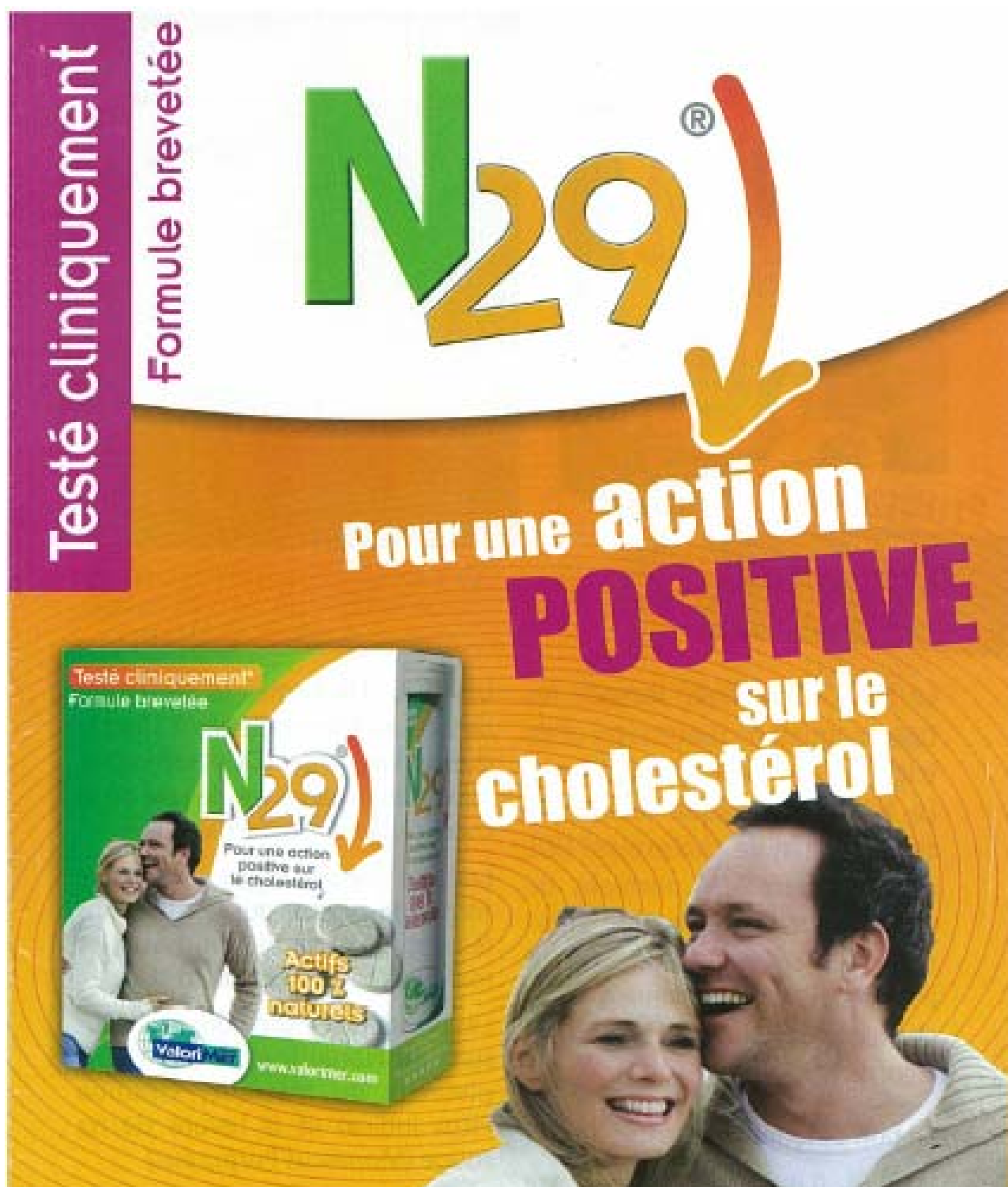


TOME 2

Testé cliniquement
Formule brevetée

N29[®]

Pour une **action**
POSITIVE
sur le
cholestérol



SARL JSC Consultants au capital de 218 600 €

3 Square Bugeaud - 78150 Le Chesnay - Tél. : +33 (0) 39 43 17 23 – Fax : +33 (0) 39 43 52 68
R.C.S. Versailles 483 155 354 00010 - APE 741G - N° TVA FR 21483155354

ANNEXES

1.	Formule et fiche technique	Page 1
2.	Dossier DGCCRF	Page 4
3.	Demande de brevet (France et International)	Page 10
4.	Texte du brevet.	Page 14
5.	Synthèse de l'étude clinique menée par le Professeur Cloarec	Page 24
6.	Packaging et argumentation commerciale	Page 30
7.	La levure de riz rouge	Page 32
8.	Le Nopal	Page 33
9.	Business Plan	Page 36



Testé cliniquement **Formule brevetée**

N29®

Pour une action positive sur le cholestérol

Le N29® est indiqué lorsque les taux sanguins de cholestérol HDL, LDL et de triglycérides sont déséquilibrés ; lorsque le taux sanguin de cholestérol LDL est supérieur à la moyenne, de même pour une élévation anormale des triglycérides, souvent associés, lorsque le taux de HDL cholestérol abaissé est également à corriger.

Le bon et le mauvais cholestérol :

Les LDL (Lipoprotéines de basse densité) ou « mauvais cholestérol », transportent le cholestérol du foie vers les autres organes et sont véhiculés par la circulation sanguine

Les HDL (Lipoprotéines de haute densité) ou « bon cholestérol », font le chemin inverse des LDL et sont acheminés des organes vers le foie où le cholestérol est éliminé par la bile.

Les triglycérides sont une autre forme de graisse qui circule dans le sang. En excès ils favorisent les maladies cardio-vasculaires.

Les principaux ingrédients du N29® sont du Nopal (cactus des Hauts plateaux du Mexique, *Opuntia Ficus Indica*) et la levure de riz rouge (*Monascus Purpureus*).

Le N29® a fait l'objet d'une étude clinique comparative pour le traitement des hyperlipoprotéïnémies en prévention primaire.

Après 6 mois d'un suivi diététique selon les techniques SUMMAX, 3 groupes ont été composés à partir des patients résistants à cette diététique (20 patients/groupe). Des dosages de cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol HDL et cholestérol LDL ont été prises à jeun au temps -180 (début étude), 0 (6 mois diététique), 45 et 90 jours (diététique + N29®).

Les pourcentages de variations à ces temps ont été calculés et traités statistiquement.

Les résultats cliniques montrent des diminutions similaires induites par le N29® et les statines pour le LDL et le cholestérol à 90 jours.

Le N29® se distingue par une baisse deux fois plus importante des triglycérides, par rapport aux Statines de synthèse à 90 jours et une augmentation trois fois plus importante des HDL par rapport aux statines.



Caractéristiques

Indications : N29® est indiqué lorsque les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides sont déséquilibrés

Propriétés : N29® est l'association de deux actifs d'origine végétale

- La levure de riz rouge (Monascus Purpureus)
- Le Nopal (Opuntia Ficus Indica)

N29® a fait l'objet d'une étude clinique comparative démontrant une amélioration des paramètres lipidiques du système cardio-vasculaire.

Conditions d'Utilisation : 1 comprimé matin et soir dans un demi-verre d'eau ou à croquer, pendant 3 mois. A renouveler si besoin

Composition : Nopal (Opuntia Ficus Indica), arôme fruit rouge, arôme citron, Levure de riz rouge (Monascus Purpureus), Vitamine C, Talc (qualité pharmaceutique), stéarate de magnésium, Chlorure de chrome.

Précautions d'emploi :

A consommer dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée, d'un mode de vie sain et d'une activité physique régulière. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes. A conserver à l'abri de la chaleur et de l'humidité. A utiliser sous surveillance médicale.

Présentation : Boîte de 3 tubes de 20 comprimés de 2 gr – Poids net 120 gr

Prix public : Ref : D039 / 1 boîte de 3 x 20 comprimés 30 €

Ref : P039 / 3 boîtes de 3 x 20 comprimés 75 € (Cure de 3 mois)

Laboratoires AGROBIO

Atelier B2
rue Paul Girod
61250 Damigny Les Founeaux
Tél: +33 (0)2 33 28 19 72
Fax: +33 (0)2 33 28 04 91
email: alencon@laboratoiresagrobio.fr
web: http://www.laboratoiresagrobio.fr

VALORIMER

8 Rue Victor HUGO
29124 PONT L'ABBE CEDEX

9530

RAPPORT D'ESSAI**N° Dossier**

2011.02.07.0006.0001

Identification de l'échantillon : N19
Conditionnement : TUBE
Numéro de lot : EGMG901
DLC/DLUO : 07/2013

Prise en charge :

Prélèvement : Client
Transport : Client
Date (température) de prélèvement : 04/02/2011 ()
Date (température) de réception : 07/02/2011 ()
Date d'analyse : 07/02/2011

COMPTE-RENDU D'ANALYSES MICROBIOLOGIQUES

Germes recherchés (Méthodes)	Critères	Résultats
Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires / g (Pharmacopée européenne 6.7)	1 000	< 100
Escherichia coli / g (Pharmacopée européenne 6.7)	Absence	Absence
Staphylococcus aureus / g (Pharmacopée européenne 6.7)	Absence	Absence
Salmonella / 25 g (Pharmacopée européenne 6.7)	Absence	Absence
Germes aérobies viables totaux / g (Pharmacopée européenne 6.7)	100 000	< 1 000
Levures et moisissures totales / g (Pharmacopée européenne 6.7)	10 000	< 100

Conclusion :

Au vu des critères mentionnés, la qualité microbiologique est : **SATISFAISANTE**

Pour déclarer, ou non, la conformité à la spécification, il n'a pas été tenu explicitement compte de l'incertitude associée au résultat.

Validé le 14 février 2011

Laurent THOMAS
Responsable Technique



ne : nombre estimé (XP V 08-102)

VALORIMER

N 29

Complément Alimentaire

Article 16

23/11/2009

Comprimé 2000 mg

TABLE DES MATIÈRES

1.1 Nom et coordonnées du pétitionnaire.....	3
1.2 Identification du responsable figurant sur l'étiquetage du produit.....	3
1.3 Identification des autres intervenants.....	3
2.1 Présentation du complément alimentaire.....	4
2.1.1 Forme de présentation et conditionnement.....	4
2.1.2 Dose journalière recommandée (DJR) et autres recommandations d'emploi.....	4
2.1.3 Population(s) ciblée(s), précautions d'emploi éventuelles.....	4
2.1.4 Allégations utilisées.....	4
2.2 Liste des ingrédients.....	5
2.3 Analyse quantitative du complément alimentaire.....	7
2.3.1 Nutriments.....	7
2.3.1.1 Plantes et préparations de plantes.....	7
2.3.2 Microorganismes.....	8
2.3.3 Arôme.....	8
2.3.4 Additifs technologique.....	8
2.4 Étiquetage.....	9

Déclaration de mise sur le marché en accord au Décret N 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires

Valorimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Codex

Valorimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Codex

1/ IDENTIFICATION DES OPERATEURS.

1.1 NOM ET COORDONNEES DU PETITIONNAIRE.

Valorimer
8 rue Victor Hugo
B.P. 29106
29124 Pont L'Abbe Cedex

Tel : 02 98 90 30 30
Fax : 02 98 90 31 96
Email : contact@valorimer.fr

1.2 IDENTIFICATION DU RESPONSABLE FIGURANT SUR L'ETIQUETAGE DU

PRODUIT.

Valorimer
8 rue Victor Hugo
B.P. 29106
29124 Pont L'Abbe Cedex

1.3 IDENTIFICATION DES AUTRES INTERVENANTS.

NGO Nature
ZA DE LA GARE
BRANDERION 56700
France
tél: 02 97 85 10 15
fax: 02 97 85 54 82

Valorimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

2/ DONNEES RELATIVES AU COMPLEMENT ALIMENTAIRE.

2.1 PRESENTATION DU COMPLEMENT ALIMENTAIRE.

2.1.1 FORME DE PRESENTATION ET CONDITIONNEMENT

Comprimé de 2 grammes en étuis de 3 tubes de 20 comprimés

2.1.2 DOSE JOURNALIERE RECOMMANDEE (DJR) ET AUTRES RECOMMANDATIONS D'EMPLOI

2 Comprimés par jour.

2.1.3 POPULATION(S) CIBLE(S), PRECAUTIONS D'EMPLOI EVENTUELLES...

Cible : Pas de Cible particulière

Précautions d'emploi : Ce produit ne doit pas remplacer une alimentation équilibrée. Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée. Tenir hors de portée des enfants. Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes. Testé cliniquement.

2.1.4 ALLEGATIONS UTILISEES

« Riche en Vitamine C » 100 % AJR

« Protection des protéines et des lipides des dommages oxydatifs »

« Maintien du métabolisme Énergétique »

Valorimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

2.2 LISTE DES INGREDIENTS.

Ingrédients à but nutritionnel ou physiologique	
Nutriments	Vitamine C Chlorure de Chrome
Plantes et extraits de plantes	Nopal
Substances à but nutritionnel ou physiologique	
Micro-organismes	Lévre de riz rouge
Arôme	Arôme Fruits rouges Arôme Citron
Autres ingrédients	
Additifs technologiques	Talc Stéarate de Magnésium Advantol
Autres	

2.3 ANALYSE QUANTITATIVE DU COMPLEMENT ALIMENTAIRE.

2.3.1 NUTRIMENTS

Nom de la vitamine ou du minéral	Quantité par 100 g (ou 100 mL) pour la norme nutritionnelle, telle que définie par l'annexe 1 de l'appart. homologuée recommandée, tel que définie par l'annexe 1 de l'ordonnance 1993	% de la norme nutritionnelle recommandée, tel que définie par l'annexe 1 de l'ordonnance 1993
Vitamine C	60 mg	32 %
Chlorure de Chrome (Cr / 11.7 µg / 0.5 µg)	46.8 %	94.6 %

2.3.1 PLANTES ET PREPARATIONS DE PLANTES

Nom français	Nom scientifique	Famille botanique	Partie(s) de la plante	Type d'extrait	Ratio plante / extrait	Quantité de l'extrait par 100 g (ou 100 mL) du complément alimentaire	Extractions réalisées conformément à l'annexe 1 de l'ordonnance 1993
Nopal (cactus de sucre)	Opuntia ficus-indica	Cactaceae	Feuilles de cactus	Extrait de cactus	1:1	300 mg	Extrait de cactus

Valdimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

Valdimer,
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

2.4 ÉTIQUETAGE.

2.3.2 MICROORGANISMES

Nom Français	Nom scientifique	Quantité par dose (200 mg/mL)	Exigences relatives réglementaires prévues par les normes pharmaceutiques au sein de l'Union européenne
Levure de Riz Rouge*	ANABELES SUPPLEVUS	90 mg	Conforme à l'Union européenne - Garantie - 100 % de pureté

2.3.3 AUCUNE

Nom Français	Nom scientifique	Quantité par dose (200 mg/mL)	Exigences relatives réglementaires prévues par les normes pharmaceutiques au sein de l'Union européenne
FELTUSPERS Ollon		100 mg 100 mg	Conforme à l'Union européenne - Garantie - 100 % de pureté

2.3.4 ADDITIFS TECHNOLOGIQUES

Nom Français	Nom scientifique	Quantité par dose (200 mg/mL)	Exigences relatives réglementaires prévues par les normes pharmaceutiques au sein de l'Union européenne
Stéarate de Magnésium	E 472	7.2 mg	
Talc	E 551 ii	7.2 mg	
Ascorbate 200	Ascorbate (99%)	1 773.54 mg	

Valentines
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

Valentines
8, rue Victor Hugo, 29124 Pont L'abbé Cedex

ASSOCIATION NATIONALE DE PREVENTION MEDICALE

ANPM - 14 rue de l'Abbe de l'Epée 75005 Paris
région selon la loi 1901

FACTURE ETABLIE A L'ORDRE DE VALORIMER 8 RUE VICTOR HUGO PONT L'ABBE 29124

ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN PRODUIT NATUREL SUR LES
HYPERLIPOPROTEINEMIES

PRODUIT : M 29 PREPARE PAR VALORIMER

PHASE DE DIETETIQUE CONTROLEE DE 7 MOIS

PHASE DE CONTRÔLE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 3 MOIS

TROIS GROUPES DE 20 PATIENTS VOLONTAIRES

ASSOCIATION NATIONALE de PREVENTION MEDICALE

14 rue de l'ABBE DE L'EPEE 75005 PARIS

Professeur maurice Cloarec

8 Rue Duguay Trouin (75006)

0142222917

0145494604 (fax)

mauricecloarec@nsm.com

A.N.P.M@wanadoo.fr

No conseil de l'ordre 17214

CENTRE CARDIO VASCULAIRE :

5 place de la bastille (75004)

1 rue saint -antoine (75004)

0142746464 Dr Yves Elbèze

01 42 77 97 98 Dr Philippe Caillard

0142746934* secretaire a.n.p.m

fax 01 42 71 65 58

0142746463(fax)

URGENCES MEDICO CHIRURGICALES

Clinique geoffroy saint hilare 59 rue g st hilare

0144084000 -fax=0144084053

CENTRES DE RECRUTEMENT :

Médecine préventive HOPITAL AMERICAIN DE NEUILLY Dr Y ELBIEZE

C. I.E.M. 15 rue Jean Bart 75006 PARIS

Pr maurice CLOAREC UNIVERSITE PARIS 6 PIERRE et MARIE CURIE

LABORATOIRES de CONTRÔLE :

HOPITAL AMERICAIN

Centre Interprofessionnel d'ETUDES et d'EXAMENS MEDICAUX (C.I.E.M.)

Laboratoire ZAMARIA 49 Avenue de VERSAILLES (75016) 01 46 47 71 33

ASSOCIATION NATIONALE
DE PREVENTION MEDICALE
14, rue de l'Abbe de l'Epée - 75005 PARIS
APE 9129 - 089 35 106 0480 B
SINET 754 287 280 0029

M. Cloarec
PRESIDENT

ASSOCIATION NATIONALE
DE PREVENTION MEDICALE
14, rue de l'Abbe de l'Epée - 75005 PARIS
APE 9129 - 089 35 106 0480 B
SINET 754 287 280 0029

Pr Maurice CLOAREC
Dr Eric Duguytrouin
75006 PARIS - tel 01 42 29 17

P. Caillard

M. Cloarec

ANNEXE 3

VALORIMER
 8, rue Victor Hugo
 BP 29106
 29106 PONT L'ABBE CEDEX

VALR

A l'attention de Mme Katy DEWAGHE

Paris, le 8 décembre 2009

V/Réf.: Brevet Valorimer

N/Réf.: 30792/FR/VALR
 MG

Demande de Brevet en FRANCE
 N° 09 05 259 du 3 novembre 2009
 au nom de : VALORIMER

Messieurs,

L'Institut National de la Propriété Industrielle vient de nous faire connaître que, sur l'avis du Ministre d'Etat chargé de la Défense Nationale, vous êtes autorisés à divulguer, exploiter et déposer à l'étranger l'invention pour laquelle vous avez déposé la demande de titre de propriété industrielle citée en référence.

Nous vous précisons que cette autorisation laisse entière l'application, par les organismes compétents, des dispositions réglementaires qui soumettent à des conditions spéciales, telles qu'un agrément, une homologation, une autorisation de débit, etc., l'exploitation de certaines inventions.

Les services de l'Institut National de la Propriété Industrielle procéderont, au tour d'ordre du dossier, à l'examen tant administratif que technique des pièces déposées à l'appui de votre demande.

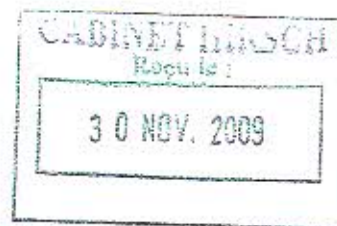
Veuillez agréer, Messieurs, l'expression de nos sentiments distingués.

Marc-Roger Hirsch
 Avocat à la Cour



www.hirschlex.com
 Bureaux secondaires à :
 - Munich (Allemagne)
 - Needingworth (GB)
 - Benelux
 - Charlotte (NC, USA)

Hirsch & Associés S.E.P. - 58, Avenue Marceau 75008 Paris France
 Tél.: 33 (0)153239210 Téléfax: 33 (0)147234913 mail@hirschlex.com
 Banque: BNP/Paris Marceau 30004 Agence 00237 Code 7004653185
 VAT: FR 73422810572 SIRET No.: 42281057200020 - NAF: 6910Z
 IBAN: FR76 3000 4002 3200 0200 4653 185 BIC(SWIFT): BNPAFRPPCE



DIRECTION DES BREVETS

CABINET HIRSCH ET ASSOCIES

CABINET D'AVOCATS 58 AV MARCEAU
75008 PARIS

Objet : Demande de brevet d'invention ou de certificat d'utilité N° : 09 05259

AUTORISATION DE DIVULGATION ET D'EXPLOITATION

Articles L. 612-8 à L. 612-10
du code de la propriété intellectuelle.

V/Réf : 30792 VALR 1

126

Paris, le 26 novembre 2009

Madame, Monsieur,

J'ai l'honneur de vous faire connaître qu'après avis du Ministre chargé de la Défense, habilité à prendre connaissance, à titre confidentiel, des demandes de brevet ou de certificat d'utilité auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle, l'autorisation de divulguer et d'exploiter l'invention, objet de la demande ci-dessus désignée, vous est accordée.

Cette autorisation a pour seul effet de vous délier de l'obligation de secret à laquelle vous étiez tenu, à l'égard des impératifs de la Défense Nationale.

L'instruction de votre dossier va se poursuivre en vue d'examiner sa conformité au regard des exigences des textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général de l'Institut National
de la Propriété Industrielle,
le Directeur des Brevets

Martine PLANCHE

Siège
26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléphone : 0 820 213 213
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr - contact@inpi.fr

Établissement public national
créé par la loi n° 51-444 du 19 avril 1951

INPI Direct : 0 820 213 211

AVOCATS AU BARREAU DE PARIS
European Patent Attorneys (EPA)
Community Trademark Attorneys (CTA)
Marc-Roger Hirsch EPA - CTA
Ingénieur ENSIS - Licencié en Sciences Physiques
Gérard-Gabriel Lamoureux CTA
Docteur en Droit - Spécialité Propriété Industrielle
Denis Schertenleib - CTA
Ph.D. Molecular Biology Solicitor England & Wales

Elizabeth Simpson Krarzia
CTA - LL.B London
Jean-Marc Lefrançois
CTA - DESS Droit U.E.
Elisabeth de Morelos CTA
Aviva Leszczynski CTA
DEA Droit des Affaires
Michael C. Maler LL.M. - CTA
Rechtsanwalt (Berlin Bar)
Inscrit en application de la Directive 98/3
Arnaud Auffrais CTA -
Docteur en Droit Privé P.I.
Olivia Ohana CTA - Master2 - P.I.
Georgia Devos DESS Droit des Aff

Yves Reinhardt EPA
Ingénieur ENSAIS - DEA Droit Privé
Emmanuelle Tévenin
CTA - DESS P.I.
Karine Maucœur
CTA - CEIPI
Lionel Martin
CEIPI - Ingénieur des Ponts
Sophie Leray
Master2 Droit des Affaires
Charline Di Luca DESS P.I.
Sarah Rocher-Matias Master2 P.I.
Cécile Delquie Master 2 P.I. NTIC

Franklin Renard - EPA
Ingénieur Ecole Centrale de Lyon
Yannick Hugodot - EPA
DEA Molecular Biology of the Cell
PhD Molecular Biology
Serge Vignesoult - EPA
Ingénieur INPG - PhD in Physics
Jean Claude Vieillefosse - EPA
Pharmacologist (Industrial Pharmacy)
Valérie Corizzi - EPA - PhD Chem
Ingénieur Ecole Polytechnique -
Sébastien Schauinger - EPA
DEA Molecular Biology
Thérèse Lependry - EPA - CTA
Ingénieur Chimie Toulouse MSc Chem.

Arnaud Pouderos
Aujain Eghball (C)
Frédéric Nguyen
Patrick Trabé (C)
Nancy Geffroy (C)
Brigitte Bocchi (C)
Ludvine Decobe
Dominique Laper
Michael Robins
François David
Julia Cohen Sola

VALORIMER
8, rue Victor Hugo
BP 29106
29124 PONT-L'ABBE CEDEX

VALR

A l'attention de Bernard DEWAGHE

Paris, le 12 juillet 2011

V/Réf.: Brevet Valorimer

N/Réf.: 30792/PCT VALR

Demande de Brevet Internationale
N° PCT/IB2010/054258 du 21 septembre 2010
au nom de : VALORIMER

Messieurs,

Nous vous prions de trouver ci-joint la demande internationale telle que publiée.

Le délai pour déposer dans les différents pays est repoussé à 30 mois à compter de la date de priorité, c'est-à-dire jusqu'au 3 mai 2012 et de 31 mois pour effectuer les formalités auprès de l'Office Européen des Brevets, c'est-à-dire jusqu'au 3 juin 2012.

Nous nous permettons de vous adresser notre note d'honoraires relative à notre intervention.

Veuillez agréer, Messieurs, l'expression de nos salutations distinguées.

Marc-Roger Hirsch
Avocat au Barreau de Paris
European Patent Attorneys
Community trademarks Attorneys

P.J.



www.hirschlex.com
Bureaux secondaires à :
- Munich (Allemagne)
- Needingworth (GB)
- Renelux

Hirsch & Associés S.E.P. - 58, Avenue Marceau 75008 Paris France
Tél.: 33 (0)153239210 Téléfax: 33 (0)147234913 mail@hirschlex.com
Banque: BNP/Paris Marceau 30004 Agence 00232 Cpte. 20046531/85
VAT : FR 73422810572 - SIRET No. : 42281057200020 - NAF : 6910Z
FRAN - 0076 3000 3000 3000 0000 4653 105 BREVETEDIPLOMA

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/055242 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A23L 1/30 (2006.01) A61K 36/06 (2006.01)
A61K 36/33 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2010/054258

(22) Date de dépôt international :
21 septembre 2010 (21.09.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0905259 3 novembre 2009 (03.11.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
VALORIMER [FR/FR]; 138 Vieille Route de
Rosporden, F-29000 Quimper (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : DEWAGHE,
Bernard [FR/FR]; 3 Bis rue de Beg Ar Fry, F-29980 Ile
Tudy (FR).

(74) Mandataires : HIRSCH Marc-Roger et al.; Hirsch &
Associés, 58 avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : COMPOSITION COMPRISING A NOPAL POWDER AND RED RICE YEAST

(54) Titre : COMPOSITION COMPRENANT UNE POUDRE DE NOPAL ET DE LA LEVURE DE RIZ ROUGE

(57) Abstract : The present invention relates to a composition comprising a nopal powder and red rice yeast, characterized in that the nopal powder is a powder of which the particle size is such that 37% of the particles have a size of between 104 µm and 515 µm, the rest of the particles having a size of less than 106 µm, and less than 60% of the particles have a size of less than 75 µm, and in that the red rice yeast is a yeast of which the statin concentration is at least 0.5% by weight relative to the total weight of the red rice yeast. In addition, the invention relates to a food supplement comprising this composition, to a method for obtaining this supplement or this composition and, finally, to the use of this supplement or of this composition for reducing the LDL-cholesterol level and the triglyceride level.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition comprenant une poudre de nopal et de la levure de riz rouge caractérisée en ce que - la poudre de nopal est une poudre dont la granulométrie est telle que 37% des particules présentent une dimension comprise entre 104 µm et 515 µm, le reste des particules présentant une dimension inférieure à 106 µm, et moins de 60% des particules présentent une dimension inférieure à 75 µm, et, - la levure de riz rouge est une levure dont la concentration en statines est d'au moins 0,5% en poids par rapport au poids total de la levure du riz rouge. De plus, l'invention concerne un complément alimentaire comprenant cette composition, un procédé d'obtention de cette complément ou de cette composition et finalement l'utilisation de ce complément ou de cette composition pour abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides.

WO 2011/055242 A1



N29
JSC Consultant
Mme E.Revellat

2010

VALORIMER

2

Brevet N29®

COMPOSITION COMPRENANT UNE POUDRE DE NOFAL ET DE LA LEVURE DE RIZ ROUGE ET COMPLEMENT ALIMENTAIRE COMPRENANT CETTE COMPOSITION

5

La présente invention a pour objet une composition comprenant une poudre de nofal et de la levure de riz rouge, un complément alimentaire comprenant cette composition et l'utilisation de ce complément alimentaire pour abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides.

10

Elle vise plus particulièrement une composition et les compléments alimentaires la contenant destinés à traiter les problèmes liés à la suralimentation, notamment l'hyperlipoprotéinémie. On comprend par hyperlipoprotéinémie l'augmentation de la quantité normale de lipides contenus dans le sang sous forme de lipoprotéines, notamment le LDL-cholestérol.

15

Le cholestérol, un lipide de la famille des stérols, joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. Il s'agit d'un composé hydrophobe ne se solubilisant pas dans le sang. Son transport est assuré par quatre types de lipoprotéines :

- Les lipoprotéines à basse densité (ou LDL : *Low Density Lipoprotein*) transportent le cholestérol des lieux de sécrétion vers les cellules de l'organisme. Des taux importants de LDL-cholestérol conduisent généralement au dépôt de cholestérol sur les parois des artères, ce qui accroît le risque de maladies cardiovasculaires et leur vaut le nom de «mauvais» cholestérol;

20

- Les lipoprotéines à haute densité (ou HDL : *High Density Lipoprotein*) déchargent les artères et les tissus extrahépatiques du cholestérol, et le ramènent vers le foie où il est dégradé; on parle alors de «bons» cholestérol;

25

- Les chylomicrosomes : ces lipoprotéines assurent le transport des lipides (cholestérol) de l'intestin vers les autres tissus

30

- Les lipoprotéines à très basse densité (ou VLDL : *Very Low Density lipoprotein*).

Depuis longtemps on cherche à abaisser le taux de «mauvais» LDL-cholestérol et, dans ce but, pour traiter la cholestérolémie de personnes susceptibles de souffrir de maladies cardiovasculaires, est utilisée une classe de produits pharmaceutiques, connue sous le nom de statines. Les statines agissent notamment en abaissant le taux de LDL-cholestérol dans le sang. Il s'agit d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. La HMG-CoA réductase (ou 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase ou encore HMGCR, EC 1.1.1.88) est l'enzyme qui régule la biosynthèse du cholestérol.

35

La classe des statines comprend entre autres l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine

Valorimer - 8 rue Victor Hugo - B.P. 28108 - 28124 Pont l'Évêque Cedex
Tel : 0033(0)286900500 - Email : contact@valorimer.com - Site : www.valorimer.fr

Les statines peuvent être obtenues par synthèse ou être d'origine naturelle. Parmi les statines largement utilisées pour leurs effets hypocholestérolémiants, on citera notamment la lovastatine (monacoline K), qui peut être d'origine synthétique ou d'origine naturelle et dont la formule est: (1S,3R,7S,8S,8aZ)-8-(2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxo-octan-2-yl]-éthyl)-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-naphtalén-1-yl-(2S)-2-méthyl-butanate (CAS n° 75330-75-5). La lovastatine est en outre très largement utilisée comme médicament pour traiter l'hypercholestérolémie. À l'origine, ce médicament était extrait d'une levure, *Monoascus ruber*. Obtenues par synthèse elles sont une source de frais de santé très élevés et elles donnent lieu à des effets secondaires, notamment dans le secteur neuromusculaire, les myalgies que présentent des patients sous traitement par les statines synthétiques inquitent l'ensemble du corps médical et parfois suscitent un rejet chez les patients traités.

La levure de riz rouge est un produit alimentaire largement utilisé dans plusieurs pays asiatiques et connu pour réduire les taux du LDL-cholestérol, qui est considéré comme étant un mauvais cholestérol. La principale statine que l'on trouve dans la levure de riz rouge, et qui est d'origine naturelle, est la lovastatine. La teneur en lovastatine de la levure de riz rouge, destinée à l'industrie agroalimentaire, peut varier de 0 à 0,58%. La levure de riz rouge est un champignon qui se développe sur le riz. Ce micro-organisme, *Monascus purpureus*, produit un pigment rouge caractéristique qui a donné son nom à la levure. Les suppléments à base de levure qui ont fait l'objet d'essais cliniques probants dans le passé pour leurs effets hypocholestérolémiants sont des extraits fabriqués à partir d'une souche spécifique appelée *Monascus purpureus* Went.

Outre les statines, on connaît d'autres régulateurs lipidiques, notamment les cladodes de certains cactus, assez largement utilisés dans l'alimentation en Amérique du Sud et Amérique Centrale. Ces cladodes, comme cela est rappelé dans EP 1 377 183, qui sont généralement apprécies sous l'angle alimentaire pour leur apport en eau et en hydrates de carbone, sont également utilisées en tant que plantes médicinales diurétiques, laxatives, antispasmodiques ou encore pour le traitement de fièvres, d'ulcères ou de l'hyperglycémie.

Il est indiqué dans ce EP 1 377 183, en particulier, que l'*Opuntia Ficus indica* communément appelé nopal- cultivé au Mexique, convient pour le traitement de l'obésité, de l'hyperlipidémie ou du diabète. Il y est également signalé que des études menées sur des sujets obèses, diabétiques et sains ont montré que l'ingestion de cladodes de nopal pendant plusieurs jours avant les trois principaux repas permettait de réduire de façon significative, chez les sujets obèses et diabétiques, leur taux de LDL-cholestérol, leur taux de triglycérides et leur poids [cf. «Effects of nopal (*Opuntia*) on serum lipids, glycaemia and body weights», archives mexicaines de la recherche médicale, Vol 14 n°2, 1983].

On a aussi constaté que cela permettait de réduire la glycémie des diabétiques et on a constaté par ailleurs que cela produisait un étalement dans le temps de l'assimilation des sucres. Tous ces avantages font que les cladodes du cactus *Opuntia Ficus indica* entrent dans la composition de produits thérapeutiques, prescrits dans le cas de diabètes, d'obésité, de mauvais cholestérol ou de troubles digestifs.

Un des paramètres de mesure de l'effet thérapeutique du nopal est le rapport connu sous le nom de «rapport de fixation»:

$$\frac{\text{masse de graisses fixée}}{\text{masse de produit actif}}$$

Dans ce contexte, le brevet EP 1 377 183 décrit une préparation ayant la propriété de fixer les graisses, à base de cladodes de la cactacée *Opuntia Ficus indica* de type comestible et au moins partiellement non assimilable, laquelle cactacée se présente sous forme d'une poudre de particules dont au moins 70% en poids ont une dimension inférieure à 100µm, donc passent les mailles d'un tamis dont la largeur de mailles est de 100µm. (ce qui correspond à une dimension de mailles de 148 mesh Tyler). En fait, selon une version préférée, définie dans ce brevet EP 1 377 183, au moins 90% en poids des particules de cactacée ont une taille inférieure à 75µm. De plus les particules de cactacée se présentent sous forme de granules enrobés d'un film acido-résistant, notamment gastro-résistant, et soluble dans le milieu intestinal, ce qui implique un traitement de ces particules en lits fluidisés...

Le complément alimentaire décrit dans ce brevet EP 1 377 183 contient comme source de nopal le produit NeOpuntia®, commercialisé par les Laboratoires BIO SE-RAE, consistant en une poudre lipophile contenant du nopal dont au moins 70% des particules ont une dimension inférieure à 100µm, (c'est-à-dire <155 mesh Tyler); en fait plus de 90% ont une dimension inférieure à 75µm. Il est spécifiquement mentionné dans ce brevet EP 1 377 183 (page 8, Tableau 5 en relation avec le test 3 qui y est décrit) que «l'on peut conclure avec certitude que la capacité à fixer l'huile d'une poudre de cactus est une fonction décroissante de la taille (dimension) des particules»

Cependant le complément alimentaire selon ce brevet européen n'est pas totalement satisfaisant en ce qui concerne les résultats auxquels il conduit. Il présente une très fine granulométrie entraînant des frais de broyage élevés et nécessite des traitements coûteux d'enrobage des particules en lit fluidisé. De plus, l'emploi du NeOpuntia® présentant une granulométrie aussi fine donne lieu à des risques de passage de la barrière intestinale et donc au passage dans le sang du dit produit, avec les conséquences que cela implique pour la santé.

On a également cherché à combiner les régulateurs lipidiques, notamment les statines, avec la poudre de nopal afin d'abaisser le taux d'absorption des graisses par le corps et d'abaisser le taux de LDL-cholestérol. Un produit de ce type, qui se propose de réguler le taux de cholestérol, est commercialisé sous le nom de CHOL'Germ®. Ce produit associe 4 ingrédients actifs dont le nopal, sous forme de la poudre commercialisée par la société Bio Sense Laboratoires sous le nom de NeOpuntia®, décrit ci-dessus, et la levure de riz rouge (Monascus purpureus). Ce produit est destiné à être utilisé à titre de complément alimentaire.

Le but de la présente invention est de fournir une nouvelle composition ayant un effet bénéfique sur les taux de cholestérol et palliant au moins partiellement les inconvénients précités.

La présente invention a pour objet une composition comprenant une poudre de nopal et de la levure de riz rouge, dans laquelle :

- la poudre de nopal est une poudre dont la granulométrie est telle que 37% des particules présentent une dimension comprise entre 104µm et 515µm, le reste des particules présentant une dimension inférieure à 106 µm et moins de 60% des particules présentent une dimension inférieure à 75µm,
- la levure de riz rouge est une levure dont la concentration en statines est d'au moins 0,5% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge, et
- la levure de riz rouge est une levure dont la concentration en statines est d'au moins 0,5% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge.

L'invention a en outre pour objet un complément alimentaire comprenant ladite composition et, à pour objet l'utilisation d'une telle composition ou dudit complément alimentaire pour entre autre abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides.

Par «au moins 60% en poids des particules de poudre de nopal présentant une dimension comprise entre 104µm et 90µm», on entend que les particules de poudre sont retenues par un tamis dont la dimension des mailles est de 104µm, soit 150 mesh Tyler.

Selon un mode de réalisation de la composition selon l'invention, 28% de la poudre de nopal présente une granulométrie comprise entre 150µm et 515µm.

Selon un autre mode de réalisation de la composition selon l'invention, la concentration en statines de la levure de riz rouge est d'au moins 1,5% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge.

Selon encore un autre mode de réalisation de la composition selon l'invention, la concentration en statines dans la levure de riz rouge par rapport au poids total de la levure de riz rouge entrant dans la composition est comprise entre 1,25 et 3,20%, de préférence

rence entre 2,00% et 2,80%, et plus particulièrement entre 2,40 et 2,70%. De façon générale, l'efficacité biologique de la composition croît avec la concentration en statines.

Selon un autre mode de réalisation encore, la composition contient également de la poudre d'Advantol®, un produit commercialisé par la société SPI Pharma. Il s'agit d'un produit satisfaisant aux normes FCC relativement aux produits destinés à être absorbés qui contient environ 65% de polyol et dont la granulométrie est comprise entre 60 et 140 mesh, soit entre 350µm et 112µm.

Ladite composition peut également contenir un ou plusieurs des composés sélectonnés dans le groupe comprenant la vitamine C, le chlorure de chrome, le silicate de magnésium, le talc de qualité pharmaceutique, des arômes et des excipients.

Selon une forme d'exécution de l'invention, la composition contient, exprimés en proportions pondérales par rapport au poids total de la composition, 10% à 90% de poudre de nopal et 0,05% à 45% de levure de riz rouge. De préférence elle contient 30% à 70% de poudre de nopal et 0,15% à 35% de levure de riz rouge.

Selon une autre forme d'exécution de l'invention, dans ladite composition le rapport pondéral levure de riz rouge/poudre de nopal est compris entre 0,005 et 0,5, de préférence compris entre 0,01 et 0,25.

Selon autre une forme de réalisation de l'invention, le complément alimentaire contient 500 à 1500mg de nopal et 30 à 70mg de levure de riz rouge et plus préférentiellement encore 800 à 1200mg de nopal et 40 à 60mg de levure de riz rouge.

Selon autre une forme de réalisation de l'invention, le complément alimentaire contient :

TABLEAU 1

nopal	500-1500mg, formes incluses
Levure de riz rouge	30-70mg, formes incluses
Vitamine C	15-45mg, formes incluses
Chlorure de chrome	15-45µg, formes incluses
Advantol	500-1500mg, formes incluses
Arôme fruits rouges	25-75mg, formes incluses
Arôme citron	25-75mg, formes incluses
Talc de qualité pharmaceutique	15-5mg, formes incluses
Silicate de magnésium	15-5mg, formes incluses

et de préférence contient :

TABLEAU 2

nopal	800-1200mg, formes incluses
Levure de riz rouge	40-60mg, formes incluses
Vitamine C	20-40mg, formes incluses
Chlorure de chrome	20-40µg, formes incluses
Advantol	800-1200mg, formes incluses
Arôme fruits rouges	40-60mg, formes incluses
Arôme citron	40-60mg, formes incluses
Talc de qualité pharmaceutique	2-4mg, formes incluses
Silicate de magnésium	2-4mg, formes incluses

En général, dans le cadre de la présente invention, toutes les levures de riz rouge qui présentent une concentration en staines d'au moins 0,5% peuvent être utilisées. A titre d'exemple, peut être utilisée la poudre de levure de riz rouge «red yeast rice powder» contenant 1,5% de lovastatine® fournie par la société Quindis. On peut cependant utiliser d'autres poudres de levure de riz rouge. On emploiera de préférence la levure de riz rouge de la variété *Monascus purpureus* Went.

Avantageusement la poudre de nopal est la poudre de la pousse de cactus de la variété *Opuntia Ficus Indica*. De préférence, on utilise une poudre déshydratée, dont le taux d'humidité est inférieur à 6% en poids/poids total de la poudre de nopal, telle la poudre de nopal fournie entre autres par la société Quindis.

Comme montré ci-dessous, une action synergique surprenante et inattendue résulte de l'association de la poudre de nopal dont les particules présentent une plus grande dimension que la dimension des particules utilisées selon l'art antérieur (notamment dans le complément CHOL'Germ® qui utilise la poudre NeOpuntia®) et d'une levure de riz rouge plus chargée en staines que la levure de riz rouge couramment utilisée selon l'art antérieur dans ce complément alimentaire.

La composition de l'invention peut comprendre d'autres ingrédients actifs comme la vitamine C ou le chlorure de chrome.

De plus, la composition de l'invention peut comprendre des arômes, par exemple fruits rouges ou citron. Ces composés ne sont pas considérés comme essentiels

pour l'effet thérapeutique de l'invention mais peuvent être ajoutés afin de rendre la

composition plus attractive pour le patient ou consommateur.

Un autre objet de l'invention est un procédé d'obtention d'un complément alimentaire selon l'invention comprenant le mélange d'une poudre de nopal dont la dimension des particules est pour 37% supérieure à 104µm, d'une levure dont la concentration en staines est d'au moins 1,25% en poids, et de préférence 2,6% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge et le cas échéant, un ou plusieurs composés choisis dans le groupe comprenant vitamine C, chlorure de chrome, arôme fruits rouges, arôme citron, stéarate de magnésium et talc de qualité pharmaceutique.

Un dernier objet de l'invention est l'utilisation d'une composition selon l'invention ou d'un complément alimentaire selon l'invention soit pour abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides de patients présentant le risque de souffrir d'hyperlipoprotéinémie, soit pour être employées à des fins diététiques.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples de mode de réalisation préférés de l'invention, donnés à titre d'exemples non limitatifs.

Exemple I

On prépare par les méthodes classiques de préparation de comprimés des comprimés de 2 grammes qui présentent la composition suivante

TABLEAU 3

Ingrédient	Par comprimé
nopal (particules de 175µm)	950,00mg
Adjuvant	864,77mg
Levure de riz rouge	48,00mg
Vitamine C	30,00mg
Chlorure de chrome	30µg
Arôme fruits rouges	50,00mg
Arôme citron	50,00mg
Talc de qualité pharmaceutique	3,60mg
Stéarate de magnésium	3,60mg

La levure de riz rouge obtenue par un procédé de fermentation est commercialisée par la Société Quindis.

Sa composition est indiquée dans le Tableau 4 ci-dessous

TABLEAU 4

Ingrédients*	%
Lovastatine	1,60
Monacolin K	1,00
Inhibiteur de HMG-CoA reductase total	2,60
condres	<4,5
Humidité	<4,8
Pb	0,3 ppm
As	0,4 ppm
Allogène	<15,00mg
* en % en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge par comprimé	

Des tests ont été menés sur une population de 60 patients dont l'âge était compris entre 30 et 40 ans. Ce groupe de 60 patients a été divisé en trois sous-groupes comportant 20 sujets volontaires des deux sexes avec une sélection par randomisation. Les patients présentaient des anomalies lipidiques et une hygiène de vie et une diététique insuffisantes nécessitant une intervention thérapeutique. Les trois groupes étaient comparables et homogènes dans les répartitions de l'âge, du sexe, du poids et de la taille.

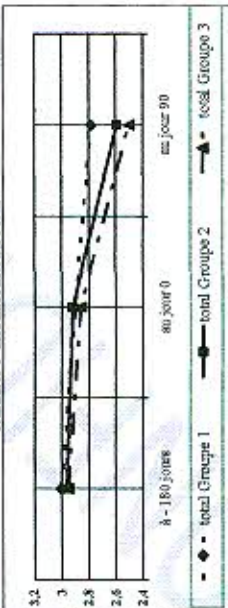
Le traitement proprement dit a été précédé d'un enseignement sur les possibilités de corriger les erreurs d'hygiène de vie et de nutrition, conditions qui ont été suivies et se sont poursuivies pendant 180 jours. Ensuite au 180ème jour, correspondant au jour 0 du traitement le traitement a commencé et s'est poursuivi pendant 3 mois, soit jusqu'au jour 90.

Il a consisté à administrer quotidiennement au premier groupe de 20 patients, 2 comprimés de 2g de placebo (groupe 1), au deuxième groupe de 20 patients, 2 comprimés de 2g ayant une composition conforme à l'invention données dans le Tableau 3 ci-dessus (groupe 2) et, au troisième groupe de 20 patients, des statines de synthèse (groupe 3).

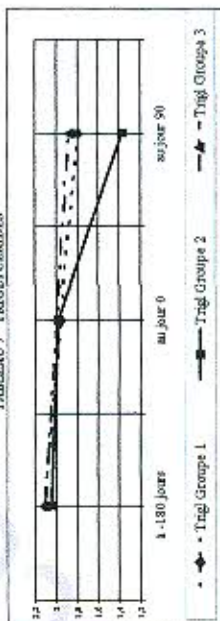
Les résultats obtenus, (mg/l) pour ce qui concerne les cholestérol total, triglycérides, HDL total et LDL total sont consignés dans le Tableau 5 ci-dessous :

Paramètres	180 jours avant traitement	Jour 0 du traitement	Au jour 90 du traitement
TABLÉAU 5			
Cholestérol total			
groupe 1	3,00 ± 0,20	2,90 ± 0,35	2,78 ± 0,20
groupe 2	2,96 ± 0,30	2,92 ± 0,34	2,59 ± 0,31
groupe 3	2,95 ± 0,28	2,86 ± 0,20	2,50 ± 0,30
Triglycérides total			
groupe 1	2,10 ± 0,40	1,96 ± 0,30	1,80 ± 0,35
groupe 2	2,05 ± 0,40	1,98 ± 0,59	1,38 ± 0,45
groupe 3	2,10 ± 0,35	2,00 ± 0,30	1,88 ± 0,16
DL total			
groupe 1	0,44 ± 0,11	0,45 ± 0,10	0,44 ± 0,20
groupe 2	0,45 ± 0,10	0,46 ± 0,09	0,58 ± 0,12
groupe 3	0,40 ± 0,10	0,46 ± 0,10	0,49 ± 0,10
DL total			
groupe 1	1,79 ± 0,22	1,76 ± 0,20	1,68 ± 0,20
groupe 2	1,82 ± 0,20	1,78 ± 0,14	1,58 ± 0,16
groupe 3	1,82 ± 0,20	1,70 ± 0,21	1,56 ± 0,16

TABLÉAU 6 CHOLESTÉROL TOTAL



TABLÉAU 7 TRIGLYCÉRIDES



TABLÉAU 8 LDL TOTAL



TABLÉAU 9 HDL TOTAL



Cette étude a permis de confirmer la bonne tolérance et l'efficacité thérapeutique du complément dont la composition est donnée dans le Tableau 5. Sur une durée de traitement de 3 mois on observe une baisse du LDL, une baisse des triglycérides, une augmentation du cholestérol HDL. Ces résultats sont significatifs.

Les résultats obtenus sur les sujets traités par la lovastatine de synthèse sont positifs pour le cholestérol LDL, mais non significatifs pour les triglycérides et le cholestérol HDL.

La consommation quotidienne de deux comprimés ayant la composition donnée dans le Tableau 5 a essentiellement réduit le taux de LDL cholestérol et le taux de triglycérides

Exemple II

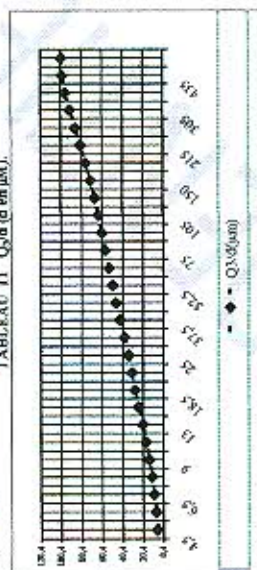
La poudre de NeOpuntia®, commercialisée par les Laboratoires Bio Seriae, telle que décrite dans le brevet EP 0104960 et telle qu'utilisée dans le produit commercialisé dans le complément alimentaire CHOL'Germ® présente la granulométrie indiquée dans le Tableau 10 ci-dessous.

Comme il apparaît de ce Tableau 10, la proportion des granules de NeOpuntia[®], qui présentent un diamètre inférieur à 75µm est de 90%.

TABLEAU 10 GRANULOMETRIE DU NEOPUNTIA[®]

	Refus sur chaque tamis
diamètre µm	%
d>150	1,3
150<d<106	2,3
106<d<75	6,65
d<75	90,1

Par contre, la granulométrie du nopal mis en œuvre conformément à l'invention est telle qu'indiquée dans le Tableau 11 ci-dessous.

TABLEAU 11 Q₉₀d (d en µm)

15

TABLEAU 12 GRANULOMETRIE COMPARÉE

Diamètre µm	NeOpuntia [®] utilisé dans EP 1 377 183	Refus sur chaque tamis nopal selon l'invention
d>150	1,3	28,43
150<d<106	2,3	11,30
106<d<75	6,4	6,53
d<75	90,1	57,34

La poudre de nopal utilisée dans le cadre de la présente invention, est formée de particules de dimensions plus grandes que la dimension des particules de la poudre de nopal commercialisée sous le nom de NeOpuntia[®] utilisée pour les mêmes fins selon l'état de la technique. En fait, l'invention a pour objet une composition à base de nopal et d'une levure de riz rouge qui, de façon surprenante et inattendue, est plus efficace que celles connues de l'état de la technique contenant le NeOpuntia[®]. Elle vise notamment une composition plus efficace et moins coûteuse à préparer que celle du complément alimentaire CHOL'Germ[®] dont plus de 90% des particules ont une dimension inférieure à 106µm, en fait plus de 90% des particules ont une dimension inférieure à 75µm. Non seulement en effet, il est possible de réduire les coûts requis par le broyage pour parvenir à l'obtention d'une granulométrie pour 90% inférieure à 75µm mais encore, les coûts sont réduits du fait que le

complément alimentaire selon l'invention ne nécessite pas l'enrobage des particules par un film acido-résistant, notamment gastro-résistant, et soluble dans le milieu intestinal que requiert le procédé décrit dans le EP 1 377 183. En fait, l'ajout d'Advantol[®], destiné à contribuer à la dissolution du complément alimentaire selon l'invention lors de son administration, est réalisé par mélange avec les autres composés lors de la préparation du complément alimentaire selon l'invention. Ceci contribue également à réduire les coûts d'obtention dudit complément.

Exemple III

On utilise des comprimés de 2 grammes, donc présentant la composition et même granulométrie que celles des comprimés de l'exemple I ci-dessus, et on compare leurs propriétés avec des comprimés du produit commercialisé sous la marque Chol'germ[®].

Le tableau 13 donne la teneur par comprimés en ingrédients actifs pour ces deux types de compléments alimentaires:

TABLEAU 13

Ingrédient	Nopal	NeOpuntia [®] 950,00mg	comprimé Chol'germ [®]
Advantol	864,27mg		NeOpuntia [®] 950,00mg
Levure de riz rouge	48,00mg		48,00mg
Vitamine C	30,00mg		34,00mg
Chlorure de chlorure	90µg		5,75µg

15

Dans le tableau suivant sont comparées les levures de riz rouge selon l'invention et les levures de riz rouge employées dans les comprimés de Chol'germ[®] selon l'état de la technique:

TABLEAU 14

Ingrédient	A Levure de riz rouge selon l'invention ²	B Levure de riz rouge dans le Chol'germ [®] ³	rapport A/B
Levure de riz rouge	1,60	0,20	8
Metachin K	1,00	0,24	4
Inhibiteur de HMG-CoA réductase total	2,60	0,44	6
Cendres	<4,5	<4,2	
Humidité	<4,8	<4,8	
Pb	0,3 ppm	0,3 ppm	
As	0,4 ppm	0,3 ppm	
Afloxazine	<15 ppm	<10 ppm	
² en % en poids par rapport au poids total de la levure du riz rouge par comprimé			

20

Ainsi qu'indiqué ci-dessus, la teneur en statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) dans la levure de riz rouge employée selon l'invention est de 2,6% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge, alors que dans la levure de

riz rouge employée selon l'état de la technique (Chol'germ®), elle est de 0,44% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge.

La levure de riz rouge employée selon l'invention comprend donc six fois plus de statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) que la levure de riz rouge couramment employée selon l'état de la technique.

L'autre différence principale est la dimension des particules de nopal. La poudre de nopal employée est la même que celle indiquée ci-dessus dans le tableau 11, c'est-à-dire que la dimension des particules de la poudre de nopal employée est pour 37% comprise entre 104µm et 515µm. La poudre de nopal employée pour obtenir le produit Chol'germ® est la poudre de nopal commercialisée sous le nom de NeOpuntia®. Elle est formée de particules dont la dimension est inférieure pour 90% à 75µm. Les particules de cette poudre sont donc nettement plus fines que les particules de la poudre employée dans la composition selon l'invention.

Exemple IV

Comparaison de l'efficacité thérapeutique d'un complément alimentaire selon l'invention et du complément alimentaire Chol'germ®

Cette comparaison est faite entre la composition selon l'exemple 1 (selon l'invention) ci-dessus et le produit (selon l'état de la technique) commercialisé sous le nom de Chol'germ®.

Les comprimés du Chol'germ® sont des comprimés de 1,718g et le conseil d'utilisation est de croquer, ou absorber après dissolution dans de l'eau, 4 comprimés par jour alors que le conseil d'utilisation donné pour le complément alimentaire selon l'invention est de 2 comprimés de 2 g par jour.

TAB. EAU 15

Ingédients actifs	(C.) Prise journalière du complément alimentaire selon l'invention (2 comprimés par jour)	(D) Prise journalière du complément alimentaire (Chol'germ®) (4 comprimés par jour)	Rapport C/D
Levure de riz rouge	1900,00mg de nopal	3800mg de NeOpuntia®	0,5
Vitamine C	90,00mg	182mg	0,5
Chlorure de choline	60,00mg	136mg	0,44
	60µg	115µg	0,5

Le Tableau 15 indique la quantité de chacun des ingrédients actifs absorbée quotidiennement en fonction des prises quotidiennes conseillées et des teneurs en ingrédients actifs contenus dans les comprimés selon l'invention et les comprimés du Chol'germ®.

Comme il est conseillé de prendre quotidiennement 4 comprimés de 1,718 g du produit commercialisé sous le nom de Chol'germ®, qui contient 48mg de riz rouge; la quantité de statine ainsi ingérée quotidiennement est de 48mg x 4 x 0,44% soit de 0,845mg alors que selon l'invention, il est conseillé de prendre quotidiennement 2 comprimés de 2g, de sorte que la quantité de statine ainsi ingérée quotidiennement est de 48mg x 2 x 2,60% soit 2,5mg.

La formule selon l'invention se montre plus efficace que ne l'est le produit selon l'état de la technique du fait que la prise quotidienne préconisée pour atteindre un effet thérapeutique est plus faible.

Grâce à l'interaction synergique de la levure du riz rouge avec le nopal de l'invention, le même effet thérapeutique au moins est atteint avec la moitié des ingrédients actifs par rapport à la quantité employée dans le cas de l'emploi du Chol'germ® selon l'état de la technique.

Cependant la composition du Chol'germ® n'est pas totalement satisfaisante en ce qui concerne les résultats auxquels on parvient. Il est notamment nécessaire d'administrer une proportion élevée d'ingrédients actifs, soit 3,8 g de NeOpuntia® et 192mg de levure de riz rouge, correspondant à 0,84mg de statines par jour.

De manière surprenante et inattendue la combinaison d'une poudre de nopal présentant une plus forte granulométrie que celle de la poudre NeOpuntia® et d'une levure de riz rouge plus chargée en statines que ne l'est le produit commercialisé sous la marque CHOL'GERM® s'est avérée présenter des propriétés améliorées, notamment en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, bien supérieures à celles obtenues avec le CHOL'GERM®.

Ce résultat est particulièrement surprenant puisque, comme cela est indiqué ci-dessus (brevet EP 1 377 183) le rapport de fixation obtenu croît lorsque la granulométrie moyenne de la poudre de nopal décroît. D'ailleurs dans ce brevet est préconisée l'utilisation d'une poudre dont la dimension des particules est inférieure à 100µm, en fait pour 90% inférieure à 75µm.

En fait, la quantité de nopal absorbée qu'impliquent les prises journalières sont de 1900mg de nopal dans le produit selon l'invention et 3800mg de NeOpuntia®, dans le produit selon l'état de la technique, ce qui correspond à deux fois plus de NeOpuntia®, dont la granulométrie est inférieure à 100µm, que de nopal, dont la granulométrie est pour 37% supérieure à 104µm.

Il a été constaté cependant que la très faible granulométrie du NeOpuntia® utilisée dans le complément alimentaire CHOL'GERM® donne au passage d'une certaine proportion du NeOpuntia® au travers de la barrière intestinale et donc au passage dans le sang

Les sticks sont fabriqués selon une méthode classique, par introduction, mélange et remplissage des contenants.

Exemple V

Un composé N29 selon l'invention ayant la composition suivante :

5

TABLEAU 17

Ingrédients	Dosage par comprimé de
Poudre de Nopal	950 mg
Advantol	864,77 mg
Levure de riz rouge	48 mg
Vitaminine C poudré	30 mg
Artémine Prait Rouge poudré	50 mg
Artémine Chiron poudré	50 mg
Chrome chlorure poudré	0,03 mg
Talc pharmaceutique	3,6 mg
Sucédée de magnésium	3,6 mg

est comparé pour ce qui concerne le bilan lipidique avec le produit commercialisé sous la marque Chol'in ayant la composition suivante :

10

TABLEAU 18

Ingrédients	comprimé Chol'germ®
Neopuntia®	950,00mg
Levure de riz rouge	48,00mg
Vitaminine C	34,00mg
Chlorure de chrome	5,75µg

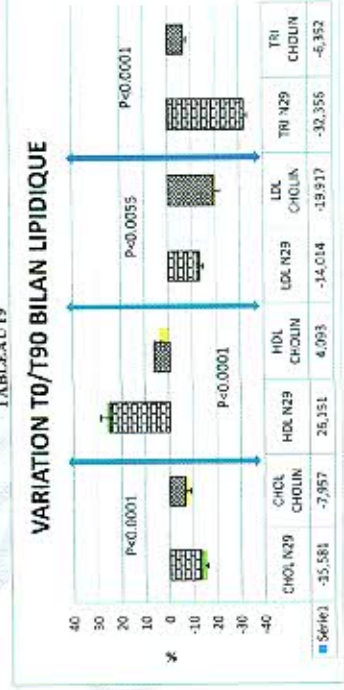
* en % en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge par comprimé

Les essais comparatifs effectués ont porté sur 20 patients pour le produit du Tableau 17 et sur 14 patients pour le produit dénommé Chol'in.

15

Tableau 17 et sur 14 patients pour le produit dénommé Chol'in.

TABLEAU 19



20

Le produit N29, dans cette étude donne lieu à une baisse deux fois plus importante que le Chol'in pour ce qui concerne le cholestérol et 5 fois plus

de poudre de NeOpuntia®, ce qui produit par conséquent des effets secondaires indésirables.

Ceci est encore aggravé par la quantité élevée de NeOpuntia® qu'il convient quotidiennement d'absorber pour obtenir l'abaissement du taux de LDL-cholestérol et du taux de triglycéride par rapport à celui que l'on obtient par absorption du complément alimentaire selon l'invention.

De plus, de manière surprenante et inattendue, les statines de cette levure de riz rouge en combinaison avec une poudre de nopal présentant une granulométrie telle que la dimension des particules est pour 37% supérieure à 104µm se montrent plus efficaces que les statines d'origine synthétique pour ce qui concerne le traitement de patients présentant une hyperlipoprotéinémie.

Par ailleurs, également de manière surprenante et inattendue, la tolérance par les patients de la composition de l'invention comprenant des statines de levure rouge en combinaison avec de la poudre de nopal présentant une plus forte granulométrie est meilleure que ne l'est celle à laquelle donnent lieu les statines d'origine synthétique.

La combinaison de nopal et de levure rouge de la présente invention crée de manière surprenante un effet synergique qui conduit à des effets thérapeutiques supérieurs à ceux de l'état de la technique, particulièrement par rapport au produit commercialisé sous la marque CHOL'GERM®.

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux exemples et au mode de réalisation décrits et représentés, mais elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art.

Exemple IV

Préparation d'un stick.

Le complément alimentaire selon la présente invention peut-être mis sous forme de sticks. A titre d'exemple on donnera une composition susceptible d'être employée pour un stick de 1,128g.

TABLEAU 16

Ingrédients	Dosage par stick
Poudre de Nopal	950 mg
Levure de riz rouge	48 mg
Vitaminine C poudré	30 mg
Artémine Prait Rouge poudré	50 mg
Artémine Chiron poudré	50 mg
Chrome chlorure poudré	0,03 mg

30

importante pour ce qui concerne les triglycérides. Ces différences sont significatives avec un $p < 0,0001$.

Pour ce qui concerne le HDL l'augmentation observée avec le produit N29 est 5 fois plus importante ($p < 0,0001$) qu'avec le Chol'in.

Pour les LDL, les résultats montrent une baisse légèrement plus importante ($p < 0,0055$) pour le Chol'in que pour le N29, (Figure 19 ci-dessus).

Ces résultats établissent clairement les meilleurs pouvoirs hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant du N29 aussi qu'un effet favorable sur les HDL par rapport aux résultats obtenus avec le Chol'in qui, on le remarquera, présente la même composition que le Chol'germ®.

Il s'agit là de résultats surprenants et inattendus que rien ne laissait prévoir et qui témoignent du caractère brevetable de la présente invention.

15

REVENDECATIONS

1. Composition comprenant une poudre de nopal et de la levure de riz rouge, caractérisée en ce que:

5 - la poudre de nopal est une poudre dont la granulométrie est telle que 37% des particules présentent une dimension comprise entre 104µm et 515µm, le reste des particules présentant une dimension inférieure à 106 µm, et moins de 60% des particules présentent une dimension inférieure à 75µm,

• la levure de riz rouge est une levure dont la concentration en statines est d'au moins 0,5% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que 28% de la poudre de nopal présente une granulométrie comprise entre 150µm et 515µm.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la concentration en statines de la levure de riz rouge est d'au moins 1,5% en poids par rapport au poids total de la levure de riz rouge.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la concentration en statines dans la levure de riz rouge par rapport au poids total de la levure de riz rouge entrant dans la composition est comprise entre 1,25 et 3,20%, de préférence entre 2,00% et 2,80% et plus particulièrement entre 2,40 et 2,70%.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient également de la poudre d'AdvantoI®, un produit commercialisé par la société SPI Pharma dont la granulométrie est comprise entre 350 et 112µm.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un ou plusieurs des composés sélectionnés dans le groupe comprenant la vitamine C, le chlorure de chrome, le stéarate de magnésium, le talc de qualité pharmaceutique, des arômes et des excipients.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle contient, exprimés en proportions pondérales par rapport au poids total de la composition, 10% à 90% de poudre de nopal et 0,05% à 45% de levure de riz rouge.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient 30% à 70% de poudre de nopal et 0,15% à 35% de levure de riz rouge.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le rapport pondéral levure de riz rouge/poudre de nopal est compris entre 0,005 et 0,5, de préférence compris entre 0,01 et 0,25.

10. Complément alimentaire comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

11. Complément alimentaire selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il contient 500-1500mg de nopal et 30-70mg de levure de riz rouge et plus préférentiellement encore 800-1200mg de nopal et 40-60mg de levure de riz rouge.

12. Complément alimentaire selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce qu'il comprend

Nopal	500-1500mg formes incluses
Levure de riz rouge	30-70mg formes incluses
Vitamine C	15-45mg formes incluses
Chlorure de calcium	15-45mg formes incluses
Advanatol	500-1500mg formes incluses
Arôme fruits rouges	25-75mg formes incluses
Arôme citron	25-75mg formes incluses
Taux de qualité pharmaceutique	1-5-5mg formes incluses
Séarate de magnésium	1-5-5mg formes incluses

13. Complément alimentaire selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il comprend,

Nopal	800-1200mg formes incluses
Levure de riz rouge	40-60mg formes incluses
Vitamine C	20-40mg formes incluses
Chlorure de calcium	20-40mg formes incluses
Advanatol	800-1200mg formes incluses
Arôme fruits rouges	40-60mg formes incluses
Arôme citron	40-60mg formes incluses
Taux de qualité pharmaceutique	2-4mg formes incluses
Séarate de magnésium	2-4mg formes incluses

14. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou d'un complément alimentaire selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 pour abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides.

20

ABREGÉ

L'invention concerne une composition comprenant une poudre de nopal et de la levure de riz rouge caractérisée en ce que

5 - la poudre de nopal est une poudre dont la granulométrie est telle que 37% des particules présentent une dimension comprise entre 104µm et 515µm, le reste des particules présentant une dimension inférieure à 106 µm, et moins de 60% des particules présentent une dimension inférieure à 75µm, et,

10 - la levure de riz rouge est une levure dont la concentration en statines est d'au moins 0,5% en poids par rapport au poids total de la levure du riz rouge.

De plus, l'invention concerne un complément alimentaire comprenant cette composition, un procédé d'obtention de ce complément ou de cette composition et finalement l'utilisation de ce complément ou de cette composition pour abaisser le taux de LDL-cholestérol et le taux de triglycérides.

15



Dossier à l'attention de Mme Revellat

ETUDE COMPARATIVE D'UN PRODUIT NATUREL (N29) POUR LE TRAITEMENT DES HYPERLIPOPROTEINEMIES

EN PREVENTION PRIMAIRE

Equipe de recherche de l'A.N.P.M. et de l'Université Paris Six

Pr Maurice Cloarec ; Dr Y. Eliezer ; Dr P. Collard

Centre de médecine préventive du C.I.E.M. Paris

RÉSUMÉ

Cette intervention randomisée double aveugle a eu pour objectif de comparer les effets de l'Atorvastatine de Synthèse 10 mg à une formulation contenant 3 mg de statines naturelles et du Nopal. Ces groupes sont comparés à un placebo composé de Sorazin. Après 6 mois d'un suivi diététique suivant les techniques SIVIMAX ces groupes ont été composés à partir des patients résistants à cette proche diététique. 60 patients séparés en 3 groupes de 20 ont été ainsi étudiés. Des mesures de Cholestérol, Triglycérides, HDL et LDL ont été prises à jeun au temps -180, 0, 45 et 90 jours. Les % de variations à ces temps ont été calculés et traités statistiquement par Mann Withney ou le Test de Fisher.

Ces résultats cliniques montrent des effets similaires du N29 et des statines pour le LDL et le Cholestérol (Diminution significative à 90 jours). Nous observons d'une façon claire des effets plus marqués (effets deux fois plus importants) du N29 sur la baisse des Triglycérides (31.8 vs 14.3 %) par rapport aux statines ($p<0.0001$), et une augmentation des HDL (26.7 vs 7.6 %) trois fois plus importante induite par le N29 par rapport aux Statines ($p<0.0001$). Les effets sur le LDL et le Cholestérol du N29 ne sont pas visibles à 45 jours pour le N29 et les Statines, ni les effets des Statines sur le HDL et les TG à ce même temps. Par contre le N29 des 45 jours induit des modifications qui se distinguent des Statines significativement pour les HDL (12.8 vs 3.3 %, $p<0.0001$) et les TG (19.7 vs 8.9 %, $p<0.0001$). Les statines ont un effet sur le métabolisme des stérols, ce qui pourrait expliquer l'effet CHOL et LDL. Cet effet étant similaire, il pourrait ne pas y avoir de différence d'activité de l'Atorvastatine de synthèse et des statines naturelles. Le Nopal lui pourrait affecter le métabolisme des glucides, et ainsi moduler les taux de HDL et de TG. Nous aurions alors un effet synergique dans la formulation N29. Une étude Multicentrique avec une prise en compte des effets secondaires reste à être mise en place.

Valonier, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 – 29124 Pont L'Abbé Codex

Tel : 02 98 59 30 30 – Email : contact@valonier.fr – Site : www.valonier.com

Siret : 420 569 030 000 18 – APE 5137 -

INTRODUCTION

Depuis 15 ans, les statines de synthèse dominent le traitement des HYPERLIPOPROTEINEMIES. Cependant, elles sont une source de frais de santé excessifs et ne sont pas toujours prescrites à bon escient. On cherche donc une meilleure prescription diététique personnalisée et des produits naturels, efficaces et sans effets secondaires, en particulier dans le secteur NEURO MUSCULAIRE. Les Laboratoires Valonier ont mis au point une formule brevetée N29, qui entre autre est composée de deux ingrédients que nous sommes autorisés à appliquer dans l'hypothèse de ce cadre préventif.

Il a été démontré qu'un apport élevé en fibres alimentaires diminue la mortalité due à l'ischémie cardiaque (1). Parce que diverses fibres solubles, y compris la pectine, la gomme de guar (opinion favorable de l'ESA dans cette allégation « Cholestérols », le psyllium et le son d'avoine, ont montré une diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol chez l'homme et plusieurs espèces animales (2-6), un effet protecteur contre l'ischémie cardiaque pouvait en être attendu. Les effets hypocholestérolémiants de la pectine chez les rats nourris avec un régime alimentaire hypercholestérolémique ont été attribués à une réduction de l'absorption de cholestérol et à une augmentation du turnover du cholestérol (5). L'apport de la pectine de figue de Barbarie (Nopal), comparativement à une ration témoin, a montré une diminution de concentrations plasmatiques de cholestérol chez le cochon d'Inde par une augmentation de l'expression du récepteur hépatique de l'apolipoprotéine (apo) B / E et du turnover du récepteur LDL (3,4). Cette augmentation du taux d'expression du récepteur LDL est considérée comme une réponse métabolique secondaire induite par des changements hépatiques de l'homéostasie du cholestérol due à la pectine du Nopal. D'autres Résultats sur ce modèle de cochons d'Inde indiquent que la diminution de concentration plasmatique et hépatique du cholestérol chez ces animaux nourris avec la pectine de Nopal ne s'expliquent pas par les différences dans l'absorption du cholestérol, mais plutôt par des mécanismes qui modifient l'homéostasie hépatique du cholestérol, débouchant sur une moindre concentration plasmatique de LDL (7). Une récente étude sur le syndrome métabolisme X chez la femme a montré que 42 femmes âgées de plus de 45 ans ont subi une augmentation significative de HDL-C avec le NeOpuntia (Extrait de Nopal de la société Bioserae) et une tendance pour la diminution des triglycérides. Dans le même temps, il y a eu une diminution du HDL-C avec le placebo. Quarante-deux femmes prenant NeOpuntia sans traitement hypolipémiant supplémentaire, ont vu leur taux de cholestérol LDL diminuer de façon prononcée, en particulier après le jour 14. À la fin de l'étude, 35% des femmes du groupe NeOpuntia, mais seulement 8% du groupe de femmes prenant le placebo, n'étaient plus diagnostiquées avec le syndrome métabolique. Ces résultats appuient l'utilisation du NeOpuntia dans les suppléments alimentaires et les aliments fonctionnels en raison de l'amélioration des paramètres lipidiques sanguins associés à des risques cardio-vasculaires.

Valonier, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 – 29124 Pont L'Abbé Codex

Tel : 02 98 59 30 30 – Email : contact@valonier.fr – Site : www.valonier.com

Siret : 420 569 030 000 18 – APE 5137 -

Le Deuxième ingrédient est la levure de riz rouge, fruit de la fermentation du riz sur lequel la levure rouge (*purpureus Monascus*) a été ajoutée. L'utilisation de la levure de riz rouge en Chine a d'abord été documentée dans la dynastie des Tang en 800 de notre ère. Elle a été utilisée pour faire du vin de riz, de conservation des aliments pour le maintien de la couleur et le goût du poisson et la viande (8), et pour ses propriétés médicinales. Une description complète et détaillée de sa fabrication se trouve dans la pharmacopée chinoise ancienne, Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bu Yi, publiée sous la Dynastie des Ming (1368-1644) (9). La levure de riz rouge y est proposée comme une aide pour des problèmes bénins gastriques (indigestion, diarrhée), de circulation sanguine et de rate. La levure de riz rouge séchée, sous forme de poudre, est appelée Zhi Tai. Quand on l'extrait avec de l'alcool, elle est appelée Xue Zhi Kong. En Chine, la consommation de levure de riz rouge a été étudiée chez l'animal et les humains ; il a été prouvé qu'elle cause une diminution de 11 à 32% de cholestérol et 12 à 19% de triacylglycérol (10-17). La levure de riz rouge est aujourd'hui encore un aliment de base dans de nombreux pays asiatiques, dont la Chine et le Japon, avec une consommation typique allant de 14 à 55 g / personne/ jour (0,5 à 2 oz) (18). La levure de riz rouge est aussi utilisée aux États-Unis depuis la Seconde Guerre mondiale. Elle contient plusieurs composés collectivement connus comme monacoline, des substances connues pour inhiber la synthèse du cholestérol. L'un d'entre eux, "monacolin K", est un puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, et est également connu comme mevastatin ou la lovastatine (Mevacor[®], un médicament produit par Merck & Co., Inc.). Grâce aux travaux de la Mayo Clinic, nous avons enfin des bases solides pour estimer une dose de 1200 milligrammes de concentrés de levure de riz rouge en poudre par capsule pris deux fois par jour par voie orale. Récents et fiables, certains travaux scientifiques contiennent enfin des posologies précises des produits actifs qui composent les présentations dites « compléments alimentaires ». Une restriction italienne dans la réglementation des compléments alimentaires limite les monacolin à 3 mg (Ministère de la santé italienne). Dans notre étude, nous sommes à 1,5 mg de monacolin et à 3 mg de statines naturelles (inhibiteur de HMG -COA réductase). Le N29 est à comparer à une dose de 10 mg d'Atorvastatine de synthèse.

Plusieurs grandes études prospectives ont démontré l'utilité d'une réduction des concentrations de cholestérol dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiaques et autres complications de l'athérosclérose (19-22).

Pour cette étude, nous disposons d'une présentation bien définie sur le plan quantitatif et qualitatif, bien tolérée sur un suivi clinique et biologique rigoureux ; ceci nous autorise à une étude comparative du N29 avec les statines de synthèse. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de cette formule sur 3 mois en comparaison avec une molécule de synthèse de référence.

Valorimer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 – 29124 Pont L'Abbé Cedex

Tel : 02.98.90.30.30 – Email : contact@valorimer.fr – Site : www.valorimer.com

SIRET : 420 569 030 000 18 – APE 5317.

Matériel et Méthodes

Les sujets inclus dans cet essai ouvert ont été sélectionnés à partir d'une population homogène suivie dans la prévention médicale des troubles du métabolisme et ayant des modes de vie, d'alimentation et des conditions cliniques comparables. Les patients travaillant dans des groupes ou entreprises privés bénéficient d'un bilan de santé offert par leur employeur dans un centre spécialisé en MEDECINE PREVENTIVE (CIEM, rue Jean Bart ; Hôpital Américain, Neuilly, Centre de Prévention Médicale de la Bastille). L'environnement professionnel, avec le soutien de la médecine du travail, a facilité le recrutement se faisant en Ile De France. Le recrutement des volontaires a été effectué chez des sujets de 30 à 45 ans, actifs, des deux sexes, et présentant un ou plusieurs facteurs de risque dénotés à l'occasion de ce bilan clinique et biologique. Tous les participants ont donné leur consentement écrit de participation et ont chacun reçu un dossier d'information contenant les objectifs de l'essai et des renseignements sur le produit. Les conditions d'inclusion sont simples : prévention médicale dans le cadre d'un bilan de santé dans des centres de médecine préventive (CIEM, rue Jean Bart ; Hôpital Américain, Neuilly, Centre de Prévention Médicale de la Bastille) avec détection de facteurs de risque, essentiellement des anomalies lipidiques et des résultats insuffisants de la diététique et de l'hygiène de vie après un suivi de 6 mois, dont 3 mois de diététique personnalisée et bien contrôlée. Individualisation des facteurs de risque d'accidents cardiaques et cérébro-vasculaires selon les données de Framingham adaptées pour l'Europe et en particulier valables pour la France.

Le nouveau protocole européen a également été respecté, avec l'étude complète des antécédents médicaux et chirurgicaux et les risques génétiques avec un arbre généalogique complet.

Après 6 mois de suivi diététique, les patients présentant toujours des anomalies nécessitant une intervention thérapeutique et devant se soumettre à des examens cardio-vasculaires, dans les limites dites normales, ont accepté la séparation en 3 groupes avec l'accord du médecin traitant :

BRAS 1 : PLACEBO

BRAS 2 : ATORVASTATINE

BRAS 3 : Compléments alimentaire N29 Valorimer

La durée de cette phase ne devant pas excéder trois mois et la mesure des critères biologiques se faisant au temps 0, 45 et 90 jours (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, Triglycérides) par le CIEM, l'Hôpital Américain Neuilly et la Solpêtrière avec les mêmes techniques.

Valorimer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 – 29124 Pont L'Abbé Cedex

Tel : 02.98.90.30.30 – Email : contact@valorimer.fr – Site : www.valorimer.com

SIRET : 420 569 030 000 18 – APE 5317.

Critères d'inclusion

- Triglycérides $\geq 1,50$ g/l
- LDL cholestérol $\geq 1,60$ g/l
- HDL cholestérol $\leq 0,50$ g/l

Critères d'exclusion

- Diabétiques insulino-dépendants (type 1)
- Les patients obèses selon les critères de Framingham
- Les femmes prenant des contraceptifs oraux
- Les patients traités pour hypertension artérielle
- Les patients présentant des troubles de l'hémostase et de la fonction plaquettaire
- Les patients qui prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les patients, dans les 3 bras, sont comparables et homogènes dans la répartition de l'âge, du sexe, du poids et de la taille.

GROUPE 1	
PLACEBO	
Nombre	20
Sexe M / F	14 / 6
Age	37 ans $\pm$ 13
BMI	27 $\pm$ 2

GROUPE 2	
STATINE ATORVASTATINE	
Nombre	20
Sexe M / F	15 / 5
Age	36 ans $\pm$ 15
BMI	27 $\pm$ 3

GROUPE 3	
N 29	
Nombre	20
Sexe M / F	16 / 4
Age	37 ans $\pm$ 13
BMI	27 $\pm$ 2

Valormer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cadex
Tel : 02.98.90.30.30 - Email : contact@valormer.fr - Site : www.valormer.com

Siret : 420 569 080 000 18 - APE 5317 -

Cet essai à court terme a été réalisé en 4 étapes.

* Étape 1 = D-180

Présélection de 86 sujets inscrits à un régime alimentaire personnalisé SUIVIMAX (recommandation de la Clinique des lipides de recherche Prévention Trial) maintenue tout au long de l'étude. La première phase a consisté en un enseignement sur les possibilités de corriger les erreurs d'hygiène de vie, de nutrition. Enquête sur l'environnement socioprofessionnel et le stress familial. Avec l'aide de spécialistes de la nutrition, mise au point de la diététique possible et personnalisée en tenant compte de l'avis du couple ou de l'entourage participant à l'organisation des repas. Avec l'accord du patient, coopération avec le médecin du travail et les responsables de la cuisine collective. Évaluation des critères biologiques et cliniques.

* Étape 2 = D0

Sélection de 60 patients : randomisation en 3 groupes. Groupe 1 de 20 sujets, qui ont reçu chacun 2 comprimés (2000 mg) de formulation identique avec du Sarasin à la place des actifs. Groupe 2, de 20 sujets, qui ont reçu 2 comprimés avec 10 mg d'Atorvastatine de synthèse. Groupe 3, chacun a reçu 2 comprimés (2000 mg) de formulation identique avec le Nopai et 3 mg de statines naturelles (Levure de riz rouge) dans les groupes 1, 2 et 3 après 6 mois de diététique personnalisée et bien contrôlée.

* Étape 3 = D 45

Évaluation des critères biologiques dans les groupes 1, 2 et 3 après 45 jours de traitement.

* Étape 4 = D 90

Évaluation des critères biologiques dans les groupes 1, 2 et 3 après 3 mois de traitement.

Possède ce délai : communication des résultats aux intéressés et en accord avec le médecin traitant, prescription du produit le plus efficace et le mieux toléré.

Les examens cliniques consistaient, à chaque étape, à interroger les patients sur des Habitudes alimentaires, une échelle d'activité physique et une étude de la génétique et / ou acquise facteur de risque. En plus des examens cardio-vasculaires et de la pression artérielle couché et debout, un test de tolérance à l'exercice a été effectué.

Tous les essais biologiques et cliniques des sujets suivis dans cette étude ont été effectués par le CIEM (Centre interprofessionnel d'Études Médicales), 15 rue Jean Bart 75016 Paris, France, l'Hôpital américain Neuilly et la Salpêtrière (membre de L'ARCOI, selon des procédures validées par un organisme de contrôle de qualité).

Valormer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cadex
Tel : 02.98.90.30.30 - Email : contact@valormer.fr - Site : www.valormer.com

Siret : 420 569 080 000 18 - APE 5317 -

Tous les examens ont été effectués dans les conditions suivantes : un jeune objet, le questionnaire sur les habitudes alimentaires, la récolte de l'échantillon de sang à jeun prélevé 8:30-9:30.

Le calendrier d'examen a été réalisé lors des 4 étapes suivantes : D-180; D0, D 45, D 90.

Statistiques : Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SD. Un test de Kolmogorov Smirnov pour la normalité et un test de Bartlett pour la variance homogène ont été effectués pour chaque groupe. Selon l'homogénéité des variances, les données ont été analysées par ANOVA paramétrique ou test de Mann Withney non paramétrique et les différences entre les groupes ont été testées par l'ANOVA selon le de Fisher ($p < 0.05$). Pour les variations en fonction du temps, les données entre les trois groupes ont été analysées par analyse de variance ou de Mann Withney effectuée par la version du logiciel Statview 4.51.1 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

Résultats

Cholestérol

Pour les paramètres biologiques, 4 temps ont été étudiés dans 3 conditions de traitements (Placebo, statine et N29), sur les valeurs brutes des comparaisons multiples pouvant être envisagées (voir traitements annexes I). Pour ce qui est du traitement par ANOVA, les comparaisons des temps -180 et 0 ne diffèrent pas statistiquement. Nous sommes donc, pour ce paramètre, dans le cas de populations homogènes réagissant de façons similaires à la mise au suivi diététique (Variation liée aux 6 mois de régime -2.7 à -3.6 % de baisse de cholestérol). Les patients inclus conservent donc des anomalies nécessitant une intervention thérapeutique.

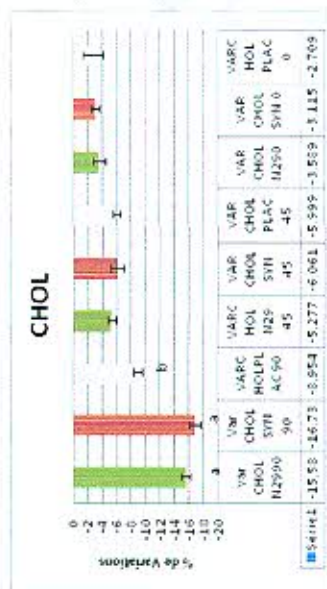
Pour faciliter la compréhension des résultats, nous avons déterminé les pourcentages de variation du cholestérol dans les 3 groupes après 45 jours et 90 de traitements, et avons déterminé les significativités des différences entre les groupes.

Après 45 jours de traitement, il est observé une baisse qui ne diffère pas entre les groupes de l'ordre 5.2 à 6%. Que ce soient les statines ou le N29, leurs effets ne sont, à ce temps, pas plus visibles que le placebo.

Valormer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cedex
Tel : 02 98 90 30 30 - Email : contact@valormer.fr - Site : www.valormer.com

Siret : 420 568 030 000 18 - APE 5137 -

Après 90 jours, les 2 traitements statines et N29 sont effectifs pour couler une baisse de cholestérol de 16.7 et 15.6 % respectivement. Cette baisse ne diffère pas statistiquement entre les deux groupes. En revanche, en comparaison au placebo (-8.9%), ces effets diffèrent statistiquement pour les statines et le N29 ($p < 0.0001$)



Les barres d'histogrammes comparés par temps diffèrent significativement lorsqu'ils ne possèdent pas la même indexation (lettre)

Triglycérides

Pour les paramètres biologiques, 4 temps ont été étudiés dans 3 conditions de traitements (Placebo, statine et N29), sur les valeurs brutes des comparaisons multiples pouvant être envisagées (voir traitements annexes II). Pour ce qui est du traitement par ANOVA, les comparaisons au temps -180 diffèrent statistiquement pour les comparaisons N29/ Statine et Statine/Placebo, $p < 0.0078$ et $p < 0.0187$ respectivement. Pour ce qui est du temps 0, la comparaison Statine /Placebo diffère significativement, $p < 0.0230$. Nous sommes donc pour ce paramètre dans le cas de populations non homogènes réagissant de façons similaires à la mise au suivi diététique (Variation liée aux 6 mois de régime -5 à -8 % de baisse de Triglycérides non significativement différents). Ces baisses liées au régime laissent ces patients conservant des anomalies nécessitant une intervention par thérapeutique.

Pour faciliter la compréhension des résultats, nous avons déterminé les % de variations des Triglycérides dans les 3 groupes après 45 et 90 jours de traitement, et avons déterminé les significativités des différences entre les groupes.

Valormer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cedex
Tel : 02 98 90 30 30 - Email : contact@valormer.fr - Site : www.valormer.com

Siret : 420 568 030 000 18 - APE 5137 -

Après 45 jours de traitement, il est observé une baisse deux fois plus importante de Triglycérides dans le groupe N29 que dans les groupes statines et Placebo, $p<0.0001$ pour ces comparaisons. Les variations obtenues après 45 jours avec les statines et le Placebo ne diffèrent pas significativement, -8.9 et -9.5 % respectivement. L'effet N29 est remarquablement plus efficace après ce temps pour faire baisser les Triglycérides. Les Statines, elles, ne se distinguent pas du placebo.

Après 90 jours, le N29 accentue sa baisse pour atteindre près de 32%, cet effet reste significativement plus important que les statines (baisse de 14.3 %) $p<0.0001$ et du placebo (baisse 9.2 %), $p<0.0001$. Pour ce qui est des Statines, à ce temps il se distingue du placebo avec une significativité atteignant $p<0.0247$.

Aussi à 45 et 90 jours, le N29 conduit à une baisse plus marquée des triglycérides ; effets visibles dès 45 jours.



Les barres d'histogrammes comparées par temps diffèrent significativement lorsqu'ils ne possèdent pas la même indexation (lettre)

LDL

Pour les paramètres biologiques, 4 temps ont été étudiés dans 3 conditions de traitements (Placebo, statine et N29), sur les valeurs brutes des comparaisons multiples pouvant être envisagées (voir traitements annexes III). Pour ce qui est du traitement par ANOVA, les comparaisons des temps -180 diffèrent statistiquement pour les comparaisons N29/Statine et Statine/Placebo, $p<0.0023$ et $p<0.0179$ respectivement. Pour ce qui est du temps 0, la comparaison Statine/N29 diffère significativement, $p<0.0076$. Nous sommes donc pour ce paramètre dans le cas de populations non homogènes réagissant de façons non similaires à la mise au suivi diététique. Avec une baisse des LDL liée aux 6 mois de régime de près de 10.5 % pour le groupe Statines, cette variation diffère significativement des groupes N29 et Placebo, $p<0.0002$ et $p<0.0149$ respectivement. Les patients inclus consentent des anomalies nécessitant une intervention par thérapeutique, avec cependant un effet important dans un groupe.

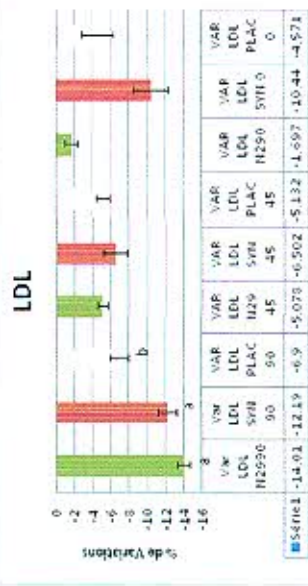
Valarmer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cedex
Tel : 02 98 90 30 30 - Email : contact@valarmer.fr - Site : www.valarmer.com

Siret : 420 569 030 000 18 - APE 5317.

Pour faciliter la compréhension des résultats, nous avons déterminé les % de variations du LDL dans les 3 groupes après 45 jours et 90 de traitement, et avons déterminé les significativités des différences entre les groupes.

Après 45 jours de traitement, on observe une baisse qui ne diffère pas entre les groupes de l'ordre 5.1 à 6.5%. Que ce soient les statines ou le N29, leurs effets ne sont pas plus visibles que le placebo à ce temps.

Après 90 jours, les 2 traitements statines et N29 sont effectifs pour couler une baisse de LDL de 12.2 et 14.01 % respectivement. Cette baisse ne diffère pas statistiquement entre des deux groupes. Par contre comparé au placebo (-6.9%), ces effets diffèrent statistiquement pour les statines et le N29 ($p<0.0001$)



Les barres d'histogrammes comparées par temps diffèrent significativement lorsqu'ils ne possèdent pas la même indexation (lettre)

HDL

Pour les paramètres biologiques, 4 temps ont été étudiés dans 3 conditions de traitements (Placebo, statine et N29), sur les valeurs brutes des comparaisons multiples pouvant être envisagées (voir traitements annexes IV). Pour ce qui est du traitement par ANOVA, les comparaisons au temps -180 diffèrent statistiquement pour les comparaisons N29/Placebo et Statine/Placebo, $p<0.0335$ et $p<0.0389$ respectivement. Pour ce qui est du temps 0, les comparaisons N29/Placebo et Statine/Placebo diffèrent significativement, $p<0.0008$ et $p<0.0002$ respectivement. Nous sommes donc pour ce paramètre dans le cas de populations non homogènes réagissant de façons similaires à la mise au suivi diététique (Variations liées aux 6 mois de régime +4 à +6.1 % d'augmentation de HDL). Les patients inclus consentent donc des anomalies nécessitant une intervention par thérapeutique.

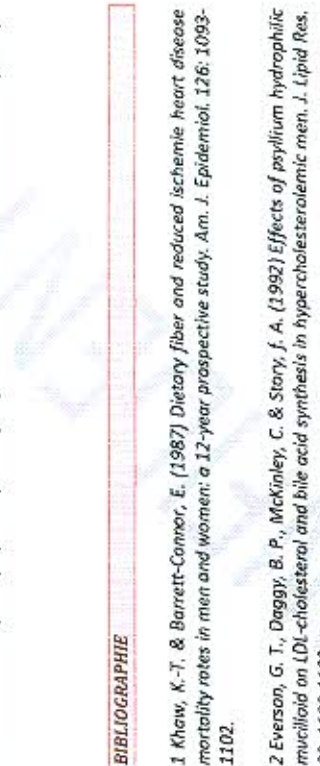
Valarmer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbé Cedex
Tel : 02 98 90 30 30 - Email : contact@valarmer.fr - Site : www.valarmer.com

Siret : 420 569 030 000 18 - APE 5317.

de 20 mg dans les formulations, les effets observés distincts pourraient être un effet Nopal ou une différence d'activité entre les doses de statines naturelles et de synthèse ou une synergie du Nopal et de la levure de riz rouge qui laisse espérer une application prometteuse du M29 dans le contrôle du bilan lipidique. Les doses d'Atorvastatine de synthèse lors de traitements usuels sont de l'ordre de 20 mg sécrable.

Les statines ont un effet sur le métabolisme des stérols, ce qui pourrait expliquer l'effet CHOL et LDL. Cet effet étant similaire, il pourrait ne pas y avoir de différence d'activité de l'Atorvastatine de synthèse et des statines naturelles. Le Nopal lui pourrait affecter le métabolisme des glucides, et ainsi moduler les taux de HDL et de TG. Nous aurions alors un effet synergique.

Il faut toutefois noter que ces résultats sont obtenus dans une configuration idéale associée à un régime contrôlé avec des techniciens Suédois, avec une population éduquée sur ce problème de santé et des règles d'hygiène de vie comprises et appliquées, le tout dans un environnement social permettant ce régime de prévention. Pour confirmer ces résultats, une étude multicentrique sur des temps plus long pour évaluer les effets secondaires myalgiques reste à mettre en place [23] ainsi que des perspectives dans la maladie coronarienne [24,27].



3 Fernandez, M. L., Trejo, A. & McNamara, D. J. (1990) Pectin isolated from prickly pear

uentia sp.)

5 Kelley, J. J. & Tsai, A. C. (1978) Effect of pectin, gum arabic and agar on cholesterol absorption, synthesis and turnover in rats. *J. Nutr.* 108: 630-639.

6 Spiller, G. A., Faruqhar, J. W., Gates, J. E. & Nichols, S. F. (1991) Guar gum and plasma cholesterol. Effect of guar gum and oat fiber on plasma lipoproteins in hypercholesterolemic adults. *Arterioscler. Thromb.* 11: 1204-1208.

Valonimer, 8 rue Victor Hugo, B.P. 29106 - 29124 Pont L'Abbe Cedex
Tél : 02.98.90.30.30 - Email : contact@valonimer.fr - Site : www.valonimer.com

Simet : 420 569 030 000 18 - APE 513T -

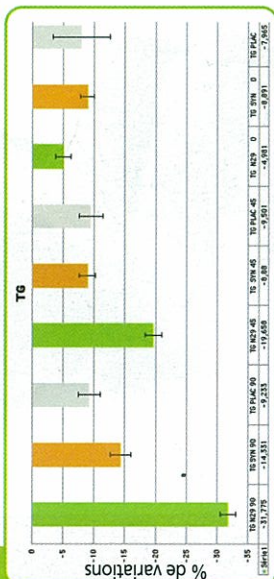
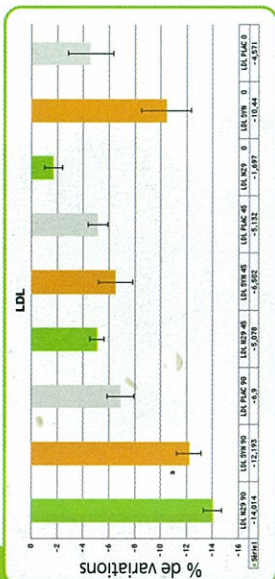
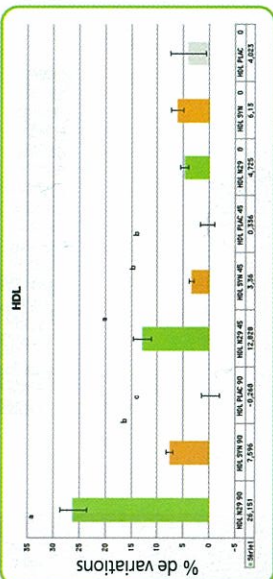
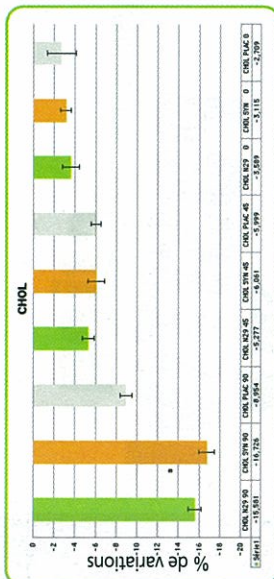
Testé cliniquement
Formule brevetée

N29[®]

Pour une **action**
POSITIVE
sur le
cholestérol



Design et Réalisation BeA Concept 02 98 82 33 03 - Crédit photo : Phovoir - 06-200



■ N29[®] ■ Statines de synthèse ■ Placébo

Les barres
d'histogrammes
comparées par
temps différent
significativement
lorsqu'ils ne possèdent
pas la même indexation
(lettre).

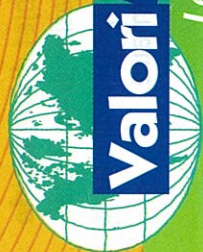
Etude Réalisée en 2009
par l'ANPM dirigée
par le Professeur
Maurice Cloarec.



FRANCE
ValoriMer

8 rue Victor Hugo
BP 29106
29124 Pont l'Abbé Cedex

www.valorimer.com
contact@valorimer.fr
02 98 90 30 30



FRANCE
ValoriMer

Le spécialiste des produits marins

www.valorimer.com



Profitez-en !!

75€

les 3 boîtes

pour commander : réf. P039

30€
la boîte
réf. D039

Le **N29®** est indiqué lorsque les **taux sanguins de cholestérol et de triglycérides sont déséquilibrés**. Le **N29** est indiqué lorsque le **taux sanguin de cholestérol LDL est supérieur aux valeurs de référence, de même pour une élévation anormale des triglycérides, souvent associée**. Le **N29** est indiqué lorsque le **taux de HDL cholestérol est inférieur aux valeurs de référence**.

Le bon et le mauvais cholestérol :

Les **LDL** (Lipoprotéines de basse densité) ou "mauvais cholestérol", transportent le cholestérol du foie vers les autres organes, et sont véhiculées par la circulation sanguine.

Présentation :

Étui de 3 tubes de 20 comprimés de 2 gr.

Conseils d'utilisation :

2 comprimés par jour (1 matin, 1soir)
à dissoudre dans un demi verre d'eau
ou à croquer

Ingédients par comprimé :

Nopal (Opuntia Ficus Indica), Advantol, arôme fruit rouge, arôme citron, Levure de Riz Rouge (Monascus Purpureus), Vitamine C, talc (qualité pharmaceutique), stéarate de magnésium, Chlorure de chrome.

Une portion journalière (2 comprimés) fournit :

Vitamine C :60 mg
.....soit 100 %des AJR*

*Apports Journaliers Recommandés

*Ce produit peut être commandé sur le même bon de commande que les produits **Valorimer***

Les **HDL** (Lipoprotéines de haute densité) ou "bon cholestérol", font le chemin inverse des **LDL** et sont acheminées des organes vers le foie où le cholestérol est éliminé par la bile.

Les triglycérides sont une autre forme de graisse qui circule dans le sang. En excès ils favorisent les maladies cardio-vasculaires.

Les principaux ingrédients du **N29®** sont du Nopal (cactus des Hauts plateaux du Mexique, Opuntia Ficus Indica) et la levure de riz rouge (Monascus Purpureus).

Le **N29®** a fait l'objet d'une **étude clinique** comparative pour le traitement des hyperlipoprotéinémies en prévention primaire.

Pour une **action POSITIVE** sur le **cholestérol**



Conseillé en cure de 3 mois

Après **6 mois d'un suivi diététique** selon les techniques **SUVIMAX**, 3 groupes ont été composés à partir des patients résistants à cette diététique (20 patients par groupe).

groupe **N29®**, groupe placebo et groupe statines de synthèse. Des dosages du **cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL** ont été effectués à jeun chez les

patients aux temps -180 (début d'étude), 0 (6 mois de diététique), 45 et 90 jours (diététique + **N29®**)

Les pourcentages de variations à ces temps ont été calculés et traités statistiquement.

Les **résultats cliniques** montrent des **diminutions similaires induites par le N29®** et les statines pour le **cholestérol LDL et le cholestérol total** à 90 jours

Le **N29®** se distingue par une **baisse deux fois plus importante des triglycérides** par rapport aux statines, et une **augmentation trois fois plus importante du cholestérol HDL** par rapport aux statines.

Cette différence d'effet est amorcée **dès 45 jours** pour les triglycérides et le cholestérol **HDL**.

The effect of red yeast rice on lipids, inflammatory markers and plasma glucose in subjects with mild hypercholesterolemia and mildly elevated plasma glucose

Martin Prøven Bogsrud¹, Gisle Langslet¹, Leiv Ose¹, Inger Ottestad¹, Ellen Charlotte Strøm¹, Tor Arne Hagve², Kjetil Retterstøl¹

¹Lipid Clinic and ²Department of Medical Biochemistry, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center, Oslo, Norway

ANNEXE 7

Background

- Several large clinical trials have demonstrated that lowering cholesterol levels with statins reduces the incidence of cardiovascular events and mortality.
- Red yeast rice has been used in China for centuries as a food preservative, food colorant, and to make rice wine. E.g. the famous red Peking duck is coloured by red yeast rice. Red yeast rice contains small amounts of monacolins K. This is the same substance discovered by Endo in 1979 and later commercialised as the drug lovastatin (Mevacor, MSD).
- Several Chinese studies¹ and one American study² indicate that red yeast rice has a significant cholesterol lowering effect.
- A recent Chinese study³ indicates that red yeast rice can significantly decrease the incidence of nonfatal myocardial infarction and deaths from coronary heart disease compared to placebo.
- Some reports have suggested an effect of red yeast rice on fasting plasma glucose by unknown mechanisms.

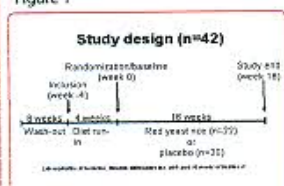
Objectives

- To evaluate in a European (Caucasian) population the effect of red yeast rice compared to placebo on lipids, inflammatory markers and plasma glucose markers in subjects with mild hypercholesterolemia and mildly elevated plasma glucose.

Methods

- A randomized double-blind placebo controlled study (figure 1)

Figure 1



- Primary endpoints:** The effect of red yeast rice on fasting blood values of total-cholesterol (TOT-C), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), apolipoprotein A1 (APOA1), and apolipoprotein B (APOB).
- Secondary endpoints:** The effect of red yeast rice on fasting plasma glucose, glycosylated haemoglobin (HbA1c), and high sensitivity CRP

- Eligible subjects were men and women between 18 and 75 years with:
 - fasting 3.0 mmol/L < LDL-cholesterol < 6.0 mmol/L
 - fasting TG < 4.5 mmol/L
 - 5.5 < HbA1c% < 7.5 and/or fasting plasma glucose > 5.5 mmol/L
- The subjects (n = 42) were randomized and received either red yeast rice (Hypocor[®], Weames Biotech & Medicals Pte Ltd, Singapore: 4 capsules / day = 2400 mg red yeast rice / day) (n=22) or placebo (n=20) for 16 weeks.
- Prior to inclusion patients already taking cholesterol lowering drugs underwent a 6 weeks wash out period.
- At inclusion all patients were instructed to follow a diet according to NCEP ATP III during a 4 week diet run in phase prior to randomization.
- Fasting serum lipids (TOT-C, LDL-C, HDL-C, TG, APOB and APOA1), safety parameters (CK, ASAT, ALAT, GT, creatinine, urea) and fasting plasma glucose were measured at inclusion (week -4), baseline/randomization (week 0), and after 6 and 16 weeks on treatment.
- Fibrinogen, high sensitivity CRP, TSH, insulin, and C peptide were measured at inclusion, baseline/randomization and after 16 weeks on treatment.
- Blood pressure, weight, and waist circumference measurements were collected at first and last visit.
- Food questionnaire (Smart Diet[®]) was collected at first and last visit to allow measurement of any systematic dietary change.

Results

- 40 persons (23 men and 17 women, mean age mean age 60 years) completed the study and were included in the data analysis.
- Data were assumed normal distributed. One-sample and paired-sample T tests were used for data analysis.
- Patients receiving red yeast rice experienced a significant cholesterol lowering effect for both total-cholesterol, LDL-cholesterol and APOB compared to placebo after 6 and 16 weeks on treatment (Table 1, Figure 2-4).
- Secondary endpoints, safety blood parameters, blood pressure measurements, weight and waist circumference measurements, and food questionnaire score did not differ between the two groups (Table 2).

Table 1. Lipid concentrations in treatment and control group. Table shows mean concentration $\pm$ standard deviation.

	Baseline	6 weeks	16 weeks	Baseline	6 weeks	16 weeks
TOT-C	5.71 $\pm$ 0.73	4.72 $\pm$ 0.60 ¹²³	4.76 $\pm$ 0.60 ¹²³	5.86 $\pm$ 0.84	5.71 $\pm$ 0.88	5.17 $\pm$ 0.87
LDL-C	3.72 $\pm$ 0.77	2.68 $\pm$ 0.74 ¹²³	2.62 $\pm$ 0.61 ¹²³	4.15 $\pm$ 0.83	3.83 $\pm$ 0.89	3.49 $\pm$ 0.87
HDL-C	1.64 $\pm$ 0.39	1.67 $\pm$ 0.44	1.72 $\pm$ 0.43 ²	1.33 $\pm$ 0.36	1.37 $\pm$ 0.39	1.48 $\pm$ 0.40 ²
TG	1.02 $\pm$ 0.51	0.84 $\pm$ 0.40	0.81 $\pm$ 0.44	1.29 $\pm$ 0.86	1.42 $\pm$ 1.27	1.51 $\pm$ 1.52 ²
APOB	0.99 $\pm$ 0.17	0.79 $\pm$ 0.18 ¹²³	0.76 $\pm$ 0.19 ¹²³	1.11 $\pm$ 0.27	1.05 $\pm$ 0.20	1.11 $\pm$ 0.21
APOA1	1.47 $\pm$ 0.23	1.36 $\pm$ 0.26	1.51 $\pm$ 0.31 ²	1.35 $\pm$ 0.29	1.35 $\pm$ 0.17	1.47 $\pm$ 0.27

¹Significant decrease from baseline to this visit in treatment group compared to control group (P<0.003)

²Significantly different from control group at same visit (P<0.001).

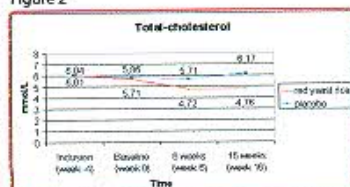
³Significantly different from baseline (P<0.045)

Table 2. Safety data and secondary endpoints in treatment and control group. Table shows mean concentration $\pm$ standard deviation.

	Baseline	6 weeks	16 weeks	Baseline	6 weeks	16 weeks
CK	144 $\pm$ 83	134 $\pm$ 73	129 $\pm$ 45	131 $\pm$ 64	133 $\pm$ 70	121 $\pm$ 81
ASAT	31 $\pm$ 10	28 $\pm$ 5	33 $\pm$ 31	32 $\pm$ 11	31 $\pm$ 14	30 $\pm$ 10
ALAT	29 $\pm$ 13	28 $\pm$ 14	29 $\pm$ 19	35 $\pm$ 17	31 $\pm$ 12	30 $\pm$ 13
glucose	5.18 $\pm$ 0.35	5.21 $\pm$ 1.15	5.25 $\pm$ 1.38	5.42 $\pm$ 0.75	5.34 $\pm$ 0.70	5.20 $\pm$ 0.70
HbA1c	5.57 $\pm$ 0.28	Not measured	6.47 $\pm$ 0.24	5.64 $\pm$ 0.36	Not measured	6.16 $\pm$ 0.29
%CRP	1.83 $\pm$ 2.45	Not measured	2.51 $\pm$ 2.82	3.51 $\pm$ 8.05	Not measured	1.84 $\pm$ 2.34

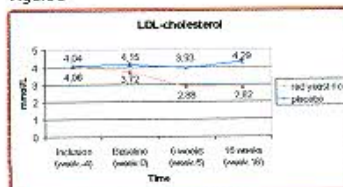
No significant difference (P<0.05) were seen between the groups

Figure 2



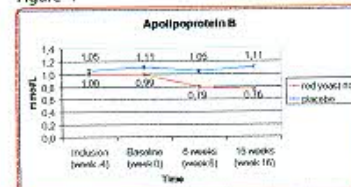
Mean reduction in total-cholesterol for patients receiving red yeast rice were 17.3% and 16.6% after 6 and 16 weeks of treatment, respectively. This was significant (P<0.001) different from placebo. Error bars show 95% confidence interval.

Figure 3



Mean reduction in LDL-cholesterol for patients receiving red yeast rice were 22.6% and 24.2% after 6 and 16 weeks of treatment, respectively. This was significant (P<0.001) different from placebo. Error bars show 95% confidence interval

Figure 4



Mean reduction in apolipoprotein B for patients receiving red yeast rice were 20.2% and 23.2% after 6 and 16 weeks of treatment, respectively. This was significant (P<0.003) different from placebo. Error bars show 95% confidence interval

Safety data

- No serious adverse events were reported.
- 9 minor adverse events (AE) were reported during the study, 2 of which lead to drop out. In the red yeast group 1 person dropped out of the study due to general discomfort, and 1 person reported increasing flatulence, 6 other AEs were very unlikely to be caused by study drug. 1 AE occurred in the placebo group.



Lipid Clinic
Oslo, Norway

The famous red Peking duck is coloured by red yeast rice
Photo: Marina Olshant

Conclusion

- This study is the first to show a cholesterol lowering effect of red yeast rice in a European (Caucasian) population.
- The cholesterol lowering effect of the tested red yeast rice product is comparable to e.g. 20 mg Lovastatin or 40 mg of fluvastatin⁴

References

- Kou W, Z Lu, Guo J. Effect of simvastatin on the treatment of primary hyperlipidemia. (Chinese). Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 1997;36:529-31
- Huober D, et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement. Am J Clin Nutr. 1999;69:231-36
- Lu ZL. (China coronary secondary prevention study ICCPS). (Chinese). Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2005;33:109-15.
- Edwards L, Moore R. Statins in hypercholesterolemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized, double-blind trials. BMC Family Practice. 2003;4

Presented at XIV International Symposium on Atherosclerosis - Rome, Italy - June 18 - 22, 2006
This study was supported by an unrestricted grant from Pharmalogica AS, Oslo, Norway, the distributor of Hypocor[®] in Norway.

Rikshospitalet - Radiumhospitalet HF



Nopal

Noms communs : nopal, figuier de Barbarie.

Nom botanique : *Opuntia ficus indica*, famille des cactacées.

Noms anglais : prickly pear cactus, nopal, cactus flower.

Parties utilisées : les fleurs, les fruits et les tiges.

Habitat et origine : cactus arbusculaire au rampant des régions désertiques du Mexique, aujourd'hui largement cultivé dans ce pays.

Indications

	Indications	Preuve scientifique
☼	Réduire les taux de glucose et de lipides sanguins.	+++
☼	Réduire le taux de glucose sanguin chez les diabétiques; soulager les douleurs gastro-intestinales; prévenir les ulcères gastriques.	++
☼		+
☼		-
☼		?
☼		×

Pour plus de détails, voir Recherches sur le nopal.

Posologie du nopal

Note. Au moment de mettre cette fiche à jour (février 2011), aucun produit contenant du nopal n'avait été homologué par Santé Canada.

Diabète et lipides sanguins

Les données sont insuffisantes pour suggérer un dosage.

Douleurs gastro-intestinales

Traditionnellement, on recommandait d'utiliser un extrait des fleurs (1:1) à raison de 0,3 ml à 1 ml, 3 fois par jour.

Attention. L'automédication en cas de diabète peut entraîner de graves problèmes. Lorsqu'on entreprend un traitement ayant pour effet de modifier son taux de glucose (sucre) sanguin, il faut surveiller sa glycémie de très près. Il est aussi nécessaire d'avertir son médecin, afin qu'il puisse, au besoin, revoir la posologie des médicaments hypoglycémiants.

Historique du nopal

Le nopal est, entre autres, réputé pour ses **vertus médicinales**. Dans la pharmacopée, on l'a beaucoup utilisé, on appliquait topique, pour accélérer la guérison des blessures cutanées, mais également par voie interne pour traiter divers troubles gastro-intestinaux et pour faire baisser le taux de glucose sanguin chez les

diabétiques.

Encore de nos jours, le nopal est aussi apprécié pour ses qualités culinaires. Les différentes parties de la plante sont utilisées. Le fruit mûr de certaines variétés est mangé frais. Il est aussi employé pour faire de la marmelade, du fructose, de la pectine et une boisson alcoolisée appelée colonche. Plusieurs variétés de nopal servent à la production de nopales, surtout utilisées comme légumes, dont le goût rappelle celui du haricot vert et de l'asperge. C'est un aliment très nutritif qui contient un mucilage similaire à celui de l'okra, un légume très présent dans la cuisine créole. Les Mexicains aiment l'aspéger en salade avec des oeufs, ou en purée avec des tomates.

Parmi les 114 espèces de nopal poussant au Mexique, c'est l'*Opuntia ficus indica* qui est la plus utilisée à des fins commerciales, mais d'autres espèces du genre *Opuntia* sont aussi récoltées (*O. streptacantha* et *O. robusta*, par exemple). Ce cactus fournit un colorant industriel, un caoutchouc et un antioxydant. Certaines espèces, sauvages ou cultivées, servent aussi d'aliments pour les animaux d'élevage. Comme il s'agit d'un grand cactus vivace, on l'a beaucoup utilisé pour constituer des clôtures végétales.

Le nopal fait à ce point partie de la culture mexicaine qu'il figure sur le drapeau du pays. Des archéologues ont découvert dans la vallée de Tehuacan des graines de ce cactus, ce qui prouve qu'on le cultivait déjà à cet endroit, il y a 700 ans. En fait, les experts croient que sa culture a débuté, il y a environ 5 000 ans. Vers 1537, les Aztèques, qui lui donnaient le nom de nopal, l'ont fait découvrir aux Espagnols.

Recherches sur le nopal

☼ **Diabète.** Les études cliniques portant sur l'emploi du nopal dans le traitement du diabète ont surtout été réalisées entre 1995 et 1992 par une seule équipe de chercheurs mexicains^{1,8}. Cela limite grandement la portée de ces travaux, d'autant plus que le nombre de sujets était restreint (94 sujets diabétiques et 43 sujets en bonne santé) et que la méthodologie était faible (pas de répartition aléatoire, absence fréquente d'un groupe placebo).

Dans la majorité des études, on a employé l'espèce *O. streptacantha*. La tige grillée de cette variété a eu une meilleure efficacité que la plante crue pour abaisser légèrement le glucose sanguin à jeun et pour atténuer les effets d'une charge en glucose (hyperglycémie orale provoquée) chez les patients diabétiques.

Le nopal s'est avéré sans effet sur la glycémie des sujets en bonne santé, sauf si on provoquait une hyperglycémie en leur injectant du glucose⁹. En revanche, des chercheurs autrichiens ont observé une baisse de glucose sanguin chez des patients non diabétiques et non obèses souffrant d'hyperlipidémie. Ils avaient consommé 250 g par jour de la pulpe du fruit d'*O. robusta* pendant 8 semaines¹⁰.

Comme bien des produits de santé naturels riches en fibres alimentaires (le psyllium, par exemple), il semble que le nopal agisse principalement en diminuant l'absorption du glucose¹¹. D'après des études, certains polysaccharides d'*O. ficus-indica* et *O. streptacantha* pourraient aussi avoir un effet hypoglycémiant, indépendamment de l'action des fibres mucilagineuses¹².

Au cours d'un essai préliminaire à double insu publié en 2010, on a vérifié l'effet d'un extrait de la variété *Opuntia ficus-indica* (NeOptunia®), à raison de 400 mg par jour pendant 16 semaines). Ce traitement n'a pas eu plus d'effet qu'un placebo sur la glycémie de 29 sujets obèses à risque de diabète¹³. En revanche, au cours d'un essai avec prise unique dans le cadre de la même étude, le nopal a été plus efficace que le placebo : chez les sujets ayant pris l'extrait de nopal 30 minutes avant de consommer un liquide contenant 75 g de sucre, la réponse de la glycémie a été moins haute que chez ceux ayant pris un placebo. Cela suggère un effet aigu de réduction de la glycémie après un repas¹³.

☼ **Réduction des taux de lipides sanguins.** Quelques essais cliniques de faible qualité méthodologique, effectués sur un nombre restreint de sujets, ont évalué l'effet hypolipémiant du nopal depuis le début des années 2000¹⁴⁻¹⁷. On a mené la majorité de ces études auprès de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale. Les résultats indiquent que la consommation quotidienne de nopal (surtout *O. robusta*) durant 4 à 8 semaines peut réduire les taux sanguins de cholestérol total et de LDL (mauvais cholestérol), sans toutefois affecter le taux de HDL (bon cholestérol). Les effets sur les triglycérides variaient selon les études (baisse ou aucun changement). Dans l'un des essais, on a également observé une amélioration de la fonction

placquettaire¹⁷.

Au cours d'une étude plus récente (2007) 68 femmes souffrant du syndrome métabolique qui ont pris soit un placebo soit un extrait de l'espèce *Opuntia ficus-indica* (Nisopuntia), 1,6 g, 3 fois par jour après les repas). Le taux de « bon cholestérol » (HDL) a augmenté, surtout chez les participantes âgées de 45 ans et plus¹⁸. De plus, à la fin de l'essai, soit après 6 semaines, les symptômes du syndrome métabolique avaient disparu chez 39 % des femmes du groupe traité, contre seulement 8 % dans le groupe placebo.

Douleurs gastro-intestinales et prévention des ulcères. Même si les études cliniques font défaut, on pense généralement que les effets bénéfiques du nopal sur le système digestif pourraient s'expliquer, en partie du moins, par sa forte teneur en pectine et en mucilage. Les résultats d'essais menés sur des animaux indiquent que le nopal a une action anti-ulcéreuse¹⁹, anti-inflammatoire²⁰ et antipainotique²¹. Ces données pourraient expliquer qu'on recommande traditionnellement la plante pour traiter les coliques et prévenir la formation d'ulcères gastriques.

Niveau | Les chercheurs s'intéressent à l'action anxiogène du nœud 22-27.

On attribue parfois au rosal des vents *amalgamissantes* en raison de l'effet de satiété que le mucilage de la plante entraînerait ou d'une présumée capacité à absorber les graisses alimentaires, mais aucune recherche ne permet de confirmer de telles allégations.

Gueule de bois

Dès l'époque précolombienne, les peuples indigènes d'Amérique centrale ajoutaient du nopal au moment de la préparation de certaines boissons alcoolisées. Des chercheurs de la Nouvelle-Orléans, aux États-Unis, ont pour-être trouvé la raison de cet usage ancestral. On a mené un essai à double insu avec placebo auprès de 64 jeunes volontaires en bonne santé. Le pisco d'un extrait tiré des fruits du nopal et des vitamines du groupe B (Tox-Cox®), 5 heures avant une consommation abusive d'alcool, a fait diminuer de 50% le taux de la « queue de bois », surnom qui rend hommage à la

Le supplément a réduit de manière notable la nausée, le manque d'appétit et la sécheresse de la bouche, d'après les résultats de l'étude. Les auteurs ont aussi remarqué une association étroite entre un manque sanguin d'inflammation et la gravité des symptômes de la « gueule de bois ». Selon eux, le nopal pourrait exercer son action bénéfique en diminuant la production de substances déclenchant le processus.

Précautions

Attention

Le diabète nécessite un suivi médical. L'auto-traitement avec des plantes réputées antidiabétiques peut entraîner de graves conséquences, notamment en interagissant avec les médicaments hypoglycémiants.

Contraindications

Aucune copie.

Effets indésirables

Rarement, légers troubles gastro-intestinaux, vraisemblablement à cause des fibres alimentaires qu'il renferme. Lorsqu'on le prend sous forme de poudre sèche, il est recommandé de prendre le nopal avec une tasse d'eau afin d'éviter le risque potentiel de blocage intestinal.

Interactions

Avec des plantes ou des suppléments

Los efectos du ropal peuvent s'ajouter à ceux d'autres plantes ou suppléments dont l'accon est hypotensivante.

Avec des médicaments

Les effets du nopal peuvent s'ajouter à ceux des médicaments destinés à faire baisser le taux de glucose sanguin. On a notamment observé une telle interaction avec la chlorpropamide (Diabinese®) (28).

L'avis de notre pharmacien


 Révision scientifique coordonnée par la
Société canadienne de pharmacologie
RECHERCHE sur les PSN
 Recherche et rédaction : Pascale Sarrin
 Mise à jour : mars 2011

Références

Note : les liens hypertextes menant vers d'autres sites ne sont pas mis à jour de façon continue. Il est tout à fait possible qu'un lien devienne introuvable. Veuillez alors utiliser les outils de recherche pour retrouver l'information désirée.

Bibliographie

Asier JM et al. Le Nopal. Consulté le 26 janvier 2011] www.maxique.com
National Library of Medicine (Ed). PubMed, NCBI. [Consulté le 26 janvier 2011].
www.ncbi.nlm.nih.gov
Natural Standard (Ed). Herbs & Supplements - Nopal (Opuntia), Nature Medicine Quality Standard. [Consulté le 26 janvier 2011]. www.naturalstandard.com
The Natural Pharmacist (Ed). Natural Products Encyclopedia, Herbs & Supplements - Nopal, ConsumerLab.com. [Consulté le 26 janvier 2011]. www.consumerlab.com
Vijayra G, Pettillo L. Uses of Opuntia species and the potential impact of cactofolius cactorum (leptodermis ? pyramidal) in Mexico. Florida Entomologist, december 2001. [Consulté le 26 janvier 2011]. www.fes.edu

Notes

1. Frati Munari AC, Vera Lastra O, Anza Andriaca CR. [Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Gac Méd Mex.* 1992 Jul-Aug;128(4):431-6.
2. Frati-Munari AC, Roca-Vides RA, et al. [The glycemic index of some foods common in Mexico]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Gac Méd Mex.* 1991 Mar-Apr;127(2):163-70; discussion 170-1.
3. Frati-Munari AC, Licona-Quesada R, et al. [Activity of Opuntia streptacantha in healthy individuals with induced hyperglycemia]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex).* 1990 Apr-Jun;21(2):99-102.
4. Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante E, et al. [Hypoglycemic action of Opuntia streptacantha Lemaire: study using raw extracts]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex).* 1989 Oct-Dec;20(4):321-5.
5. Frati-Munari AC, Rios Gil U, et al. [Duration of the hypoglycemic action of Opuntia streptacantha Lem.]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex).* 1989 Oct-Dec;20(4):297-300.
6. Frati-Munari AC, de Leon C, et al. [Effect of a dihydroeth extract of nopal (Opuntia ficus indica Mill.) on blood glucose]. [Article in spanish, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex)* 1989 Jul-Sep;20(3):233-6.

- (3):211-6.
7. Frati-Munari AC, Del Valle-Martínez LM, et al. Hypoglycemic action of different doses of nopal (*Opuntia streptocarpa* Lemaire) in patients with type II diabetes mellitus. [Article en espagnol, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1989 Apr-Jun;20(2):197-201.
8. Frati-Munari AC, Quiroz-Lazaro JL, et al. [The effect of various doses of nopal (*Opuntia streptocarpa* Lemaire) on the glucose tolerance test in healthy individuals]. [Article en espagnol, résumé en anglais]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1988 Apr-Jun;19(2):143-8.
9. Frati-Munari AC, Gordillo BE, et al. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptocarpa* Lemaire in NIDDM. *Diabetes Care*. 1988 Jan;11(1):63-6.
10. Wolfgram RM, Kratz H, et al. Effect of prickly pear (*Opuntia robusta*) on glucose- and lipid-metabolism in non-diabetics with hyperlipidemia—a pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Oct 31;114(19-20):940-6.
11. Ivorra MD, Fajó M, Villar A. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J Ethnopharmacol*. 1989 Dec;27(3):243-75. Review.
12. Alarcón-Aguilar FJ, Valdes-Arzate A, et al. Hypoglycemic activity of two polysaccharides isolated from *Opuntia ficus-indica* and *O. streptocarpa*. *Proc West Pharmacol Soc*. 2003;46:139-42.
13. Galati EM, Pergolizzi S, et al. Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. cladodes. *J Ethnopharmacol*. 2002 Dec;83(3):229-33.
14. Acute blood glucose lowering effects and long-term safety of *Opuntia* supplementation in pre-diabetic males and females. Godard MP, Ewing BA, Pischel I et al. *J Ethnopharmacol*. 2010 Aug 9;130(3):631-4.
15. Budinsky A, Wolfgram R, et al. Regular ingestion of *Opuntia robusta* lowers oxidation injury. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2001 Jul;65(1):45-50.
16. Palumbo B, Elhachimi Y, et al. Prickly pear induces upregulation of liver LDL binding in familial heterozygous hypercholesterolemia. *Mol Med Res Cent East Eur*. 2003;6(1):35-9.
17. Wolfgram RM, Kratz H, et al. Effect of prickly pear (*Opuntia robusta*) on glucose- and lipid-metabolism in non-diabetics with hyperlipidemia—a pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Oct 31;114(19-20):940-6.
18. The effect of *NeOpuntia* on blood lipid parameters—risk factors for the metabolic syndrome (syndrome X). Linde E, Thimmoner C, Dogra M. *Adv Ther*. 2007 Sep-Oct;24(5):1115-25.
19. Galati EM, Pergolizzi S, et al. Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. cladodes. *J Ethnopharmacol*. 2002 Dec;83(3):229-33.
20. Park EH, Kahng JH, Park EA. Studies on the pharmacological action of cactus: Identification of its anti-inflammatory effect. *Arch Pharm Res*. 1998 Feb;21(1):30-4.
21. Inhibition of the mechanical activity of mouse faeces by cactus pear (*Opuntia ficus-indica* L. Mill.) fruit extract and its pigment indicaxanthin. Baldassarro S, Tesoriere L, Rolando A et al. *J Agric Food Chem*. 2010 Jul 14;58(13):7565-71.
22. Butera D, Tesoriere L, et al. Antioxidant activities of soluble prickly pear (*Opuntia ficus-indica*) fruit extracts and reducing properties of its bioactive betalain and indicaxanthin. *J Agric Food Chem*. 2002 Nov 6;50(23):6895-901.
23. Lee JC, Kim HR, et al. Antioxidant property of an ethanol extract of the stem of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *J Agric Food Chem*. 2002 Oct 23;50(22):6490-6.
24. Dek-Go H, Lee KH, et al. Neuroprotective effects of antioxidant flavonoids, quercetin, (-)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Brain Res*. 2003 Mar 7;965(1-2):130-6.
25. Tesoriere L, Butera D, et al. Supplementation with cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comprehensive study with vitamin C. *Am J Clin Nutr*. 2004 Aug;80(2):381-5. Texte intégral: www.ajcn.org
26. Determination of antioxidant constituents in cactus pear fruits. Fernández-López JA, Almela L, Obón JM, Castellón R. *Plant Foods Hum Nutr*. 2010 Sep;65(3):253-9.

[Consulter la fiche en bref](#)

27. Phyto's composition, antioxidant capacity and in vitro cancer cell cytotoxicity of ripe prickly pear (*Opuntia* spp.) juices. Chavez-Santesteban BA, Gutierrez-Urbbe JA, Serna-Saldívar SO. *Plant Foods Hum Nutr*. 2009 Jun;64(2):146-52.
28. Wiese J, McPherson S, et al. Effect of *Opuntia ficus-indica* on symptoms of the alcohol hangover. *Arch Intern Med*. 2004;164: 1334-40.
29. Mickes-Lazyoa M, Roman-Ramos R. *Opuntia streptocarpa*: a coadjutor in the treatment of diabetes mellitus. *Am J Chin Med*. 1988;14(3-4):115-8.

Paramètres pour un business plan N29 :

JSC oct 2011

Compl. Alimentaire	Exploit.	%	COMMENTAIRES
Chiffre d'affaires	2500	100	soit 250.000u @ 10€
PRI	750	30	sur coûts complets
Marge brute	1750	70	MB moyenne du secteur
Logistique	150	6	en sous traitance Eurodep
Marketing	500	20	investissement moyen secteur
Force de Vente	500	20	en sous-traitance
FGx1	125	5	salaires siège
FGx2	125	5	autres FGx
Amortissements	0		pas d'investissement corpo
REX	350	14	secteur = 10 à 20%
Rés Fi	-31		sur financement BFR
IS 33%	-105		RAS
RN	214	9	
MBA	214		
BFR	625	25	moyenne secteur (St+CI-F) TVA 5.5%
Frais financiers/an 5%	31		

Evaluation BFR	BFR	
	jours	K€
Clients	80	578
Stocks	90	185
Fournisseurs	80	173
BFR K€		590
BFR%CA		23.6%
TVA		5.50%

Commentaires :

L'approche ci-dessus est applicable à un complément alimentaire de succès "moyen" en 2ème ou 3ème année d'exploitation.

Elle est "minimaliste" dans le cas de N29 compte tenu de l'ampleur du marché et des fondamentaux du projet.

Cette approche permet de jeter les bases d'une valorisation de l'opération proposée.