sur le calcul de l'exposition totale en synéphrine dans le rapport du BfR, la méthode semblant la plus pertinente pour obtenir cette information a été utilisée dans cet appui : les concentrations minimum et maximum en synéphrine de chaque type d'agrumes ont été appliquées aux consommations individuelles de l'étude INCA2, permettant ainsi de définir les apports individuels minimum et maximum en synéphrine et d'en calculer la moyenne et la valeur du 95^{ème} percentile.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

Les résultats présentés ci-dessous détaillent, pour chaque type d'agrumes, la consommation moyenne et la valeur du 95^{ème} percentile, pour l'ensemble de la population adulte puis uniquement pour les consommateurs adultes de chaque type d'agrumes. Sont également présentées des fourchettes d'apports totaux en synéphrine pour une consommation moyenne d'agrumes ou pour une consommation élevée. Les résultats ont été estimés en prenant en compte les contraintes liées à l'échantillonnage complexe de l'étude INCA2 et la pondération individuelle, pour être les plus représentatifs possible.

■ Dans l'ensemble de la population adulte

Le Tableau 2 présente les niveaux de consommation des agrumes étudiés ainsi qu'une fourchette des apports en synéphrine estimée pour chaque type d'agrumes considéré, dans l'ensemble de la population adulte française.

⁵ Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. BfR Opinion No. 004/2012, of 16 November 2012

Tableau 2 : Niveaux de consommations (g/jour) et apports minimum et maximum en synéprine (mg/jour) selon les agrumes consommés dans l'ensemble de la population adulte française.

Dans l'ensemble de la population adulte		Consommation totale (en g/jour)	Apports en synéprine avec des teneurs minimum (en mg/jour)	Apports en synéprine avec des teneurs maximum (en mg/jour)
Oranges	N	2624		
	Moyenne	7,6	0,1	0,3
	P95	43,9	0,6	1,5
Jus d'orange	N	2624		
	Moyenne	40,3	0,1	3,4
	P95	185,2	0,7	15,7
Mandarines, Clémentines	N	2624		
	Moyenne	7,1	0,1	0,4
	P95	47,1	0,4	2,5
Jus de mandarine	N	2624		
	Moyenne	0,5	0,02	0,1
	P95	0	0	0
Citrons	N	2624		
	Moyenne	0,2	0,1	0,1
	P95	1,1	0,4	0,5
Jus de citron	N	2624		
	Moyenne	0,9	0,002	0,003
	P95	3,4	0,01	0,01
Confitures	N	2624		
	Moyenne	0,3	0,0003	0,04
	P95	0	0	0

Le Tableau 3 propose une fourchette des apports totaux en synéprine estimés au niveau individuel dans l'ensemble de la population française adulte. Les estimations présentées correspondent à la moyenne des apports individuels et aux apports au 95^{ème} percentile.

Tableau 3 : Apports totaux, moyens et au 95^{ème} percentile, estimés à partir des concentrations minimum et maximum en synéprine (mg/jour) dans l'ensemble de la population française adulte.

Dans l'ensemble de la population adulte		Apports en synéprine avec des teneurs minimum (en mg/jour)	Apports en synéprine avec des teneurs maximum (en mg/jour)
Apports totaux en synéprine	moyens	0.4	4.3
	au 95 ^{ème} percentile	1.5	17.7

■ **Chez les adultes seuls consommateurs**

Le Tableau 4 présente les niveaux de consommation des agrumes étudiés ainsi qu'une fourchette des apports en synéphrine estimée pour chaque type d'agrumes considéré, chez les adultes seuls consommateurs.

Tableau 4 : Niveaux de consommation (g/jour) et apports minimum et maximum en synéphrine (mg/jour) selon les agrumes consommés chez les adultes seuls consommateurs.

Chez les adultes seuls consommateurs			Consommation totale (en g/jour)		Apports en synéphrine avec des teneurs minimum (en mg/jour)	Apports en synéphrine avec des teneurs maximum (en mg/jour)
Oranges	N	Taux de consommateurs (IC95%)	608	20,9% (19,3-22,5)		
	Moyenne		36,5		0,5	1,3
	P95		122,1		1,6	4,3
Jus d'orange	N	Taux de consommateurs (IC95%)	1223	47,3% (45,2-49,4)		
	Moyenne		85,3		0,3	7,2
	P95		250,0		0,9	21,3
Mandarines, Clémentines	N	Taux de consommateurs (IC95%)	676	20,9% (19,3-22,5)		
	Moyenne		34,1		0,3	1,8
	P95		82,5		0,7	4,5
Jus de mandarine	N	Taux de consommateurs (IC95%)	96	3,8% (3,0-4,6)		
	Moyenne		12,3		0,4	3,4
	P95		71,4		2,5	20,0
Citrons	N	Taux de consommateurs (IC95%)	233	9,1% (7,9-10,2)		
	Moyenne		2,4		0,9	1,1
	P95		6,8		2,5	3,0
Jus de citron	N	Taux de consommateurs (IC95%)	327	12,5% (11,1-13,9)		
	Moyenne		7,5		0,02	0,02
	P95		34,3		0,1	0,1
Confitures	N	Taux de consommateurs (IC95%)	83	2,9% (2,2-3,6)		
	Moyenne		11,6		0,01	1,4
	P95		30,0		0,03	3,6

Le Tableau 5 propose des apports totaux en synéphrine estimés au niveau individuel chez les seuls consommateurs adultes. Les estimations présentées correspondent à la moyenne des apports individuels et aux apports au 95ème percentile.

Tableau 5 : Apports totaux, moyens et au 95^{ème} percentile, estimés à partir des concentrations minimum et maximum en synéphrine (mg/jour) chez les adultes seuls consommateurs d'agrumes.

Chez les adultes seuls consommateurs		Apports en synéphrine avec des teneurs minimum (en mg/jour)	Apports en synéphrine avec des teneurs maximum (en mg/jour)
Apports totaux en synéphrine	moyens	0.6	6.2
	au 95ème percentile	1.8	20.0

■ Commentaires

Les apports totaux estimés pour la population française adulte sont globalement plus faibles que ceux présentés dans le rapport du BfR pour la population allemande, en raison notamment d'une moindre consommation d'oranges en France et d'un meilleur ciblage des confitures consommées dans l'étude INCA2.

■ Limites de l'étude

La comparaison entre les données présentées dans cet appui et celles disponibles dans le rapport du BfR doit tenir compte des limites suivantes. En premier lieu, les données de consommation peuvent ne pas recouvrir exactement le même type d'aliments et recettes dans les deux études, ce qui est le cas pour les confitures par exemple. Ensuite, les effectifs étant assez faibles pour certains aliments (le jus de mandarine et les confitures notamment), la représentativité des données les concernant est à prendre avec précaution. De plus, les concentrations utilisées pour les simulations d'apports diffèrent entre les deux études pour les mandarines et le jus de citron. Enfin, il s'agit de comparer les apports totaux présentés dans les deux études avec prudence dans la mesure où ceux-ci n'ont peut-être pas été estimés de la même façon.

MOTS-CLES

INCA2, consommations alimentaires, Synéphrine, agrumes