

Jus de Grenade fermenté



Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits.

Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Reprobel (87 rue du Prince Royal, B-1050 Bruxelles).

Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle, du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de photographies, de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou mécanique ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.

© marco pietteur, éditeur
ISBN 978-2-87211-115-2
Dépôt légal 2012/5053/N
4e édition : mars 2014

39, avenue du Centenaire — B-4053 Embourg (Belgique)
Tél. : + 32 (0) 4 349 03 03 – Fax : + 32 (0) 4 341 29 21
Courriel : infos@mpeditions.be

Docteur Jean-Paul Curtay

Jus de Grenade fermenté

La grenade, aliment-plus!

Nouvel outil puissamment
antioxydant, anti-inflammatoire,
protecteur cardiovasculaire
et anti-cancer, dans l'arsenal
de la nutrithérapie

Medicatrix

Traduction des textes issus du Guide de conseils de docteur Jacob's Medical:
Marco Pietteur.



LE « RÉSUMÉ » DE L'ÉDITEUR

La grenade – aliment plus
– d'abord puissamment anti-inflammatoire
et aussi puissamment antioxydant !

○ Les Polyphénols de grenade

Les fruits du grenadier (*Punica granatum L.*, Pomegranate tree en anglais), ses graines, son écorce et ses fleurs, sont utilisés pour leurs propriétés thérapeutiques depuis des millénaires. Les fleurs de grenade étaient utilisées en Perse pour le traitement du diabète gras, et l'écorce du fruit, par de nombreux peuples contre les parasites intestinaux. Aujourd'hui, plus de 250 publications scientifiques témoignent des extraordinaires capacités antioxydantes et anti-inflammatoires des différents polyphénols de grenade (punicalagine, acide ellagique, anthocyanes etc.). La grenade devient notre alliée, nous protégeant contre les maladies cardio-vasculaires, le cancer, les processus de vieillissement et les maladies neurodégénératives.

○ Effets & vertus

● Le jus de Grenade fermenté, un puissant antioxydant

● Le rôle des antioxydants

Ils protègent les cellules contre les méfaits du stress oxydant, contre les radicaux libres d'oxygène et les dommages qu'ils

causent à notre organisme (cancer, maladie cardiovasculaire, rhumatisme, vieillissement cellulaire...).

● Les dommages causés par le stress oxydant

Les maladies cardiovasculaires, le cancer et le vieillissement cellulaire sont les conséquences du stress oxydant. Le stress oxydant est un processus lié à un déséquilibre entre la production de radicaux libres et leur neutralisation par nos systèmes de défense antioxydants. L'excès de radicaux libres dans l'organisme entraîne des dommages cellulaires. Ce processus peut être comparé à l'action de l'oxygène qui rouille le fer.

● Les polyphénols de la Grenade

Les polyphénols de la grenade agissent comme un «anti-rouille», neutralisant les radicaux libres et renforçant nos systèmes de défense (Jacob, 2008). Sa force réside dans sa puissante capacité antioxydante, bien supérieure à celles du vin rouge, du thé vert ou du jus de myrtille... (Seeram et al., 2008).

● 30 à 36x supérieur au thé vert

Le pouvoir antioxydant du jus de grenade fermenté est 18 à 20 fois supérieur à celui du vin rouge et 30 à 36 fois supérieur à celui du thé vert (Gil et al., 2000), car la fermentation augmente considérablement sa bio-disponibilité, c'est-à-dire son absorption par l'intestin. Par ailleurs, il existe encore mieux que le simple jus de grenade : l'Élixir de Grenade fermenté du Dr Jacob. Il contient des **polyphénols fermentés** beaucoup plus **biodisponibles** et **facilement assimilables** par notre intestin (brevet CE du D^r L.M.Jacob). Ainsi, il démontre une capacité anti-oxydante 21 fois supérieure à du jus de grenade

concentré ou au vin, 36 fois supérieure à du jus de grenade frais ou au thé vert.

● Alzheimer

De nombreuses études scientifiques prouvent que la grenade développe une capacité protectrice anti-oxydante sur le cerveau et le système nerveux (2006, Jung et al). Deux études réalisées sur des souris ont conclu que le jus de grenade pourrait avoir un effet neuro-protecteur :

- le jus de grenade réduit de moitié le dépôt de la protéine bêta-amyloïde dans le cerveau, marqueur de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (Hartmann et al., 2006) ;
- la consommation quotidienne du jus de grenade pendant la gestation de la souris réduit de 60 % l'incidence des lésions cérébrales liées au manque d'oxygène pouvant survenir lors d'accouchements difficiles ou de crises d'apoplexies (Loren et al., 2005).

Ces études laissent entrevoir un potentiel prometteur dans le domaine de la prévention des attaques d'apoplexie et de l'Alzheimer.

● Activité anti-inflammatoire de la grenade

● Inflammation – stress oxydant : Un couple à vaincre

Les maladies inflammatoires chroniques induisent des processus générateurs de stress oxydatif. Ceux-ci nous usent progressivement et épuisent nos réserves en antioxydants.

● Une double action de la grenade : antioxydante et anti-inflammatoire

Les polyphénols de grenade permettent non seulement de lutter efficacement contre les radicaux libres, mais également d'inhiber le processus inflammatoire.

● Inhibition des protéines pro-inflammatoires

L'effet anti-inflammatoire du jus de grenade s'explique notamment par son action inhibitrice sur plusieurs facteurs responsables de l'inflammation :

- inhibition de NF-kappaB et de TNF-alpha, protéines régulant des centaines de voies de signalisation pro-inflammatoires responsables des processus inflammatoires, des maladies auto-immunes ainsi que de l'apparition et du développement de certains cancers. (Khan et al., 2007-a et b, Syed et al., 2006 ; Huang et al., 2005 ; Ahmed et al., 2005 ; Afaq et al., 2005a et b) ;
- inhibition de la COX-2 (enzyme pro-inflammatoire) (Adams et al., 2006, Schubert et al., 1999).

● Anti-infectieux

Les effets anti-inflammatoires des polyphénols, et plus particulièrement de la punicalagine, sont très importants dans le cas d'infections.

● Le jus de grenade contre le virus de la grippe...

Selon une étude récente, les polyphénols de la grenade ont des propriétés anti-grippe, inhibant la réplication du virus

de la grippe A, et donc, empêchant sa multiplication et sa progression. De plus, il améliore l'effet des médicaments anti-grippe (l'oséltamivir) en renforçant leur action pour le traitement et la prévention des grippes (Haidari et al., 2009).

● ... Et contre d'autres virus et bactéries

- Contre les virus HIV-1 (Neurath et al., 2004 et 2005).
- Contre les bactéries gram-positives et négatives, les pathogènes de la flore intestinale (*Clostridia*, *Staphylococcus aureus*) (D Bialonska et al., 2009), les pathogènes d'origine alimentaire (*Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* and *Yersinia enterocolitica*) (Linus et al.), et d'autres pathogènes (la corynebactérie, les staphylocoques, streptocoques, *Bacillus subtilis*, les shigelles, Salmonelles, *Vibrio cholera*) (Naz et al., 2007).
- Contre les vecteurs de la malaria (paludisme) (Reddy et al., 2007).

● Anti-cancer

Depuis quelques années, de nombreuses études ont montré que la consommation de fruits rouges (mûres, myrtilles, tomates...) et légumes (ail, curcuma...) est un facteur clé dans la prévention du cancer. Notamment grâce à leur teneur en polyphénols. La grenade est le fruit santé le plus populaire dans la lutte contre le cancer de la prostate, mais aussi contre d'autres types de cancer tels que celui de l'intestin, de la peau, des poumons et du sein (Jacob, 2007b).

● Arthrite

La consommation de l'Élixir de Grenade fermenté de Dr. Jacob's® est efficace en cas d'arthrite. Il permet un gain de mobilité et de qualité de vie pour les patients atteints d'arthrite.

En effet, des études récentes montrent que les polyphénols de grenade combattent la dégénérescence inflammatoire du cartilage articulaire en cas d'arthrite rhumatoïde (Ahmed et al., 2005, Shukla et al., 2008 a et b) car la grande concentration de polyphénols biodisponibles protège le tissu cartilagineux de deux manières :

- en inhibant les protéines pro-inflammatoires telles que COX-2, MAP kinases, TNF-alpha et les substances pro-inflammatoires (IL-6, prostaglandines E2);
- en freinant la formation de métalloprotéases co-responsables de la destruction du cartilage.

● Protecteur cardiovasculaire

● Protecteur cardiovasculaire et santé cardiaque

Les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente au niveau mondial.

La principale cause de ces maladies est l'athérosclérose, qui se caractérise par le dépôt d'une plaque de lipides (athérome) sur la paroi des artères. Cela entraîne progressivement des lésions pouvant se compliquer de calcification. Ce phénomène est la conséquence du stress oxydant et de l'inflammation. En effet, l'oxydation du cholestérol LDL permet son dépôt sur les parois vasculaires. Il en résulte un rétrécissement des artères et la diminution de l'élasticité de celles-ci, comme une veille canalisation d'eau où

calcaire et rouille rétrécissent le lumen et rongent le tuyau. Apparaissent alors des infarctus, des attaques d'apoplexie (manque d'oxygène au niveau cérébral), de l'hypertension artérielle.

L'exercice physique régulier, une alimentation riche en fruits et légumes et en oméga 3 permettraient d'éviter 80 % des infarctus.

La grenade prévient et combat les maladies cardiovasculaires (Jacob, 2007a) comme suit :

- Chez des patients atteints de maladie coronarienne, la consommation quotidienne de 250 ml de jus de grenade améliore l'irrigation sanguine du myocarde de 17% et diminue de 50% les angines de poitrine. Chez les patients qui n'ont pas suivi de cure de jus de grenade, l'irrigation sanguine a, par contre, diminué de 18% (Sumner et al, 2005).
- Des patients atteints d'un rétrécissement de la carotide, ayant suivi une cure de jus de grenade concentré (50ml/jour) pendant un an, montrent une diminution de 35 % des dépôts graisseux dans l'artère, ainsi qu'une baisse de 12% de la pression artérielle et de 90% de l'oxydation du cholestérol LDL, tous facteurs de risque de l'athérosclérose. Par contre, dans le groupe témoin, les dépôts graisseux ont augmenté de 9 % (Aviram et al., 2004).
- Des patients souffrant de diabète de type 2 et d'hypercholestérolémie ont consommé, pendant 8 semaines, 50ml/jour de jus de grenade concentré. Ils ont bénéficié d'une réduction du taux de cholestérol LDL et du cholestérol total ainsi que d'un renforcement de la protection vasculaire (Rosenblat et al, 2006; Esmailzadeh et alii, 2006). De plus, même si le jus de grenade est riche en glucides (sucres), celui-ci n'augmente ni la glycémie, ni le

cholestérol, ni les graisses lorsqu'il est administré sous la forme fermentée de l'Élixir de Grenade du Dr. Jacob's®. La forme « gélule » 100 % fermentée, c'est-à-dire le Grana-Prosan du Dr. Jacob's®, dont la valeur glucidique est nulle, est encore mieux tolérée par les diabétiques. Ces derniers peuvent donc profiter de ses effets vaso-protecteurs très favorables sans le moindre inconvénient.

- Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sont sujets à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de diabète et d'hypertension. Dans une étude récente (Kristal et al., 2010) menée sur des patients dialysés, on observe qu'une consommation de jus de grenade diminue les hospitalisations liées aux maladies cardiovasculaires et aux infections. Ce résultat est associé à la réduction des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant (activation des neutrophiles et de l'interleukine-6, albumine et fibrinogène oxydés, etc.) Dans le groupe témoin, par contre, on ne relève aucun changement significatif dans les niveaux de ces marqueurs.

En conclusion, le jus de grenade fermenté de Dr. Jacob's® permet de réduire les dépôts graisseux au niveau des artères (athéromes) et réduit ainsi le risque d'accidents cardio-vasculaires.

● La grenade améliore la capacité érectile

Les effets favorables de la grenade sur l'irrigation sanguine permettent une amélioration de la capacité d'érection chez les patients atteints de dysfonction érectile (Azadoi et al., 2005 ; Forest et al., 2007).

● Authenticité

Les polyphénols de grenade fermentée par le processus breveté de Ludwig Jacob sont extrêmement bio-disponibles et donc bioactifs.

L'effet santé d'un jus de grenade dépend de **sa teneur réelle en polyphénols spécifiques** de grenade et de la **biodisponibilité des structures moléculaires de ces polyphénols**. Les polyphénols de grenade d'un jus classique doivent, avant d'être assimilés par le sang et les cellules, être dégradés par la flore intestinale. Or, la **qualité de la fonction intestinale varie fortement d'un individu à l'autre**. C'est pourquoi la méthode de fabrication du produit revêt une importance primordiale. Dans cette optique, le Dr Ludwig Manfred Jacob a développé et breveté un procédé de fabrication unique : **la fermentation par procédé bioactif**. Ce procédé, résultant de 8 années de recherche scientifique, **améliore nettement la biodisponibilité de ces polyphénols**. Cette fermentation originale et unique est utilisée pour produire l'Élixir de Grenade fermenté dont la forte teneur en polyphénols hautement biodisponibles est contrôlée à chaque fabrication.

La fermentation se déroule pendant 3 à 4 semaines, en anaérobiose, sous température de 35° à 38° grâce à l'action d'enzymes spécifiques reproduisant, le plus fidèlement possible, la digestion normalement vécue en l'intestin. Durant ce processus de fermentation, **seul du jus de grenade est ajouté**. Ce procédé original permet, non seulement, de conserver l'intégralité des **principes actifs**, mais aussi de les **condenser**, et ainsi, d'augmenter la teneur en polyphénols.

Durant le processus de fermentation, les micro-organismes probiotiques spécialement choisis agissent sur les polyphénols de grenade en reproduisant le processus de dégradation naturelle qui a lieu dans l'intestin au cours de

la digestion. Ainsi, les molécules longues de **polyphénol** sont découpées en petites molécules (faible poids moléculaire) plus facilement **assimilables par notre intestin**. De la sorte, les polyphénols deviennent **hautement biodisponibles** et assimilables, ce qui augmente nettement leur action bénéfique sur l'organisme (prostate, cerveau, artères,...). Ce **processus de prédigestion transforme les polyphénols de grenade, difficilement absorbables, en substances bio-disponibles (molécules basses) et donc extrêmement bioactives.**

- **Élixir de Grenade fermenté de Dr. Jacob's® Medical**

- *Des imitations sans bénéfice pour la santé*

Les résultats du laboratoire international Eurofins, expert dans la vérification de l'authenticité des jus de fruits, sont consternants : plus de 50% des jus de grenade sont non-conformes, alors que les non-conformités dépassent rarement 10% pour les autres jus de fruits.

De nombreux jus de grenade sur le marché sont frelatés, c'est-à-dire qu'ils contiennent en fait d'autres substances, malgré l'étiquetage «100%» grenade. Ils peuvent être mélangés avec d'autres fruits (myrtilles, framboises, raisins rouges, raisins blancs, pomme...), des colorants, des sucres... Ces jus, produits à faible coût, sont rendus agréables à boire au détriment de leur effet bénéfique sur la santé. Si certains de ces jus sont parfois labellisés "conformes", l'analyse de leur composition en laboratoire montre que seuls les critères strictement nécessaires à l'obtention du label sont respectés. Des analyses plus exigeantes permettraient de mettre en évidence la présence de sorbitol ou d'acide tartrique, par exemple, ou de détecter l'ajout d'autres fruits, opérations qui

rendent ces jus nettement moins intéressants pour la santé et bien trop chers par rapport à leur contenu réel.

D'autres analyses mettent en avant la présence de fruits pourris pour la fabrication de certains jus de fruits. Ces résultats évoquent un manque d'hygiène pouvant mener à une contamination microbienne.

D'autres fabricants utilisent de la gélatine de bœuf ou de poisson afin de filtrer les jus de grenade. Malheureusement, ces gélatines capturent et éliminent les substances actives (polyphénols) dont les taux sont alors nettement affaiblis. En conséquence, les taux de polyphénols des jus de grenade sur le marché sont extrêmement variables, pouvant aller de 897 à 4265 mg/l.

En outre, il convient de se méfier des jus autres que celui de Dr. Jacob's® qui se prétendent fermentés. Des analyses réalisées auprès de laboratoires alimentaires spécialisés tels que Eurofins ont attesté que certains jus bien présents sur les marchés belge et français, dont l'étiquette mentionne «fermenté», ne présentent en réalité aucune forme de fermentation, ni lactique, ni alcoolique. Pourtant, la soi-disant fermentation de ces produits vendus au prix fort est au centre de leur campagne marketing alors que leur action santé, si toutefois elle existe, se limite à celle d'un simple bon jus.

Certains autres jus affichent des teneurs totales en polyphénols astronomiques. Alertés par ces taux atypiques, des scientifiques américains ont mis au jour une nouvelle forme de frelatage. Il apparaît que les polyphénols de ces jus ne sont pas constitués de structures d'acide ellagique typiques de la grenade, mais bien d'un acide ellagique d'un autre type extrait à partir de lignite. Or, le lignite fournit des polyphénols non hydrosolubles qui, ajoutés pondéralement à un jus, sont inassimilables et donc totalement inintéressants au niveau de la santé malgré ce qu'allègue l'étiquette (J.AgricFood Chem. 2009, 57, 7395-7400, Zhang et alii)! Or, les taux

de polyphénols attestés par le fabricant sont généralement étroitement corrélés avec le prix des produits, même lorsque ceux-ci ne procurent pas l'effet grenade attendu!

- ***Des analyses permettent de prouver l'authenticité d'un jus 100 % grenade fermenté (Élixir de Grenade fermenté de Dr. Jacob's® Medical)***

A notre connaissance aujourd'hui, ce produit breveté n'a strictement aucun concurrent! Un éventuel nouvel entrant devrait réussir avec succès plusieurs contrôles et analyses (présence de sorbitol, empreinte anthocyane, analyse TEAC, méthode Folin) et présenter différentes caractéristiques:

- minimum 36.000 mg/L de polyphénols à chaque production (méthode Folin);
- 11.900 mg/L de punicalagine A et B. Aucun autre aliment connu ne possède autant de punicalagine, substance réputée pour ses propriétés antioxydantes et, conjuguée à l'acide ellagique, pour son action anti-inflammatoire;
- 1992 mg/L d'acide ellagique à faible poids moléculaire.
 - > En conclusion, il existe un spectre varié de polyphénols typiques de la grenade (plus de 50 000 mg/L) ! Seul le spectre complet rend le produit actif.
- de l'acide lactique issu de la fermentation par les micro-organismes.

- ***Avantages de ce procédé de fabrication:***

500 ml d'Élixir de Grenade = 10L de jus de grenade classique = 21x plus concentré que le jus de grenade frais.

Ce concentré fermenté est 21 à 25 fois (suivant les fabrications) plus antioxydant que le jus de grenade traditionnel et 36 fois plus que l'infusion de thé vert. Autrement dit, 1 cuiller à soupe d'Élixir de Grenade (10 ml) a la même capacité anti-oxydante qu'un verre de jus de grenade ou qu'un litre de thé vert.

Sa fermentation augmente la biodisponibilité et la bioactivité des polyphénols: nous assimilons mieux le produit qui agit plus fort.

En plus d'améliorer la bioactivité et l'assimilation des polyphénols, la fermentation décompose (le sucre du fruit, permettant, dans le cadre du GranaProsan 100% fermenté, sa consommation aux diabétiques.

● *Comment reconnaître un vrai jus de grenade*

- Par sa couleur: le vrai jus 100 % grenade est fushia foncé et légèrement translucide. Il ne doit pas être rouge foncé, voire bordeaux, comme on le constate souvent en examinant les jus de grenade vendus en magasin.
- Par son goût: le vrai jus de grenade est amer, astringent, difficile à boire et laisse le palais comme assoiffé, légèrement asséché. Cela est dû aux précipités résultant de la liaison entre les protéines de la salive et les polyphénols; ce jus-là ne désaltère pas, mais est très bon pour la santé. Les jus qui désaltèrent et sont agréables au gosier (ceux dont on a envie de reboire un verre) sont toujours frelatés, même s'ils se prétendent "100 % grenade". Les laboratoires d'analyses alimentaires (Eurofins, janv 2012) estiment que plus de la moitié des jus "100 % grenade" vendus sur le marché sont frelatés!

- **Élixir Méditerranéen de Dr. Jacob's® Medical**

- *Le 3 en 1 concentré et biodisponible !
Pour améliorer la circulation sanguine et bien plus encore !*

L'Élixir Méditerranéen de Dr Jacob's® est le nouveau concentré 3 en 1 par excellence. Les bienfaits de l'Élixir de GRENADE fermenté augmenté d'un concentré de TOMATE hydrosoluble breveté WSTC1 et d'un TOTUM de polyphénols de RAISINS français concentré en Resvératrol.

1. Bien plus que du lycopène, ce concentré de tomates breveté WSTC1, obtenu à partir du mucilage qui entoure chaque graine, contribue par ces 37 constituants bio-actifs à une bonne circulation sanguine. Nombreuses études cliniques et l'EFSA confirment ces bienfaits.

2. Le TOTUM de polyphénols extrait de 10 kg de raisins est 10x plus concentré en Resvératrol qu'un jus fermenté traditionnel et participe à une bonne fonction cardiovasculaire (EFSA). Des propriétés bénéfiques identiques au vin rouge, mais 10x supérieures !

3. Eh bien sûr, l'effet TOTUM Grenade Fermentée Original de Dr Jacob's® dont les études scientifiques sont reprises dans ce livre.

Nous vous invitons à consulter l'ensemble des études scientifiques sur cette synergie de 3 composants naturels bénéfiques pour la santé dès la page 76.

- **Jus de Grenade fermentée en gélules**

La plupart des gélules actuellement sur le marché affichent des différences de qualité très importantes. Celles indiquant «extraits de grenades standardisés à 40% d'acide ella-

gique» sont en fait obtenues par ajout d'**acide** ellagique extrait d'une lignine (lignum, bois en latin) importée de Chine (Lansky, 2006). Or, cet acide ellagique exogène n'est pas hydrosoluble et, de ce fait, est peu absorbé par la muqueuse intestinale. Cela ne présente évidemment aucun intérêt pour la santé.

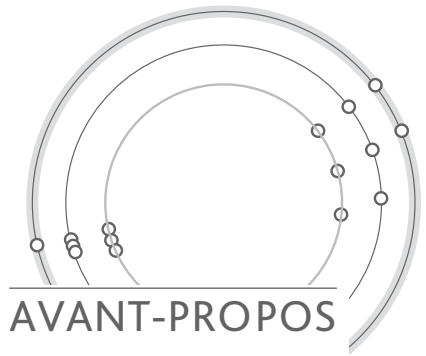
La plupart des gélules sont fabriquées par séchage à chaud. Ce processus de fabrication, peu onéreux, produit des poudres de grenade de piètre qualité dont les polyphénols sont oxydés, polymérisés, et donc, totalement non-absorbables. Ils ne peuvent agir au niveau des différents organes et ne présentent aucun bénéfice pour la santé.

Les extraits en gélules issus de jus de qualité utilisés lors des études mentionnées sont produits par lyophilisation (basse température). Il n'y a donc pas de polymérisation, ce qui contribue à améliorer l'absorption des substances actives. Ces dernières proviennent uniquement de grenade sans ajout de substances exogènes. Seuls GranaProsan et GranaCor de Dr. Jacob's® Medical vous offrent cette qualité de fabrication des gélules fermentées de grenade.

● Jus de grenade et Jus de Grenade

Le jus 100 % Grenade 200 + de Dr. Jacob's Medical résulte d'une fermentation courte. Il contient au minimum 2 x plus de polyphénols qu'un simple jus de qualité ! Ses grenades proviennent d'Iran, d'Inde et de Turquie, pays réputés pour la haute teneur en polyphénols des grenades. Il est, par rapport à un simple jus, beaucoup plus actif et mieux assimilé car légèrement fermenté !

...



○ Jus de Grenade fermenté ... pour continuer ... à s'éclater !

Quelles sont les 2 causes principales de la **dysfonction érectile**? D'une part, les problèmes cardiovasculaires (athérosclérose), notamment favorisés par le surpoids, le tabac, le diabète et, d'autres part, les opérations liées au cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous avec, en 2009, 71.600 nouveaux cas recensés en France, loin devant le cancer du sein (52.600).

Or, la réduction du surpoids, l'exercice physique, une alimentation riche en végétaux (fibres) et en poissons, (surtout ceux des mers froides riches en acides gras oméga 3), tous éléments que l'on retrouve dans les modèles méditerranéens et d'Okinawa, s'avèrent avoir une action préventive spectaculaire sur ces deux problèmes.

Que ce soit pour optimiser sa santé cardiovasculaire ou réduire le risque de cancer, un grand nombre d'études récentes indiquent que l'on peut sensiblement augmenter

ses chances de santé et de longévité en se nourrissant d'«Aliments-plus», aliments qui contiennent suffisamment de principes actifs pour procurer des effets pharmacologiques à court terme. C'est le cas de l'ail, un fluidifiant sanguin, du curcuma, l'épice qui donne au curry sa couleur jaune et s'oppose à tous les stades de nombreux cancers, du thé vert, en particulier en poudre (matcha), et de certains jus de fruits. **Celui qui, sans conteste, fait l'objet du plus grand nombre de publications scientifiques et médicales est le jus de grenade.**

Il est surtout connu pour la prévention, voire le renforcement des traitements du cancer de la prostate. En effet, le chercheur israélien Dr Ephraïm Lansky a démontré que le jus de grenade était capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales de la prostate de 50 à 90%. Dans un essai clinique réalisé sur 48 patients atteints de tumeur prostatique, le jus de grenade (570mg de polyphénols = 2 c. à soupe = 20ml d'Élixir de Grenade fermenté) a prolongé le temps de doublement du taux de PSA (antigène spécifique prostatique), de 15,4 à 60 mois, ce qui représente une réduction spectaculaire de 44,6 mois de la progression tumorale. Une équipe du Wisconsin a même pu démontrer une action positive de l'extrait de grenade lyophilisé, préservant tous ses polyphénols, lorsque les traitements classiques ne sont pas efficaces. Ceci est d'autant plus important que la majorité des experts s'accordent aujourd'hui pour dire que, dans la plupart des cas, l'intervention chirurgicale aurait plus d'inconvénients que d'avantages, à commencer par la perte de la fonction érectile.

Outre des études démontrant son action sur le cancer du sein (Kim et al., 2002), le cancer de la prostate (Albrecht et al., 2004 ; Lansky et al., 2005a et b) ou la leucémie (Kawai et Lansky, 2004), il a aussi accumulé ces dernières années un ensemble d'observations très positives sur le plan

cardiovasculaire: amélioration du profil lipidique, effets antioxydants (particulièrement pour le LDL cholestérol), anti-inflammatoires, anti-hypertenseurs, anti-agrégants plaquettaires...

Des essais cliniques sur patients montrent que la consommation de jus de grenade apporte au patient un **abaissement de 96 % de l'oxydation du cholestérol LDL**. Cela est nettement supérieur au bénéfice de la consommation d'un jus d'oranges-carottes qui permet à peine une réduction de 8 %. Une étude conduite par l'université de Californie et publiée dans le Journal of Cardiology montre que, après une consommation quotidienne de 50ml de jus de grenade pendant 3 mois, l'irrigation sanguine du myocarde s'améliore de 17 % à l'effort et que **le nombre des crises d'angine de poitrine a diminué de 50 %** chez 45 sujets atteints d'une affection coronaire à évolution chronique. Le groupe témoin, qui n'a pas consommé de ce jus, présente une irrigation sanguine diminuée de 18 % et aucune amélioration des crises d'angine de poitrine.

Une autre étude randomisée, menée par Aviram, au cours de laquelle 19 volontaires victimes de rétrécissement carotidien ont régulièrement consommé 50 ml de concentré de grenade (= 20 ml d'Élixir de Grenade) pendant 3 mois, a permis de constater, dès la première année, chez les sujets prenant l'Élixir de Grenade fermenté, **un effet anti-agrégant plaquettaire et une réduction de 35% de l'épaisseur des dépôts de leur paroi carotidienne**. Le groupe témoin recevant un placebo, par contre, a connu une augmentation de l'agrégation plaquettaire et un épaississement de la paroi carotidienne de 10 %. **La protection cardiovasculaire par le jus de grenade a aussi été confirmée chez les diabétiques**. Enfin, ces effets vasculo-protecteurs bénéficient aussi à la vascularisation, donc à l'érection du pénis.

Le Professeur de UCLA, Louis Ignarro, Prix Nobel de Médecine en 1998 pour ses travaux sur l'oxyde nitrique, un des facteurs principaux de la vasodilatation, a ainsi permis la mise au point du Viagra. **Toutefois, si l'on ne veut pas dépendre de la chimie et subir le côté quelque peu biologiquement agressif du Viagra**, Ignarro a d'abord montré, avec son équipe de l'Université de Californie à Los Angeles, que 3 micromoles de jus de grenade dilué six fois produisaient un effet antioxydant qui, pour être reproduit, nécessitait 300 micromoles de jus de myrtille non dilué ou 1000 micromoles de jus de raisin non dilué. Ensuite, ses expériences l'ont amené à la conclusion que le jus de grenade était le produit naturel le plus puissant testé pour protéger l'oxyde nitrique vasodilatateur et potentialiser ses effets, **pour aider à l'érection.**

Le Dr Azadzoï de l' Université de Boston a comparé les jus d'orange, de canneberge, de myrtille, le thé vert, le vin rouge et le jus de grenade. **Le jus de grenade s'est confirmé le plus antioxydant de tous et capable de favoriser la dilatation du corps caverneux de la verge et d'y augmenter l'afflux sanguin. L'érection est donc nettement facilitée. C'est le « VIAGRA NATUREL ».**

Dans le Journal International de Recherches sur l'Impuissance, le Dr Forest (The Male Clinic, University of Southern California, Beverly Hills), a conduit une étude en double aveugle enrôlant 53 personnes souffrant de dysfonction érectile. Ils ont reçu, pendant un mois, soit un placebo, soit du jus de grenade, puis rien pendant 2 semaines. Les deux groupes ont ensuite été intervertis. **Avec le jus de grenade, 25 d'entre eux ont enregistré une amélioration de leur fonction érectile.** Les auteurs de cette étude concluent que la consommation de jus de grenade sur une plus longue période produirait des résultats encore meilleurs.

Comme le démontre nombre d'études, la qualité des jus de grenade varie grandement en fonction de la concentration en fruits, du traitement à haute ou basse température ou de l'éventuelle bioactivation par fermentation.

Les teneurs en polyphénols des jus de grenade ont été comparées. Elles sont extrêmement variables. **L'Élixir de Grenade fermenté utilise près de 100 grenades par litre, ce qui lui permet d'être, de loin, le produit le plus riche en polyphénols du marché.** Autre facteur de qualité, l'Élixir de Grenade fermenté et les gélules GranaProsan sont fabriqués à basse température grâce à la lyophilisation. Ce processus évite le recours à des températures élevées qui polymérisent les polyphénols, les transformant en molécules de grande taille, attachées les unes aux autres, qui ne sont plus absorbables. En outre, **la fermentation les prédigère, les découpant en molécules encore plus petites, encore mieux absorbables.** Par ailleurs, la fermentation, métabolisant certains polyphénols, les rend bioactifs alors qu'ils ne se comporteront pas de la sorte sans fermentation.

L'Élixir de Grenade, le jus de grenade partiellement fermenté et les gélules GranaProsan (la poudre lyophilisée de grenade fermentée 100%), qui contiennent 21 fois plus de polyphénols du fruit que le jus concentré ou 36 fois plus que le jus frais, ont, au total, des effets plus de vingt fois supérieurs aux jus non fermentés.

Pour plus d'informations : www.medicatrix.be
(00.32.43.49.03.03 ou 00.33.366.880.234 [prix appel local]).

●●●



PRÉFACE

du professeur Henri Joyeux
Chirurgien – cancérologue de la Faculté
de Médecine de Montpellier, France.

○ Deux fléaux sociaux que l'on peut combattre et prévenir: les cancers de la prostate et du sein

Le cancer de la prostate devient, en France, au même titre que le cancer du sein chez la femme, un véritable fléau social. Chaque année, près de 50.000 nouveaux cas sont recensés, avec plus de 10.000 morts. Cela représente une progression annuelle de plus de 5%, selon l'Institut de veille sanitaire.

Dans nos consultations de cancérologie, nous recevons de plus en plus de couples atteints, madame au niveau du sein et monsieur au niveau de la prostate.

Elle est généralement atteinte avant lui, si elle a consommé le THS autour de la ménopause (traitement hormonal substitutif) en plus de la pilule qu'elle prend en moyenne au total 11 années dans sa vie de fécondité. Lui est atteint en second lieu car seules ses mauvaises habitudes alimentaires et respiratoires sont en cause.

Dans le monde, on compte 700.000 nouveaux cas de cancer de la prostate et 200.000 décès chaque année. Pour le sein, les chiffres sont supérieurs puisqu'ils ont dépassé un million de femmes atteintes par an en 2000. On attend 2,4 millions de nouveaux cas en 2010. En 2002, 400.000 femmes dans le monde décédaient du cancer du sein!

Ces fléaux sont explicables. Ils pourraient être facilement neutralisés si toutes les personnes concernées étaient correctement informées. C'est le but de ce livre qui, en outre, vous donne un moyen agréable de prévention.

Il y a 20 ans, le cancer de la prostate se développait surtout chez les hommes très âgés. On pensait que c'était une forme de vieillissement naturel de la prostate. Cela reste vrai, mais, malheureusement, aujourd'hui, ce cancer atteint des hommes de plus en plus jeunes. Nous l'avons diagnostiqué avec un de nos collègues chez un homme de 39 ans!

Pour prévenir ce fléau, il faut en connaître les causes. Elles sont proches de celles du cancer du sein¹ hormis ce qui concerne la prise d'hormones (pilule contraceptive et THS).

Chez l'homme, les causes les plus connues sont alimentaires et respiratoires.

- **Les risques alimentaires:** consommation excessive de graisses saturées par les viandes rouges et la charcuterie, ainsi que les produits laitiers de vache (beurre, lait, yaourts, fromages, crèmes glacées) dont la consommation ne cesse de croître sous l'effet du matraquage quotidien des médias audiovisuels. L'enquête menée auprès de plus de 20 000 médecins nord-américains a noté que ceux qui consommaient beaucoup de produits

1. – Pr Henri Joyeux et Dr Bérengère Arnal, *Comment enrayer l'Épidémie des cancers du sein et les récurrences*. Éd. F.-X. de Guibert, 2e édition, 2008.

laitiers (ce que préconisent les directives de notre plan national de nutrition santé) augmentaient de 70% leur risque de développer un cancer de la prostate. Ce sont les facteurs de croissance (IGF, TGF, EGF²), présents dans ces laitages à des taux variables, qui en sont en partie responsables, car ils ne sont plus détruits, comme autrefois, par l'ébullition de plus de 5 minutes. La conservation à Ultra Haute Température (UHT = 3 à 4 secondes à 130–140°C) est donc à revoir.

- **Les risques respiratoires:** le tabagisme (en particulier le cadmium du tabac) et les pollutions diverses que nous respirons à notre insu (véhicules, avions, industries polluantes, incinérateurs...).

Dans la mesure du possible, tous ces facteurs de risques devraient être réduits, ce qui exige au minimum d'améliorer ses habitudes alimentaires³.

Pour le diagnostic, l'évolution du marqueur du cancer de la prostate, le PSA (Prostatic Specific Antigen) compte bien plus que la gêne pour uriner. Pour la plupart des laboratoires, un taux inférieur à 4 est considéré comme normal. Cependant, une variation sensible entre deux taux mesurés à 6 mois ou un an d'intervalle doit inciter à la prudence et à la réalisation d'une échographie de la prostate par voie naturelle, transanale et transrectale. Un taux qui passerait de 1 à 3 ou de 2 à 4 en une année exige la consultation du spécialiste qui fera un TR (Toucher Rectal qui touche la prostate) afin de rechercher une zone plus ou moins indurée dans le tissu prostatique ou une nette asymétrie entre les

2. – Schématiquement IgF = Insulin growth Factor, participe à la croissance surtout du système digestif - EgF = Epidermal growth Factor pour la croissance des tissus de recouvrement (peau et autres tissus de recouvrement) – TgF = Transforming growth Factor pour la croissance des systèmes osseux et articulaires.

3. P¹ Henri Joyeux, *Changez d'Alimentation – Prévention des maladies de civilisation – Diabète, obésité, cancers et maladies auto-immunes*. Éd. F.-X. de Guibert, 2008.

deux lobes droit et gauche. Sur cette zone, le spécialiste réalisera sous contrôle échographique un prélèvement biopsique pour identifier la présence ou non des cellules cancéreuses dans la prostate. Un scanner ou, mieux, une IRM permettront de vérifier l'éventuel envahissement de la capsule prostatique et une éventuelle atteinte des ganglions entourant la prostate. Une scintigraphie osseuse permettra, quant à elle, de s'assurer de l'intégrité du système osseux.

Pour le traitement, les moyens à notre disposition sont très nombreux. Le patient doit les connaître afin de ne pas se laisser embarquer dans les traitements les plus lourds qui laissent le plus de séquelles urinaires et sexuelles. Il faut choisir les moyens les moins invasifs, ceux qui vont neutraliser le tissu cancéreux dans la prostate et l'empêcher de se propager. Il faut éviter au maximum la chirurgie qui enlève la prostate mais qui, en plus, détruit très souvent les nerfs de la puissance sexuelle et empêche ainsi, dans au moins 30% des cas, une évacuation urinaire volontaire pendant plusieurs mois.

Dire que l'irradiation empêche l'ablation de la prostate en cas de récidives est faux, car la chirurgie prostatique n'est nécessaire ni au début, où il est possible de guérir définitivement par la radiothérapie seule, surtout si l'on supprime définitivement les facteurs de risque, ni en cas de récidives. La plupart des récidives sont d'ailleurs observées après la chirurgie, mais beaucoup de chirurgiens se gardent de le préciser avant d'opérer. La radiothérapie «en second choix» risque alors d'être insuffisante. On est obligé dans ces cas, pour empêcher la diffusion, d'opposer à la récidive des traitements anti-hormonaux qui bloquent les sécrétions testiculaires de Testostérone et rendent définitivement impuissants.

Le traitement fiable que nous conseillons, car il a fait ses preuves, est donc la radiothérapie externe, le champ d'irradiation étant parfaitement et rigoureusement centré sur la glande prostatique. Les scanners qui offrent une visualisation en 3 dimensions de toute la région prostatique permettent de cibler précisément le rayonnement vers la zone à irradier.

Pour guérir et prévenir les récurrences le traitement local ne suffit pas.

Il faut stimuler l'ensemble des défenses immunitaires de l'organisme. C'est là que les compléments alimentaires et, en particulier, l'Élixir de Grenade, ont un rôle essentiel à jouer. Ce livre vous en apporte toutes les preuves scientifiques actuelles.

Nous prescrivons largement l'Élixir de Grenade et avons déjà observé de bons résultats: stabilisation du taux de PSA et, même, régression chez les hommes les plus âgés qui refusent les traitements agressifs.

Nous n'avons pas de statistiques, mais, au cas par cas, nous vérifions l'efficacité de la prescription suivante quelque soit l'âge du patient: 2 c. à soupe (de 10 ml) de l'Élixir de Grenade 3 fois par jour pendant un à deux mois pour stabiliser le taux de PSA, un mois de plus pour le réduire et, après ces 2 mois, 1 cuillerée (10 ml) 2 fois par jour minimum, 15 jours par mois ou un jour sur deux en guise d'entretien.

Face aux récurrences, pas d'effondrement, nous avons des moyens de neutraliser la maladie, de la mettre en sommeil avec les traitements anti-hormonaux et l'irradiation centrée sur les zones douloureuses, en particulier, en cas de métastases osseuses uniques ou multiples. Une chimiothérapie peut être nécessaire en cas de résistance

aux traitements précédents, mais elle est encore peu efficace et lourde à supporter.

○ Comment agit l'Élixir de Grenade?

Chez l'humain, les réponses sont basées sur l'expérience empirique ainsi que sur des preuves scientifiques dans des études randomisées (qui consistent à réaliser 2 groupes de malades comparables, tirés au sort, l'un consommant l'Élixir et l'autre un placebo). Si je pouvais choisir, je demanderais au sort de faire partie du groupe Élixir!

Les résultats favorables sont directement dépendants des molécules présentes dans l'Élixir, en particulier les polyphénols et anthocyanines, qui ont une capacité anti-oxydante plus de 20 fois supérieures aux jus de grenade vendus dans les supermarchés, 20 fois plus que du bon vin rouge et 36 fois plus que le thé vert.

Le rôle des anti-oxydants est de lutter contre le vieillissement des cellules et leur transformation cancéreuse dont elles évitent également la propagation. Chaque organisme possède des réserves anti-oxydantes qui le protègent. Toutes les maladies chroniques épuisent plus ou moins ces réserves selon la gravité de la maladie, sa durée et, aussi, selon l'agressivité des traitements contre le cancer: radiothérapie, anti-hormono-thérapie, chimiothérapie et chirurgie (quand elle n'a pas pu être évitée...)

Les anti-oxydants sont aussi un bon moyen, en plus du changement des habitudes alimentaires, pour réduire le taux de LDL, le mauvais cholestérol.

Toute tumeur cancéreuse se comporte comme un voleur, elle vole à l'organisme le meilleur (ses bonnes réserves) et le pire (tous les produits en excès).

In vitro, l'Élixir de Grenade injecté dans une forte concentration de cellules cancéreuses réduirait leur prolifération de plus de 50% et permettrait même de redonner aux cellules cancéreuses leur capacité à finir leur vie normalement, c'est-à-dire à retrouver leur apoptose (mort naturelle).

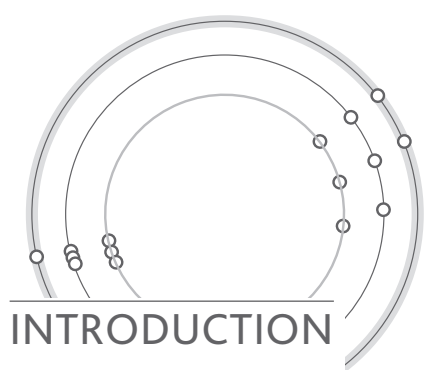
Ainsi, l'Élixir est un porteur de bon et de bien chez les malades à risque de cancer, qu'il s'agisse des atteintes prostatiques chez l'homme, des atteintes mammaires chez la femme, ou de toute autre atteinte cancéreuse: colon, foie, cerveau, lymphomes et toutes les leucémies.

À cela, il faut ajouter les probables actions de protection contre le vieillissement, que nous craignons tous, avec la maladie d'Alzheimer et toutes les maladies auto-immunes qui peuvent toucher les systèmes cardiovasculaire, digestif, glandulaire, ostéo-articulaire, nerveux, cutané... et la maladie la plus grave de réduction d'immunité, le Sida.

L'Élixir de Grenade était déjà présent en filigrane dans les «Biblic Menus» aux origines de l'humanité. La médecine moderne revient à ses racines: une économie en perspective pour la sécurité sociale qui verra ainsi ses budgets se réduire au profit de la recherche, de l'éducation et de la prévention.

...

Henri JOYEUX,
Chirurgien – cancérologue
de la Faculté de Médecine de Montpellier, France.



La grenade, dont l'utilisation médicale relève d'une tradition millénaire et dont les propriétés sont confirmées aujourd'hui par la science, est de plus en plus appréciée. Elle est devenue le fruit santé le plus recherché. Ce n'est pas sans raison objective et loin d'être une mode: ces dernières années, plus de 250 études scientifiques ont démontré que les substances protectrices de la grenade, dont des polyphénols spécifiques, peuvent protéger contre le stress oxydant, les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'impuissance, la démence, les réactions inflammatoires virulentes, certaines infections virales et même, le cancer.

Le jus de grenade apparaît non seulement avoir des actions préventives, mais aussi cothérapeuthiques. Il a amélioré l'irrigation sanguine du muscle cardiaque chez les patients atteints de maladies cardiaques coronariennes. Il peut atténuer les ulcères de l'estomac, les processus inflammatoires et les douleurs articulaires en cas d'arthrose, aider à combattre les problèmes d'érection qui apparaissent avec le diabète ou avec l'âge. Le *Medical Tribune*, célèbre journal médical, résume cela en

une phrase simple mais un peu crue : « La grenade protège le cœur et active le pénis ».

Les résultats positifs d'études cliniques portant sur des patients souffrant d'un cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent chez l'homme, ont amené de nombreux médecins à prescrire le jus de grenade en prévention ou en complément de traitement de l'adénome de la prostate ou du cancer. Cette étude de phase III à laquelle participe le National Cancer Institute (USA) se poursuit sur 250 patients. D'autres études indiquent que la grenade pourrait aussi jouer un rôle dans la lutte contre d'autres cancers comme ceux du sein, des poumons, de l'intestin, de la peau.

Pourquoi la grenade s'avère-t-elle si intéressante pour la santé ? Il s'avère qu'elle contient des quantités exceptionnellement élevées de polyphénols, des principes actifs puissamment antioxydants, anti-inflammatoires, mais aussi capables de moduler des récepteurs hormonaux, des signaux qui s'adressent aux gènes et des enzymes, responsables de toutes les opérations biochimiques qui nous permettent de fonctionner.

Elle contient des polyphénols spécifiques comme la punicalagine.

Je vous propose donc un passionnant voyage à travers l'histoire de l'intérêt pluri-millénaire des tradipraticiens pour cet aliment-médicament et à travers les études modernes qui ont permis de mieux connaître ce dont il est capable et les mécanismes qui permettent d'expliquer ses pouvoirs préventifs et co-thérapeutiques.

...



MIEUX COMPRENDRE LES BÉNÉFICES DU JUS DE GRENADE FERMENTÉ

On sait depuis des millénaires que la grenade est un élixir de vie et un aphrodisiaque, mais la recherche scientifique ne s'y est vraiment intéressée que récemment.

○ Fruit thérapeutique depuis des millénaires

La grenade, connue aussi sous le nom de « pomme du Paradis » en vieil allemand, est un des plus vieux fruits de l'humanité lié à la culture et à la médecine. En Orient, elle symbolise depuis toujours l'immortalité et la sensualité. Elle est originaire des régions himalayennes et de la Perse, ancien espace culturel où elle est cultivée depuis des millénaires.

Chez nous, elle est de plus en plus appréciée après avoir été reléguée pendant des dizaines d'années à l'étal des fruits exotiques. Il est vrai que son goût exotique et parfumé séduit, mais il est aussi vrai qu'elle est difficile à consommer. Aux USA, son jus exotique et parfumé

est considéré comme LA boisson santé de la première décennie du XXI^e siècle.

Partout où elle était cultivée, la grenade fut un des outils de la médecine traditionnelle. Dans la médecine populaire, toutes ses parties, fruits, racines, écorce, pépins sont utilisées pour traiter maladies, infections, blessures et inflammations. Dans la tradition de la médecine ayurvédique, elle est appréciée pour son effet anti-inflammatoire (= anti-Pitta). Son jus est considéré comme boisson rafraîchissante et comme tonique pour le système circulatoire, il a un effet astringent rafraîchissant et favorise l'irrigation sanguine.

L'écorce du fruit est utilisée par de nombreux peuples contre la diarrhée, les ulcères, la parodontose, les stomatites et les pharyngites. L'écorce et les racines de l'arbre et, en partie aussi, l'écorce du fruit furent utilisés contre les parasites intestinaux, en particulier contre le ténia et la dysenterie amibienne. Les fleurs de grenade étaient utilisées en Perse pour le traitement du diabète gras. L'efficacité de ces utilisations est aujourd'hui scientifiquement démontrée, mais une imitation servile des remèdes traditionnels n'est pas toujours à conseiller (l'écorce de l'arbre et la racine sont aussi toxiques).

○ La grenade – un « fruit du paradis »

La grenade – ce mot évoque le paradis et la séduction, les parfums orientaux et les arômes exotiques. Plusieurs historiens voient dans le grenadier l'« arbre de vie », dont on dit qu'il donnait l'immortalité dans le jardin d'Eden. La grenade joue un grand rôle dans l'Ancien Testament, elle y est le symbole de la générosité de la nature. En Orient, le mot « grenade » signifie littéralement « fruit du paradis ».

Ses fleurs magnifiques sont considérées comme le symbole de l'amour, ses fruits rebondis au parfum exotique et à la pulpe rouge incarne la sensualité, la fertilité et la force vitale. Arevivi Sura Anahita, déesse iranienne de l'eau et de la fertilité, est représentée avec une fleur de grenade sur la poitrine. Les grenades sont aussi une des nourritures préférées des dieux grecs. On dit que c'est Aphrodite qui a planté le premier grenadier à Chypre offrant ainsi à l'Homme, l'arbre de vie. Aphrodite ne symbolise pas seulement la beauté et le printemps, mais elle est aussi la déesse de l'amour. À Rome, la grenade, tenue en main par Junon, était le symbole du mariage. Ce fruit fut considéré comme symbole de l'amour, du mariage et de la fertilité par ses fleurs rouge feu.

Dans le langage métaphorique du Cantique des Cantiques de Salomon, le précieux jus rouge de la grenade est présenté comme le nectar des amants, le parfum de ses nombreuses fleurs incarne l'éveil du printemps. Les amants se donnent rendez-vous dans un bois de grenadiers. La grenade passe pour le symbole de l'amour mystique divin.

La grenade aurait déjà joué un rôle important dans la tradition biblique. Plus d'un historien considèrent ce fruit comme le fruit de l'arbre de vie du Paradis, cette fameuse pomme qu'Adam a croquée.

Dans le christianisme, la grenade est le symbole de la pureté et de la virginité de Marie. À partir du Moyen Âge, elle devient l'insigne du Reich, symbole de la vertu du souverain ; elle décore aussi les armoiries des corporations médicales dans toute l'Europe.

Au Moyen Âge, elle a acquis la réputation de prolonger la vie comme le ferait un élixir de jeunesse. Dans l'alchimie chinoise traditionnelle, son jus rougeâtre représentait l'« âme concentrée » et apportait longévité.

○ Qu'y a-t-il donc dans la grenade ?

● Composants particuliers et biodisponibilité, l'effet Totum

Parmi les substances végétales secondaires de la grenade, on trouve les acides organiques (surtout de l'acide citrique) et un taux très élevé de polyphénols glucoconjugués. Parmi les polyphénols de la grenade, on compte les acides carbo-phénoliques (acide ellagique, acide gallique, acide caféïque, acide chlorogénique), les ellagitannines (comme la punicalagine) et des flavonoïdes (comme la catéchine, la quercétine, le camphre, la lutéoline et 6 types d'anthocyanes). Dans le fruit comme dans le jus, les polyphénols présents sont liés essentiellement à des molécules de sucre. Pour être résorbés correctement par notre intestin et pouvoir déployer leurs effets santé, ces liaisons glucosidiques doivent être scindées et les molécules complexes liées au sucre décomposées, dégradées en plus petites molécules. Les ellagitannines quantitativement très importantes dans la grenade (molécules complexes d'acide ellagique et de glucose polymérisés) doivent d'abord être déstructurées par des enzymes. Ce qui importera alors surtout pour bénéficier des effets santé du fruit, ce sera la qualité des processus de fermentation de la flore intestinale (Cerde et al., 2004, Cerde et al., 2005). Des études cliniques ainsi que des études sur la biodisponibilité ont démontré des grandes différences de capacité de résorption d'un individu à l'autre. Apparemment, chaque individu ne peut pas profiter de la même manière des effets bénéfiques de la grenade, car la qualité individuelle de la flore intestinale détermine quelle quantité de substances actives pourra être finalement libérée dans l'intestin par la fermentation, donc métabolisée et assimilée dans le sang.

Les effets bénéfiques de la grenade sur la santé reposent avant tout sur le jeu d'ensemble des synergies naturelles de ses composants, en particulier, des polyphénols de la pulpe du fruit en concentration suffisamment élevée, un effet Totum auquel a donné la priorité le Docteur Ludwig Manfred Jacob dans l'élaboration de son produit.

○ L'important : la qualité des produits de la grenade

Ce qui importe pour notre santé, c'est la forme sous laquelle nous prenons la grenade, la biodisponibilité de sa structure moléculaire et sa teneur réelle en polyphénols. Sous forme de sirop de grenadine, cela nous permettra de réaliser de sympathiques cocktails, agrémentera notre boisson, mais n'en fera pas pour autant un produit intéressant pour notre santé.

Il faut aussi bien connaître un problème récurrent dans le cas des jus de grenade proposé sur le marché, le frelatage (mélange avec d'autres jus de fruits): une grande partie des boissons soi-disant fabriquées à partir de 100% de jus de grenade, mention pourtant reprise sur l'étiquette, contiennent des ajouts de sucres, de colorants ainsi que pour des raisons économiques, – car la grenade est un des fruits les plus coûteux sur le marché –, d'autres jus de fruits de qualité polyphénolique inférieure. Cela diminue ainsi les coûts de production et augmente les marges du fabricant ! Même dans le cas de jus véritables, les concentrations en substances actives sont très différentes en fonction des procédés de fabrication. Il faut donc contrôler ce que l'on achète avec vigilance.

Beaucoup de jus de grenade ont trop bon goût (un goût sucré). Boire du jus de grenade n'est pas à proprement parler aussi agréable que boire un autre jus car, si c'est un vrai jus 100% grenade, son goût astringent sera normale-

ment très marqué; c'est une des raisons qui ne l'a pas rendu très populaire chez nous courant deuxième moitié du XX^e siècle. Sachez que si votre jus de grenade a un goût agréablement sucré, il sera utile de vous poser des questions... et de changer de marque. Ce sera aussi le cas si l'astringence est telle qu'il en est réellement insupportable.

Les « trucs » pour reconnaître un vrai jus de grenade sont les suivants: il est souvent trouble, d'une robe, si le jus n'est pas fermenté, virant au rosé/fuschia mais certainement pas rouge grenat virant au noir, d'un goût aromatique fruité amer/astringent qui vous laissera la bouche comme sèche, sans réellement vous donner l'impression de vous désaltérer, une absence de sensation sucrée, une impression d'assèchement des muqueuses du palais dès le jus avalé, sont toutes des caractéristiques importantes pour orienter le consommateur dans son choix pour une recherche d'un produit de qualité. Enfin, si le jus est fermenté, sa robe sera plutôt rouge brun foncé et son goût astringent renforcé.

Pour beaucoup de jus de grenade, il faut aussi révéler un autre problème: souvent, ils contiennent peu de substances actives (polyphénols), car ils sont souvent filtrés en production avec de la gélatine de bœuf ou de poisson, qui réduit l'astringence, mais réduit aussi fortement le contenu en polyphénols qui se lient aux protéines animales.

Dans les soi-disant jus purs, composés de pépins finement moulus, il manquera ces polyphénols déterminants de l'efficacité santé.

L'autre extrême, ce sont les jus trop astringents, presque imbuables, parce que les polyphénols de grenade proviennent alors essentiellement de l'écorce du fruit.

L'analyse la plus large sur les produits "grenade" vendus pour la consommation a été réalisée et publiée en Alle-

magne par Fischer-Zorn et Ara en 2007 dans la revue *Flüssiges Obst (Granatapfelsaft-Chemische Zusammensetzung und mögliche verfälschungen, Flüssiges Obsts 08:386-393,2007)*. Elle donne des résultats qui sont des réelles mises en gardes impressionnantes pour le consommateur : la teneur en substances actives (=polyphénols) variait pour les jus frais entre 904 et 2067 mg/l (moyenne 1409 mg/l). Les jus fabriqués à partir de concentrés présentaient en moyenne une teneur plus élevée en antioxydants (moyenne 2288 mg/l), toutefois, dans ce cas-ci aussi la teneur en polyphénols variait de 897 à 4265 mg/l. Le risque d'acheter un jus pauvre en substances actives est donc élevé.

Dans le cas de produits "grenade" présentés en gélules, et composés d'extraits de grenade, les polyphénols sont alors souvent présents sous une forme fortement polymérisée, oxydée et peu biodisponible en raison d'un séchage réalisé à haute température. Il faut donc impérativement donner la préférence à des procédés de séchage plus « doux » (séchage à froid, lyophilisation).

Pour beaucoup d'extraits en gélules, les données renseignant leurs teneurs polyphénols ne sont pas correctes et la posologie proposée trop faible. Dans les extraits de grenade standardisés à 40% d'acide ellagique, l'acide ellagique qui est ajouté (Lansky, 2006) provient surtout d'extraits de bois importés de Chine.

○ Les polyphénols de grenade fermentée sont les plus biodisponibles et bioactifs

Depuis des millénaires, des processus de fermentation sont utilisés pour améliorer la qualité des aliments, comme le pain et la bière. L'un des intérêts majeurs de la fermentation découverts par les études modernes est que

la fermentation augmente à la fois l'absorption et l'activité des polyphénols. Ainsi, le vin rouge s'avère beaucoup plus actif que le jus de raisin, la choucroute (contre le cancer du colon) que le chou, le soja sous forme de miso.

Dans les fermentations enzymatiques par procédé bioactif développées par le docteur en médecine L. M. Jacob (Allemagne), des microorganismes probiotiques spécialement choisis agissent sur les polyphénols de grenade avec leur spectre d'enzymes naturels, les libèrent de leurs associations glucoconjuguées, ce qui les rend plus petites et plus faciles à absorber et les activent.

Cette méthode originale reproduit de cette façon le processus de dégradation naturelle qui a lieu dans notre gros intestin. Les polyphénols du jus de grenade sont ainsi proposés lors de leur ingestion directement à l'intestin sous une forme pratiquement pré-digérée. En effet, les micro-organismes probiotiques peuvent compenser en partie le manque de performances du métabolisme de notre flore intestinale en décomposant les polyphénols de grenade difficilement résorbables en substances biodisponibles, et ainsi, nettement plus bioactives. Ces microorganismes décomposent en outre presque complètement le sucre du fruit – un plus pour les diabétiques. Les concentrés 100% fermentés de grenade de Dr. Jacob's® présentent une valeur glucidique nulle.

L'Élixir de Grenade est obtenu par combinaison du jus de grenade concentré et de la pulpe du fruit renfermant des polyphénols de jus de grenade fermentés par procédé bioactif pour obtenir un concentré fermenté, très riche en polyphénols. Grâce à ce procédé de production unique, une cuillerée à soupe (10 ml) de cet Élixir de Grenade a les effets antioxydants d'environ 0,25 litre de vin rouge ou 0,5 litre de thé vert et la teneur en antioxydants (teneur

polyphénols) d'à peu près un verre de jus de grenade frais (+/- 0,25l).

Le jus de grenade fermenté à 100% a un goût si prononcé que certains ont du mal à l'avaler pur. Il faut le diluer dans de l'eau ou l'utiliser comme ingrédient d'un cocktail ou d'un dessert (se rapporter aux recettes proposées par le Dr Rose Razafimbelo). Si l'Élixir n'est pas à votre goût, les polyphénols de jus de grenade 100% fermentés sont disponibles sous forme de poudre lyophilisée, en gélules : le GranaCor ou le GranaProsan.

● Explication des analyses de contrôle effectuées en laboratoire

Il existe diverses manières d'évaluer la qualité d'un jus de grenade ; les méthodes les plus prisées sont les suivantes :

- l'analyse des teneurs polyphénols totaux selon la **méthode Folin-Ciocalteu** comme équivalent d'acide gallique (méthode comparable à celle employée pour les jus de fruits étasuniens) permet d'évaluer l'Élixir de Grenade de Dr. Jacob's® à 23.211 mg/kg ou 30.198 mg/l et le jus étasunien de référence (Gil et al., 2000) à 2.566 mg/l. Dans la plupart des études cliniques aux USA, on a utilisé comme prise quotidienne de référence un verre de jus de grenade contenant 570 mg de polyphénols (mesuré selon la méthode Folin-Ciocalteu comme équivalent d'acide gallique),
- l'analyse **TEAC** vérifie la capacité antioxydante : 376 mmol/kg ou 489 mmol/l. En comparaison, le TEAC du vin rouge et du thé vert sont respectivement de 6 et 8 mmol/l (Gil et al., 2000),
- l'**empreinte anthocyane** est le marqueur pour l'ajout de fruits colorants,

- l'analyse de la **présence de Sorbitol** qui est un marqueur central pour détecter soit l'utilisation de grenades pourries, soit l'ajout d'autres fruits (par ex. pomme, poire, betteraves). Pour l'Élixir de Grenade de Dr. Jacob's®, on utilise que les meilleurs fruits. Même avec les méthodes les plus pointues, on ne peut déceler aucune trace de sorbitol dans l'Élixir à forte concentration.

En résumé, l'analyse des polyphénols totaux selon Folin-Ciocalteu comme équivalent catéchine (méthode comparable à celle employée dans la plus grande analyse publiée par Fischer-Zorn, Ara, 2007), donne ceci :

- 1 Moyenne pour les jus de grenade frais : 1.409 mg/l (Fischer-Zorn, Ara, 2007).
- 2 Moyenne pour les jus de grenade fabriqués à partir de concentré : 2.288 mg/l (Fischer-Zorn, Ara, 2007).
- 3 Élixir de Grenade de Dr. Jacob's® : 40.800 mg/l (SGS Institut Fresenius 08.03.2010).

● La grenade pour ralentir le vieillissement

Le vieillissement et les maladies dégénératives dont la fréquence augmente avec l'âge sont les conséquences d'une corrosion due aux radicaux libres, c'est-à-dire aux déchets produits par la combustion des calories au feu de l'oxygène lors de la production d'énergie dans nos cellules. Ces dégâts touchent les graisses des membranes cellulaires, les protéines et, surtout, les gènes qui contiennent l'information nécessaire à notre fonctionnement et à la maintenance de nos organes. Ils sont aussi la cause principale de l'apparition de l'athérosclérose, du rhumatisme, du diabète, des allergies, de la maladie

de Parkinson, de la sclérose en plaques, de la maladie d'Alzheimer, des problèmes de cataracte, de la faiblesse immunitaire, de l'hypertension. Les radicaux libres sont des molécules qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés (libres). Ces électrons solitaires cherchent à se rééquilibrer en se débarrassant de leur électron surnuméraire ou en arrachant un électron à d'autres molécules. Ceci suscite une réaction en chaîne au cours de laquelle toujours plus de structures vitales sont endommagées. Les radicaux libres sont causés par le tabagisme, les polluants (pesticides, benzopyrène, métaux lourds...), l'excès de rayons UV, mais ils sont aussi des résidus inévitables qui se forment dans notre corps pendant la respiration cellulaire. Le stress amplifie leur production. De la même manière que des processus d'oxydation font rancir le beurre et font rouiller le fer, ils endommagent nos tissus et détruisent de plus en plus de cellules (peau, muscles, os, cerveau...) avec l'âge. L'inflammation est également une source de dérivés oxydatifs et corrosifs. Les défenses immunitaires utilisent en effet des radicaux libres d'oxygène pour lutter contre les agents pathogènes. Un milieu acide favorise leur apparition. Des éléments psychologiques comme le stress et les soucis quotidiens jouent un rôle important.

Le jus de grenade s'avère posséder des capacités antioxydantes plus puissantes que le vin rouge, le thé vert, le jus de canneberge, de myrtille, de noni ou d'orange. L'effet antioxydant direct des polyphénols de grenade provient du fait qu'ils capturent les radicaux libres et réagissent avec eux pour former des liaisons inoffensives.

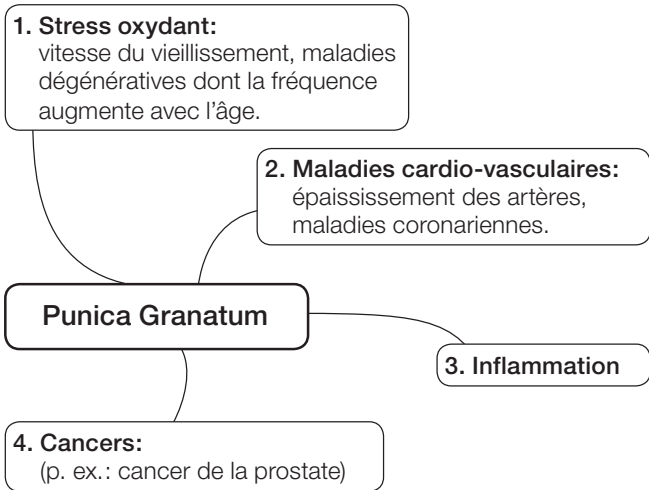
Cet effet est contrôlable en laboratoire grâce au test TEAC. Des jus de grenade étasuniens de qualité ont une capacité antioxydante équivalente à celle du vin rouge (20 mmol/l au test TEAC) ou 2 fois supérieure au thé vert

(respectivement 6-8 mmol/l) (Gil et al., 2000). Un élixir de grenade spécial obtenu à partir d'un jus de grenade partiellement fermenté par procédé bioactif travaillé à partir d'un concentré sous vide de jus et de pulpe de fruit affiche une puissance antioxydante (environ 450 mmol/l Test TEAC) 21 fois supérieure à celle des jus de grenade, 20 fois supérieure à celle de vin rouge ou 36 fois à celle du thé vert de qualité. Ce litre d'Élixir, ce Totum fermenté, contient plus ou moins 36.000 mg/l d'antioxydants (polyphénols) soit 21 fois plus que les jus frais (moyenne 1409 mg/l).

Les substances particulières très actives qui composent la grenade agissent comme régulateurs de la cellule (Jacob, 2008) et activent ainsi les systèmes de protection antioxydants du corps. En ce qui concerne ces systèmes de protection de notre corps, il s'agit par exemple d'enzymes comme la glutathion peroxydase ou la parooxonase, de signaux cellulaires et de la régulation de certains gènes qui sont responsables de la neutralisation des radicaux libres. Cet effet indirect peut être mesuré chez l'homme en déterminant le statut antioxydant total (SAT).

D'après le très réputé *American Journal of Clinical Nutrition*, la protection antioxydante chez l'homme s'améliore déjà de 9% après une cure d'une semaine de consommation journalière de 250 ml de jus de grenade (Aviram et al., 2000).

Une autre étude a montré une augmentation du statut antioxydant total (SAT) dans le sang de 130% après une cure d'un an d'une consommation journalière d'un verre de jus de grenade (Aviram et al., 2004).



○ Protection antioxydante pour le cerveau et le système nerveux

Outre l'effet sur le cœur, le système circulatoire et la qualité de la paroi artérielle, effet démontré dans nombre d'études cliniques, la grenade développe une capacité protectrice antioxydante sur le cerveau et le système nerveux. L'état actuel des données laisse entrevoir un potentiel prometteur dans le domaine de la prévention des attaques d'apoplexie, du Parkinson, de l'Alzheimer et de la sclérose en plaques. Dans une étude in vivo de Loren et alii de 2005, l'incidence de lésions cérébrales chez le nouveau-né dues au manque d'oxygène pendant l'accouchement a été réduite de 60% par rapport au groupe contrôle par une consommation régulière de jus de grenade. Les radicaux libres jouent un grand rôle dans les dégâts causés aux cellules et dans les lésions cérébrales

chez le nouveau né dues à un manque d'oxygène lors de l'accouchement ainsi qu'après des attaques d'apoplexie.

Selon les avancées actuelles de la médecine, l'Alzheimer et le Parkinson s'avèrent rarement d'origine héréditaire et sont toujours associés à un stress oxydant et à un processus inflammatoire ou iatrogène. Une étude de Hartmann (2006) a démontré que le jus de grenade réduit de moitié le dépôt de la protéine bêta-amyloïde dans le cerveau. Celle-ci joue un rôle décisif dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. On a découvert, en outre, que les polyphénols de grenade inhibent, au niveau du cerveau, la production de TNF-alpha, facteur pro-inflammatoire (Jung et al., 2006).

○ Protection de l'estomac et du foie

Évidemment, d'autres organes peuvent aussi profiter de l'effet protecteur antioxydant des polyphénols de grenade : ainsi, on a constaté d'importants effets protecteurs antioxydants sur la muqueuse de l'estomac contre les excès d'alcool et d'acide acétylsalicylique (Ajaikumar et al., 2005), ainsi que sur le foie (Kaur et al., Toklu et al., 2007). Ces effets peuvent protéger le foie contre les conséquences d'inflammations et contre les séquelles dues, entre autres, à l'alcool, à l'accumulation de fer ou de toxiques ou à une infection virale chronique qui entraînent d'abord une cirrhose, puis des cancers.

○ La Grenade : véritable anti-inflammatoire naturel

« L'inflammation », explique Bernhard Böhm, chercheur en diabétologie à la clinique universitaire d'Ulm (Allemagne), « joue un rôle si prépondérant dans notre

organisme qu'on peut la définir comme une espèce de formule métabolique universelle». L'inflammation aiguë est une réponse immunitaire vitale. Elle sert à détruire les agents pathogènes et à guérir les blessures. Cependant, quand le processus inflammatoire devient chronique et déraile, cela peut provoquer un infarctus, un cancer, du diabète, la maladie d'Alzheimer et de nombreuses autres maladies auto-immunes.

Le stress oxydant et les processus inflammatoires sont très liés entre eux : chaque inflammation amène du stress oxydant, car les défenses immunitaires utilisent des radicaux libres d'oxygène et d'azote nocifs pour la cellule. À long terme, cela a pour conséquence l'épuisement de nos réserves naturelles d'antioxydants. Or, elles sont particulièrement nécessaires à la protection de la cellule et au gain d'énergie à l'intérieur de nos mitochondries (poumons cellulaires).

La grenade était déjà célébrée pour ses propriétés anti-inflammatoires dans l'Ayurvêda, médecine naturelle traditionnelle de l'Inde. **Les polyphénols de grenade combattent le stress oxydant par le renforcement des systèmes de protection du corps. En outre, ils influencent directement le processus inflammatoire par la modulation des substances pro-inflammatoires.** Ceci se fait via l'inhibition d'enzymes pro-inflammatoires (COX-2) et de protéines (par ex. : NF-kappaB, TNF-alpha).

Le NF-kappaB (nuclear factor kappaB) est une protéine inflammatoire responsable dans une grande mesure des processus inflammatoires, des maladies auto-immunes, de l'apparition et du développement de cancers. Il est activé, entre autres, par le stress, le tabagisme et les radicaux libres. Il régule la formation de presque 400 gènes différents, comme les enzymes pro-inflammatoires (par ex. COX-2, 5-LOX et iNOS), les cytokines (TNF-alpha, IL-1,

IL-6, IL-8) et beaucoup d'autres substances pro-inflammatoires et pro-cancérigènes.

L'effet anti-inflammatoire du jus de grenade et notamment des polyphénols de grenade fermentés par procédé bio-actif, s'explique d'une part par l'inhibition importante de l'activation du NF-kappaB qui a été démontrée dans 9 études (Khan et al., 2007-a et b, Syed et al., 2006; Huang et al., 2005; Ahmed et al., 2005; Afaq et al., 2005a et b; Schubert et al., 1999 et 2002). D'autre part, les polyphénols de grenade exercent une action anti-inflammatoire sur le métabolisme des eicosanoïdes via différents mécanismes.

Les eicosanoïdes se forment à partir d'acides gras sous l'effet de nombreux enzymes et jouent un rôle décisif dans le processus inflammatoire et dans l'apparition de cancers. Dans ce cas, les enzymes clés sont la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX). Le type d'acides gras ingérés lors de la consommation de nourriture influe sur le métabolisme des eicosanoïdes. C'est ainsi que se forment des eicosanoïdes pro-inflammatoires dans le corps à partir d'acides gras oméga-6 (par ex. huile d'arachide et de tournesol) tandis que les acides gras oméga-3 (huile de lin, huile de colza et poissons de mers froides) induisent une réaction anti-inflammatoire.

On a constaté une inhibition de l'émission du COX-2 par des polyphénols de grenade fermentés, par exemple en cas de cancer du gros intestin (Adams et al., 2006) ou du cancer de la prostate au stade hormono-réfractaire (Schubert et al., 1999). Les inhibiteurs traditionnels de la COX, comme les antiphlogistiques non stéroïdiens (par exemple: AINS, diclofenac, Ibuprofen®), freinent la production de la prostacycline, hormone vaso-dilatatrice. C'est pourquoi ils ont des effets secondaires indésirables sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Par contre, le jus de grenade favorise la production de la prostacycline protectrice (PGI2) qui participe, entre autres, à améliorer l'irri-

gation dans les vaisseaux sanguins des artères principales (Polagruto et al., 2003).

Les polyphénols de grenade inhibent la plupart des voies menant aux processus inflammatoires.

○ La protection des articulations

Des études pré-cliniques récentes montrent que les polyphénols de grenade peuvent combattre la dégénérescence inflammatoire du tissu cartilagineux, en particulier dans le cas de polyarthrite rhumatoïde (Ahmed et al., 2005; Shukla et al., 2008 a et b).

Dans le cas de polyarthrite rhumatoïde, le tissu cartilagineux des articulations est endommagé voire détruit par des processus inflammatoires. On a démontré ici que les polyphénols de jus de grenade lyophilisés inhibent la formation des protéines inflammatoires (par ex. COX-2, MAP kinases, TNF-alpha) et la distribution de substances pro-inflammatoires (interleukine-6, prostaglandine E2) et protègent ainsi le cartilage. **Les polyphénols de grenade ont pu atténuer nettement le déclenchement et la gravité de la crise inflammatoire.** La dégénérescence des os et des cartilages était plus faible que dans le groupe contrôle. En outre, les polyphénols de jus de grenade lyophilisés freinent l'inflammation du cartilage par d'autres mécanismes (Ahmed et al., 2005). Ils inhibent la formation des métallo-protéases qui sont co-responsables de la destruction du cartilage. Ces résultats pourraient signifier un gain de mobilité et de qualité de vie pour les patients atteints de ces maladies rhumatologiques.

Mais de façon plus générale, la capacité des polyphénols de grenade de se concentrer dans les cartilages et de bloquer le fer catalyseur de leur destruction les rend précieux dans la prévention et le co-traitement de l'arthrose.

○ Effets antimicrobiens

Une étude actuelle (Haidiri et al., 2009) montre que les polyphénols de grenade inhibent le virus de la grippe Influenza-A (administration locale dans l'espace bucco-pharyngien) et sa multiplication; ils renforcent l'efficacité d'un traitement à l'oseltamivir (Tamiflu®). Les polyphénols de grenade ont aussi des effets antimicrobiens intéressants contre les virus HIV-1 (Neurath et al., 2004 et 2005), contre les plasmides de la malaria, contre certaines bactéries (Reddy et al., 2007), contre les bactéries gram-positives et négatives comme la corynebactérie, les staphylocoques, les streptocoques, le bacille subtilis, les shigelles, salmonelles, le vibrion du choléra et l'escherichia coli (Naz et al., 2007). On pourrait s'attendre aussi à un effet contre l'hélicobactère pylori, déclencheur très répandu de la gastrite B et cause de certains cancers de l'estomac.

○ La grenade pour le coeur et les vaisseaux

Les maladies cardio-vasculaires peuvent réduire prématurément la qualité de vie et représentent la cause de décès la plus fréquente. Le cœur réalise à chaque instant un énorme travail en maintenant continuellement sous pression un réseau de conduites sanguines kilométriques. Les vaisseaux sanguins sont des « tuyaux élastiques » à travers lesquels le sang, l'oxygène et les aliments sont transportés vers les différents organes – 7000 l de liquides circulent quotidiennement dans notre corps. Le cœur bat 60 à 80 fois par minute, 3 milliards de fois au cours d'une vie d'une durée moyenne de 70 ans.

La cause des maladies vasculaires est l'athérosclérose¹. Tout qui a déjà observé un lumen vasculaire modifié par l'artériosclérose comprend pourquoi le chirurgien parle d'une « aorte corallienne ». On ne peut que penser à l'état d'une vieille canalisation d'eau où le calcaire et la rouille rétrécissent le tuyau. La rouille est la conséquence de processus d'oxydation. Ce sont eux aussi qui sont responsables du dépôt de cholestérol LDL sur la paroi des vaisseaux.

La maladie coronarienne est causée par le rétrécissement des vaisseaux coronariens qui fournissent le sang, l'oxygène et les aliments au cœur. Finalement, l'athérosclérose entraîne une sténose totale des vaisseaux sanguins, c'est-à-dire qu'elle mène à l'infarctus, l'attaque d'apoplexie ou la nécrose des extrémités du corps.

Ainsi, il s'agit donc de veiller, dans la mesure du possible, à un équilibre des facteurs de risque et de protection. Dans la prévention et la thérapie nutritionnelle des maladies cardio-vasculaires, la grenade peut apporter une contribution précieuse pour préserver une bonne hygiène de vie dans le cadre d'une alimentation saine.

○ Équilibre des facteurs de protection et de risque

Dans de nombreuses études précliniques et cliniques, les substances actives de la grenade ont montré des effets de protection vasculaire variés (Jacob, 2007a) et montré comment elles permettaient de prévenir et de combattre les maladies cardio-vasculaires par des voies très différentes.

1. Forme d'artériosclérose dans laquelle des plaques d'athérome se forment au niveau de la couche interne des artères.

facteurs de protection	facteurs de risque
Entraînement modéré	Manque d'exercice, sport extrême
Magnésium, potassium, pression artérielle normale	Hypertonie musculaire ² Hypertension
Alimentation riche en végétaux, en fibres et poissons	Alimentation riche en graisses saturées et en viandes
Protection vasculaire grâce à des substances végétales provenant de fruits et de légumes: grenade, vin rouge, thé vert, OPC, vitamine C, D, E, CoQ10, sélénium	Dommages vasculaires causés par des radicaux libres (cause principale: le tabagisme) et inflammations chroniques, instabilité et vulnérabilité des parois vasculaires dues à carence ou lésions de collagène et d'élastine
Acide folique, vitamine B12 et B6	Homocystéine ³
Cholestérol HDL élevé	Cholestérol LDL élevé
Acides gras oméga-3 (par ex. huile de lin, de colza, de poissons)	Graisses animales, acides gras oméga-6

Une étude en double aveugle randomisée, contre placebo réalisée par l'université de Californie, publiée en 2005 par Sumner et alii dans le célèbre *Journal of Cardiology*, démontre que l'irrigation sanguine du myocarde s'est améliorée de 17% grâce à la consommation quotidienne de 250 ml de jus de grenade, ce qui entraîne de facto une diminution de moitié du nombre de crises d'angine de poitrine.

2. – Hypertonie musculaire: Co-contraction pathologique du couple musculaire agoniste antagoniste.

3. – Homocystéine: acide aminé soufré dont l'augmentation résulte d'une carence en vitamines B12, B6 ou acide folique. Elle peut conduire à des troubles cardiovasculaires.

Par contre, au sein du groupe de contrôle, l'irrigation sanguine du myocarde a diminué de 18%.

Dans une étude randomisée contre placebo menée par Aviram et alii (2004), les participants ont bu quotidiennement pendant 3 ans 50ml de concentré de jus de grenade (1:5 de 250 ml de jus dilué = 20 ml d'Élixir de Grenade). **Après un an, l'épaisseur des dépôts vaso-constricteurs de la carotide avait diminué de 35% chez les participants. Par contre, elle avait augmenté de 9% au sein du groupe de contrôle.**

Comme chacun sait, l'hypertension est un facteur de risque principal pour les maladies vasculaires et leurs conséquences comme la sténose artérielle périphérique, l'infarctus et la crise d'apoplexie.

Après un an, la tension artérielle systolique a baissé de 12% (21mmHg) chez les personnes enrôlées. Cet effet remarquable repose sur une baisse de 36% de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Après une cure de 6 mois de jus de grenade, l'oxydation du cholestérol LDL, une des causes principales des maladies cardio-vasculaires, a été réduite de 90% dans le sang.

Le monoxyde d'azote (NO) est une substance importante pour la santé des vaisseaux. On le retrouve aussi dans les médicaments les plus importants de la thérapie cardiaque coronarienne. Louis Ignarro, prix Nobel et découvreur des propriétés du NO, a écrit en 2006 que le jus de grenade augmente considérablement la biodisponibilité et la durée d'action du monoxyde d'azote par ses mécanismes antioxydants.

En synergie avec une bonne hygiène de vie et une bonne alimentation, la grenade peut jouer un rôle central dans la prévention et la thérapie alimentaire des maladies cardio-vasculaires.

○ Le jus de grenade pour les diabétiques

Même si le jus de grenade est naturellement riche en glucides (65 g de fructose pour 135 g de jus, valeur 100 ml, soit une densité de 1,35), il montre, sur les diabétiques, un effet bénéfique vaso-protecteur et induit une réduction du cholestérol. Dans la grenade, les molécules de sucre naturel sont liées en grande partie à des polyphénols antioxydants. Une étude contrôlée, initiée par Rosenblat, Hayeck et Aviram en 2006 (Rambom Medical Center, Haifa), a démontré que le jus de grenade n'induit pas d'augmentation du taux de glycémie, du cholestérol, des graisses et des acides gras chez les diabétiques, mais a un effet tout à fait positif sur leurs taux dans le sang, tout en diminuant nettement le stress oxydant.

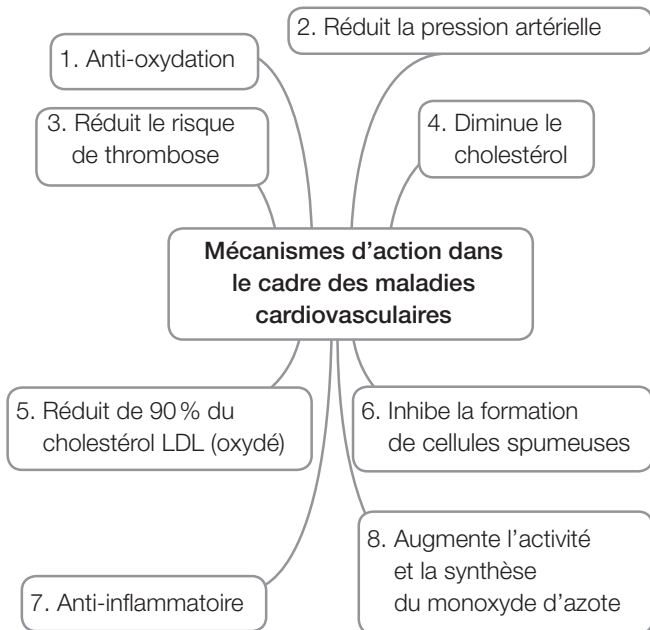
Étant donné les risques cardiovasculaires encourus en raison de leur métabolisme modifié, l'effet vasoprotecteur des polyphénols du jus de grenade est très bénéfique aux diabétiques. Des patients atteints d'un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) ont bu 50 ml de concentré de jus de grenade tous les jours pendant 3 mois. Des effets antioxydants et vasoprotecteurs évidents ont été mesurés dans le sérum et dans les phagocytes (macrophages). Rozenberg et ses collaborateurs (2006) ont montré que l'effet vasoprotecteur du jus de grenade est surtout imputable à la forme gluco-conjuguée des polyphénols.

En outre, le métabolisme du cholestérol total semble favorablement influencé. **22 diabétiques souffrant de troubles du métabolisme des graisses et d'hypercholestérolémie** ont bu 30 ml de concentré de jus de grenade par jour (Esmailzadeh et al., 2006). Après 8 semaines, on a constaté une diminution notable du taux de cholestérol LDL et du cholestérol total, même si ces effets faiblement hypolipémiants ne

sont pas comparables à ceux des médicaments. Les triglycérides et la fraction HDL n'ont pas été modifiés.

Évidemment, ces effets faiblement hypolipémiants ne sont pas comparables à ceux des médicaments.

Malgré le caractère spécifique (taux élevé de fructose) du jus de grenade, il pourrait être judicieux pour les diabétiques d'en consommer modérément, soit 250 ml quotidiennement comme le préconisent les études.



Dans le cas d'une fermentation par procédé bioactif du jus de grenade, le sucre du fruit est presque complètement décomposé – autre avantage pour les diabétiques –, en plus d'une bioactivité plus élevée. Il est donc fortement recommandé aux diabétiques de prendre du jus fermenté comme l'Élixir de Grenade.

○ Grenade et capacité érectile

Depuis des millénaires, l'homme recherche des élixirs de jouvence. On a compris très tôt qu'il ne suffit pas de prolonger la vie, encore faut-il permettre aux patients de bien vivre leur longévité. Jadis, déjà, les élixirs symbolisaient la vitalité et l'énergie. Traditionnellement, on recommandait la grenade pour améliorer l'irrigation sanguine et on l'utilisait surtout dans les préparations aphrodisiaques. Des scientifiques ont découvert récemment que cette pratique empirique n'était pas dénuée de fondement. Le stress oxydant favorise l'athérosclérose et réduit nettement la puissance sexuelle. Des chercheurs de l'université de Boston (Azadoi et al., 2005) ont pu démontrer que la consommation régulière de jus de grenade améliorait nettement l'irrigation sanguine et la capacité érectile du pénis.

Dans une étude en double aveugle, randomisée contre placebo, on a étudié l'influence du jus de grenade pour remédier au mauvais fonctionnement érectile de 42 candidats volontaires. On a constaté une nette amélioration de la symptomatologie qui n'était pas significative, mais qui aurait pu devenir représentative si on avait augmenté le nombre de participants et la durée d'observation, disent les auteurs (Forest et al., 2007).

Une étude turque (Türk et al., 2008) a montré que le jus de grenade avait une influence positive sur la qualité et la mobilité du sperme masculin et sur les différents marqueurs antioxydants (malondialdéhyde, GSH, GSH peroxydase, catalase).

○ La grenade et ses polyphénols freinent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate

Depuis des dizaines d'années, on sait que de nombreuses substances végétales importantes naturelles contenues dans les fruits et les légumes, protègent contre le cancer. La grenade est considérée comme le candidat le plus sérieux car elle a fait ses preuves non seulement dans des études pré-cliniques, mais aussi dans une étude clinique *in vivo* enrôlant des patients souffrant d'un cancer de la prostate. Ce fruit « santé » est capable aussi d'influencer favorablement d'autres types de cancer, comme ceux de l'intestin, de la peau, des poumons et du sein (Jacob, 2007b).

Dans la multitude des conseils nutritionnels prodigués ainsi que des résultats d'études contradictoires portant sur le cancer de la prostate, la grenade reste aujourd'hui le fruit qui présente les résultats positifs les plus éloquentes, objectivés par la recherche scientifique. La grenade, qu'on appelle parfois le fruit de la prostate, a déjà fait ses preuves sur des patients qui présentaient une récurrence après une thérapie primaire (radiothérapie, opération): leur taux de PSA est resté stable bien plus longtemps. Le taux de PSA est un marqueur important en cas de cancer de la prostate; il est absolument fiable après prostatectomie: plus le taux de PSA remonte lentement après une thérapie, plus l'espérance de vie est longue.

Dans cette première étude portant sur 48 patients atteints d'un cancer de la prostate, on a déterminé que le jus de grenade a prolongé de 39 mois la période pendant laquelle le taux de l'antigène spécifique de

la prostate (PSA) doublait, – ce qui équivaut pratiquement à un quadruplement (Pantuck et al., 2006). Aucun des participants à l'étude n'avait encore subi d'hormonothérapie et, malgré une opération ou une radiothérapie préalable, ils présentaient des taux de PSA croissants ce qui évoquait une progression de la maladie.

Alors qu'avant cette étude, le délai de doublement moyen du PSA chez les patients était d'environ 15 mois, la consommation journalière de 240 ml de jus de grenade (concentré, 570 mg de polyphénols par portion = 20 ml d'Élixir de Grenade) a prolongé cette période jusqu'à 54 mois, comme l'a rapporté en juillet 2006 l'équipe du professeur Allan Pantuck de l'université de Californie à Los Angeles dans le Clinical Cancer Research. « Certes, ce n'est pas une guérison, mais le jus de grenade a visiblement une grande influence sur la croissance de la tumeur », a souligné Allan Pantuck, responsable de cette étude clinique.

Aucun des participants à cette étude n'a connu de métastatisation au cours des 33 mois qu'a duré l'étude. Le sérum des patients injecté dans des cellules prostatiques cancéreuses a réduit la croissance de ces cellules de 12% et a augmenté leur apoptose (mort cellulaire programmée) de 17%.

La boisson a produit un effet sur plus de 80% des patients. Il est très peu probable que les taux de PSA aient été masqués, c'est-à-dire que les composants de la grenade aient neutralisé l'antigène spécifique de la prostate. En effet, chez les hommes en bonne santé et sans cancer de la prostate, le jus de grenade n'a eu aucune influence sur le taux de PSA.

Heureusement cette étude s'est poursuivie. Il est particulièrement réjouissant de constater que, dans la phase d'observation d'une durée de 6 ans (Pantuck et al., 2009), le temps de doublement du

PSA a progressé de 15,4 à 60 mois. L'augmentation moyenne du taux de PSA a chuté de 60%.

Cette étude qui a déjà donné de premiers résultats encourageants en 2006, puis en 2009, se poursuit aujourd'hui dans le cadre d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, contre placebo, avec la participation du National Cancer Institute. Ses résultats sont attendus avec impatience.

Rendons hommage à ce médecin et scientifique israélien Ephraïm Lansky qui, le premier, a découvert l'efficacité particulière de la grenade dans le cas de cancer de la prostate. En collaboration avec plusieurs équipes internationales de chercheurs (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a et b), il a démontré que les polyphénols fermentés de la grenade peuvent réduire jusqu'à 90% la propagation du cancer dans les cultures de cellules tumorales de la prostate.

● Étude phase II de cancers de la prostate

- 48 patients avec récidives après opération ou radiothérapie,
- 240 ml de jus de grenade par jour pendant 33 mois,
- réponse positive chez 83 % des patients,
- sérum des patients: inhibition de la croissance des cellules du cancer,
- étude en phase III initiée par le *National Cancer Institut*, en cours dans différents centres aux États-Unis; résultats définitifs attendus en 2010.

- **Période de doublement du PSA pour les patients atteints du cancer de la prostate**
- **Polyphénols de grenade et carcinome de la prostate hormono-réfractaire**

Le carcinome de la prostate hormono-réfractaire représente un problème thérapeutique inquiétant. Il est considéré comme incurable.

Les résultats de recherches récentes qui confirment ceux d'études plus anciennes, montrent que la grenade combat les stratégies particulières des cellules hormono-réfractaires agressives du cancer de la prostate.

Un effet important des polyphénols de grenade en cas de cancer de la prostate avancé est l'inhibition de la métastatisation et de la néoangiogenèse. Des études précliniques montrent que les polyphénols de grenade peuvent être un complément judicieux à la thérapie du blocage hormonal et sont efficaces même au stade hormono-réfractaire. Pas de guérison, donc, mais un gain possible d'années précieuses par un effet inhibiteur d'actions conjuguées des polyphénols de ce fruit.

Les polyphénols du jus de grenade peuvent vraisemblablement aussi augmenter l'efficacité des chimio- et radiothérapies grâce à des mécanismes anti-inflammatoires spécifiques (inhibition de l'activation du NF-kappaB). Les composants antioxydants de la grenade peuvent en même temps, réduire les effets secondaires des thérapies conventionnelles.

En septembre 2008 est paru, dans le « *Deutsche Zeitung für Onkologie* », un article détaillé publié par les docteurs en médecine L. M. Jacob et K.F. Kippel décrivant le mode d'efficacité des polyphénols de grenade contre le carcinome de la prostate. L'article est résumé dans l'annexe 1, page 75. Il contient beaucoup d'informations médicales complémentaires importantes ainsi que des références d'études.

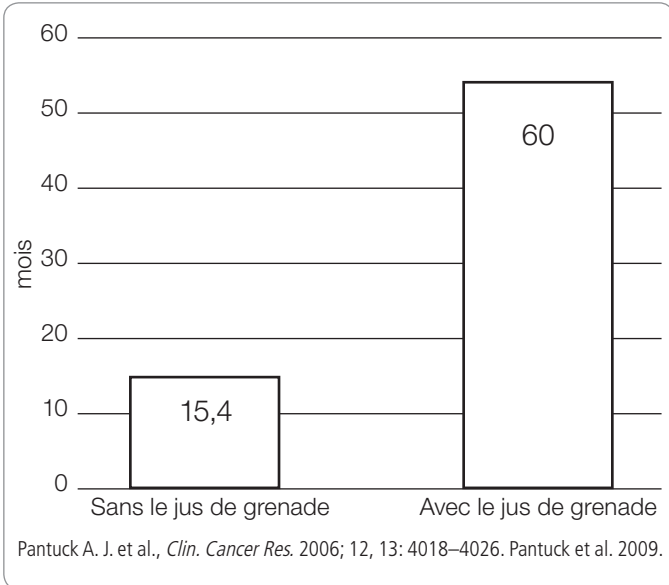
Depuis 2003, le docteur L. M. Jacob est, en Allemagne, le premier médecin à étudier l'action des polyphénols de grenade ; dans le cadre de sa thèse de doctorat, il a découvert de nouveaux mécanismes d'efficacité des polyphénols de grenade sur le cancer. Il a aussi développé le procédé de la **fermentation par procédé bioactif** au moyen de microorganismes probiotiques sélectionnés qui augmentent la bioactivité des polyphénols de grenade.

○ Autres types de cancers

Une équipe internationale de chercheurs (Kim et al., 2002) a découvert que les polyphénols de jus de grenade fermentés peuvent prévenir en particulier le **cancer du sein** et stimuler sa thérapie. En effet, ils inhibent l'effet cancérigène et la formation d'oestrogènes. Dans le cas de **cellules mammaires cancéreuses (ER+)**, les polyphénols fermentés de jus de grenade induisent une inhibition de la croissance tumorale de 80% sans avoir d'effet négatif sur les cellules normales. Les polyphénols du jus de grenade fermenté s'avèrent deux fois plus efficaces que ceux du jus frais.

Une étude de Lansky et Kawaii (2004) a démontré les propriétés remarquables des polyphénols du jus de grenade fermenté contre **la leucémie** : grâce à eux, des cellules leucémiques sont redevenues saines (processus

de redifférenciation cellulaire) ou ont été ramenées à la mort cellulaire naturellement programmée (apoptose). En outre, ils empêchent la création de nouveaux vaisseaux sanguins (**néoangiogenèse**), ce qui empêche encore la



propagation de la tumeur. Par contre, les extraits d'écorce du fruit se sont révélés inefficaces dans ce domaine (Toi et al., 2003).

D'autres études démontrent des effets contre les cellules cancéreuses de **l'intestin et de la peau**. La combinaison avec l'huile de pépins de grenade pourrait avoir des effets synergiques intéressants.

Dans deux études publiées en 2007, le jus de grenade fermenté lyophilisé a réduit la masse tumorale, chez des souris atteintes d'un **cancer du poumon**, de 62% (après

140 jours) et de 66% (après 240 jours) par rapport au groupe contrôle. On a constaté des effets semblables sur des cellules pulmonaires cancéreuses humaines sans effets négatifs sur les cellules saines.

Conclusions : les polyphénols spécifiques de la pulpe et du jus de grenade inhibent le développement des types de cancers hormono-dépendants comme ceux du sein ou de la prostate, mais aussi des poumons, de l'intestin et de la peau. Ces polyphénols conviennent aussi très bien à la prévention du cancer du sein et de la prostate. Leur bioactivité est maximale sous leur forme fermentée par procédé bioactif.

Il est important de préciser que dans l'état actuel des études, rien ne permet de considérer la grenade comme un médicament ou un ersatz des thérapies classiques. Mais celle-ci constitue un complément nutritionnel judicieux et efficace, **avec des effets positifs scientifiquement vérifiés sur les cancers hormono-dépendants, poumon et peau, tout en conférant une action protectrice pour le cœur et les vaisseaux sanguins et toutes les pathologies inflammatoires initiées par la NFkappaB comme : PAR, SEP, LED.**

S'ils ont la teneur voulue en polyphénols, les produits de la grenade sous forme de jus de qualité, d'élixir fortement concentré ou de poudre lyophilisée et fermentée par procédé bioactif sont alors d'un grand intérêt pour votre santé.

Au plan nutritionnel, il est recommandé de prendre environ 500 mg de polyphénols de jus de grenade par jour (mesuré selon la méthode Folin), sachant que les polyphénols fermentés par procédé bioactif présentent une bioactivité nettement supérieure aux autres formes.

○ Conseils pratiques importants

La citation d'Hippocrate, « Que ton aliment soit ton seul médicament », repose sur une compréhension profonde de la nature et s'avère de plus en plus pertinent dans la recherche en nutrition. Les remèdes fabriqués de manière naturelle préservent la composition originelle et la synergie des composants. Plusieurs groupes de chercheurs ont démontré que dans le cas de la grenade, il ne s'agit pas d'une combinaison chimique particulière mais bien plus de l'interaction et du renforcement mutuel (synergie) de l'ensemble des composants.

Consommer de la grenade demande un certain effort. Toute personne qui a déjà mangé ce fruit a pu le constater. Pour pouvoir juger par vous-même des différences de qualité, dégustez simplement une grenade bien mûre et comparez-la au produit acheté. **Pour votre santé, c'est naturellement le standard de qualité qui importe quand on consomme la grenade. Vous trouverez ces critères de qualité importants à la page 39 de votre livre. Il est peu judicieux de consommer un jus de grenade dont on ne connaît pas la teneur en polyphénols puisqu'une concentration suffisante en polyphénols est la condition préalable d'une efficacité fiable.**

● Différence de qualité, rappel

À côté de nombreux jus de grenade frelatés, d'autres produits véritables à base de grenade affichent de grandes différences de qualité et en teneur de polyphénols, ce qui se répercute sur leur efficacité. Une large étude allemande (Fischer-Zorn M. und Ara V., 2007), publiée dans *Flüssiges Obst* (« Granatapfelsaft-Chemische Zusammensetzung und mögliche verfälschungen », *Flüssiges Obsts* 08:386-393,2007), un journal spécialisé en nutrition très renommé

en Allemagne, révèle des résultats significatifs très importants pour les consommateurs: la teneur en substances actives (= polyphénols) variait pour les jus frais entre 904 et 2067 mg/l (moyenne 1409 mg/l). Les jus produits à partir de concentrés de jus présentaient en moyenne une teneur plus élevée en antioxydants (moyenne 2288 mg/l), mais ici aussi la teneur variait entre 897 et 4265 mg/l de polyphénols. Le risque d'acheter un jus pauvre en substances actives est donc élevé.

La plupart des gélules disponibles actuellement sur le marché présentent des différences de qualité très importantes. Dans de nombreux cas, les données concernant les polyphénols de grenade ne sont pas correctes et les doses conseillées trop faibles. Dans le cas de certains extraits de grenade standardisés à 40% d'acide ellagique, l'acide ellagique est ajouté (Lansky 2006) et provient essentiellement d'extraits d'acide ellagique obtenus à partir de lignite (bois) chinoise ou canadienne.

Ces gélules contiennent une forte proportion de déchets de presse (écorce du fruit) et sont fabriquées par séchage à chaud. Ces températures élevées lors de ces processus de fabrication rapides, peu onéreux et peu qualitatifs des poudres de grenade produisent des polyphénols oxydés et hautement polymérisés difficilement résorbables et dont on peut se demander s'ils présentent encore un bénéfice santé. En laboratoire, on peut contrôler, par des prélèvements d'échantillons sur les polyphénols ou les anthocyanines, si les composants de la poudre sont comparables à ceux du jus naturel extrait de la pulpe.

La plupart des extraits de jus de qualité utilisés dans le cadre des études présentées dans ce livre sont fabriqués par lyophilisation. Il s'agit d'un procédé assez complexe qui permet d'éliminer l'eau à basse température et à basse pression. Contrairement au séchage à chaud, ce procédé

« doux » permet de conserver les précieuses substances végétales du produit. La lyophilisation du jus de grenade fait apparaître une matrice sèche très poreuse qui le rend rapidement soluble dans l'intestin. Ceci est très utile pour le processus d'absorption car seules les substances présentes à l'état soluble dans les sucs digestifs sont résorbées.

● Quantités recommandées

Afin de rester en bonne santé, il est conseillé de consommer quotidiennement un demi à un verre de jus de grenade ou encore 10-20ml (1 à 2 c. à soupe) d'Élixir de Grenade (environ 300-600 mg/l de polyphénols comme équivalent d'acide gallique selon la méthode Folin. En cas de maladie avérée, il convient, dans la mesure du possible, de boire, comme les études le démontrent, au moins 1 à 2 verres par jour (560 mg/l à 1120 mg/l de polyphénols), sachant que les polyphénols fermentés présentent une plus grande bio-activité. Il est probable que boire des quantités supérieures donne de meilleurs résultats, mais aucune étude ne l'a objectivé à ce jour. Ce n'est pas le cas dans la prévention où une dose de base comme précisé ci-avant doit suffire.

● Durée de la prise

Dans le cadre de la prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires et des cancers, une consommation régulière est judicieuse. En cas de thérapie nutritionnelle adjuvante du cancer de la prostate, on a noté des effets positifs dans l'étude clinique qu'a conduite Allan Pantuck pendant plusieurs années. Comme la biologie tumorale du carcinome de la prostate se modifie au fil du temps, surtout sous l'effet du « triple blocage hormonal », toutes

les substances actives connues peuvent perdre de leur efficacité d'inhibition. On n'a pas encore étudié la si une prise intermittente peut empêcher cela. Si après quelques années de consommation de jus de grenade, le taux de PSA devait à nouveau augmenter brutalement, il faudrait alors envisager d'autres mesures. Si on n'obtient pas de résultats avec le jus de grenade, les polyphénols de grenade fermentés, plus bio-actifs, sont alors une alternative. Les polyphénols de grenade fermentés dont le docteur Jacob détient le brevet montrent une bio-activité nettement plus élevée que celle du jus, donc, logiquement, un meilleur résultat. Des études sont en cours.

○ Moment de la prise

La biodisponibilité des polyphénols est à son maximum si on les prend à environ 2 heures des repas principaux et sans les associer à la consommation de produits laitiers ou autres protéines animales (Manach et al., 2004). Les polyphénols réagissent avec les protéines animales et forment des complexes polyphénols-protéines mal résorbables (précipités). Leur action santé est alors fortement réduite.

Les tanins sont des polyphénols. L'impression astringente ressentie en bouche lors de la consommation du jus est due au fait que les tanins précipitent les protéines dans la salive qui perd alors son effet lubrifiant. Ce processus lie polyphénols et protéines en molécules complexes qui ne sont plus solubles. Cette activité physiologique est le résultat de la capacité sélective de liaison des tanins aux protéines, surtout aux grosses protéines riches en proline à conformation ouverte.

○ Allergies

Dans la littérature scientifique, on ne parle que ponctuellement de réactions allergiques à la grenade. Dans la

moitié des cas, elles se manifestent par des réactions au niveau de la peau comme des rougeurs, des gonflements, des plaques prurigineuses et de l'eczéma. Au niveau respiratoire, cela peut aller du rhume à l'asthme. Dans certains cas, une allergie alimentaire peut provoquer le gonflement des lèvres, du palais ou de la langue accompagné de démangeaisons, de coliques, de maux de ventre, de diarrhées et de vomissements.

○ Interactions avec les médicaments

Cette boisson santé très populaire est consommée par des centaines de milliers de personnes aux USA et, surtout, par des gens atteints de maladies cardio-vasculaires et d'hypercholestérolémies soignées par médicaments. C'est pourquoi l'interaction avec les médicaments devrait logiquement être très réduite. En effet, les interactions possibles auraient normalement dû être constatées suite à une consommation aussi importante. Pourtant, on ne peut exclure complètement la possibilité d'interactions médicamenteuses qui iraient alors dans le sens d'un renforcement de l'efficacité, par exemple, des anti-arythmiques, des statines, des anti-coagulants, des bloqueurs du canal calcique, des supprimeurs d'immunité ou, encore, des inhibiteurs de protéases.

D'autres informations sur ce thème se trouvent page 94.

● Résumé

Beaucoup d'études cliniques ont objectivé les effets positifs de la grenade sur les processus d'inflammation, les maladies cardio-vasculaires et le cancer. Dans la multitude des conseils en nutrition en cas de carcinome de la prostate, la grenade reste le fruit possédant le niveau le plus élevé

de résultats positifs objectivés par la science. Les résultats les plus récents de la recherche ouvrent des perspectives intéressantes en ce qui concerne le carcinome hormono-réfractaire de la prostate. La grenade constitue probablement un complément judicieux à utiliser en synergie avec les thérapies standard. Évidemment, l'état actuel de la recherche ne permet pas de considérer la grenade comme un vrai médicament ou un ersatz de thérapies classiques. Toutefois celles-ci peuvent être complétées judicieusement et efficacement par la grenade. Les polyphénols de jus de grenade semblent également bien convenir à la prévention des cancers, en particulier, de la prostate et du sein.

La grenade ne peut se substituer à un mode de vie sain ou à une nourriture équilibrée riche en minéraux, vitamines et oligoéléments, principaux facteurs de protection contre le cancer et les maladies cardio-vasculaires, mais elle est traditionnellement appréciée, à juste titre, depuis des millénaires, comme fruit thérapeutique.

En résumé: il faut être attentif à ne pas confondre sirop de grenade et jus de grenade ou jus de grenade et concentré de grenade. Le sirop de grenade est agréable pour préparer un cocktail, mais il ne contient pas de polyphénols intéressants pour la santé. Cela vaut aussi pour de nombreux jus de grenade proposés dans le commerce. Beaucoup sont frelatés. Même les jus véritables affichent des concentrations de substances actives très variables. Un jus actif pour la santé présente un goût fruité astringent peu agréable.

Il est recommandé de consommer quotidiennement au moins 500 mg de polyphénols de grenade (mesurés par la méthode Folin) en sachant que les

polyphénols fermentés ont une bioactivité plus élevée.

S'ils renferment bien la teneur attendue en polyphénols, aussi bien les jus de qualité que l'Élixir fortement concentré ou les gélules sous forme de poudre lyophilisée et fermentée soutiennent harmonieusement votre santé.

○ La super boisson concentrée en protection cardiovasculaire, prévention et accompagnement des cancers et bien plus encore!

La synergie de 3 fruits, l'Élixir Méditerranéen, un formidable alicament 3 en 1:

- 1 Élixir de grenade fermenté de Dr Jacob's®
- 2 Concentré de tomates hydrosoluble breveté (WSTC1), riche en lycopène et 37 composants polyphénoliques bioactifs.
- 3 Un TOTUM de polyphénols de raisins français à la concentration resvératrol décuplée.

Détaillons le renfort de ces 2 composants à l'Élixir de Grenade de Docteur Jacob's®:

● Concentré de tomates WSTC1 pour améliorer la circulation sanguine

Le concentré de tomates hydrosoluble WSTC1 présent dans l'Élixir Méditerranéen est un brevet mondial obtenu en décembre 2009 et dont les nombreuses études scienti-

fiques démontrent son action dans l'amélioration de la circulation sanguine. Il agit ainsi dans la prévention des problématiques cardiovasculaires (thrombose, AVC...). Ses effets sont ressentis rapidement, 1h30 après avoir consommé 2 cuillères à soupe d'Élixir Méditerranéen et pendant toute la journée. C'est pourquoi il est recommandé aux personnes ayant des sensations de jambes lourdes ou les extrémités (pieds, mains) perpétuellement froides.

• *Découverte des propriétés du WSTC1*

Fin des années 90, le professeur Asim Duttaroy est conscient que les solutions nutritionnelles les plus fréquentes pour la santé cardiovasculaire se concentrent majoritairement sur la diminution du taux de cholestérol et la diminution de la tension, alors que très peu de solutions permettent de diminuer l'agrégation des plaquettes. Pourtant, ce facteur joue un rôle prépondérant dans le développement des thromboses. D'autre part, il sait que « l'alimentation méditerranéenne », riche en fruits et végétaux, présente des propriétés protégeant contre les maladies cardiovasculaires. C'est pourquoi il décide de tester 17 extraits de différents fruits pour évaluer leurs actions bénéfiques protégeant contre l'agrégation plaquettaire.

Parmi ses résultats, la tomate se révèle le fruit le plus efficace, et plus particulièrement, le mucilage entourant chacune des graines de la tomate.

Des dizaines d'années plus tard, un concentré de tomates particulièrement soluble est développé et constitue la seule solution naturelle dont les effets bénéfiques pour une bonne circulation sanguine sont démontrés par plusieurs études scientifiques (*in vitro*, *in vivo*, études cliniques randomisées contre placebo) et confirmés par une allégation santé octroyée par un panel d'experts scientifiques de l'EFSA (European Food Safety Authority, autorité européenne de sécurité alimentaire).

- *Amélioration de la circulation sanguine*

En tant normal, les plaquettes sont de petites cellules sanguines à l'allure « souple » en forme de disques biconvexes ronds ou ovales (2-4 μm) de courte durée de vie (entre 5 et 12 jours). Leur principale mission est l'homéostasie, en stoppant le saignement lors de blessures ou lésions vasculaires.

Lors de blessures, mais aussi, en cas de stress, de surpoids/obésité, de taux élevés de cholestérol, chez les fumeurs et lors d'une pratique sportive régulière ou intense, les plaquettes peuvent devenir « épineuses » et activer l'agrégation des plaquettes, puis la formation de caillots, avec le risque d'obstruer les artères.

L'activation de l'agrégation plaquettaire nécessite différents médiateurs primaires [calcium, fibrinogène, adénosine diphosphate (ADP)] et secondaires (épinéphrine, eicosanoïde, thrombine, collagène, sérotonine,...).

L'extrait de tomate breveté de l'Élixir Méditerranéen garde les plaquettes souples, ce qui leur permet de circuler plus facilement dans les vaisseaux sanguins et participe ainsi à une bonne irrigation dans les vaisseaux sanguins, sans empêcher la coagulation naturelle et souhaitée en cas de blessure (comme le prouvent plusieurs publications scientifiques: O' Kennedy N et al., 2003b; O' Kennedy et al., 2005; O' Kennedy et al., 2006c; O' Kennedy et al., 2007; Song V et al., 2008; Zhang F et al., 2007/2008).

On peut comparer ce phénomène au trafic d'une autoroute. Imaginez que les plaquettes sont des voitures, chacune roulant à vive allure sur sa bande. Si 2 ou plusieurs voitures se crashent, des dizaines de kilomètres de files se créent... On peut donc facilement comprendre l'importance de préserver la bonne circulation des voitures (des plaquettes) sur l'autoroute pour conserver la fluidité du trafic autoroutier (de la circulation sanguine) !

Le concentré de tomates hydrosoluble présent dans l'Élixir Méditerranéen maintient une bonne circulation sanguine, empêchant ainsi la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé et renforce l'action cardiovasculaire grenade dans l'inhibition de la Cox2, une parfaite synergie de ces 2 composants de l'Élixir Méditerranéen.

- ***37 composants bioactifs et bio-disponibles!***

Ce concentré de tomates est bien plus que du lycopène! Il contient une trentaine (37 exactement!) de composants bio-actifs et bio-disponibles qui maintiennent et empêchent l'agrégation plaquettaire (différents composants phénoliques: des acides phénoliques simples (par ex. acides férulique et caféique), des dérivés glycosidiques (par ex. l'acide chlorogénique). Plusieurs flavonoïdes, y compris la quercétine, kaempférol, lutéine et rutine. Les autres composants moléculaires doivent encore être déterminés). Pour ce faire, ces composants inhibent plusieurs marqueurs responsables de la formation de caillots (thrombine, collagène, ADP...). Ce composant constitue donc une aide naturelle nécessaire pour la santé cardiovasculaire!

Notez que la consommation de grandes quantités de tomates ne permet pas d'obtenir les mêmes bénéfices que le concentré de tomates hydrosoluble, car nous n'absorbons pas suffisamment rapidement les composants actifs de la tomate traditionnelle.

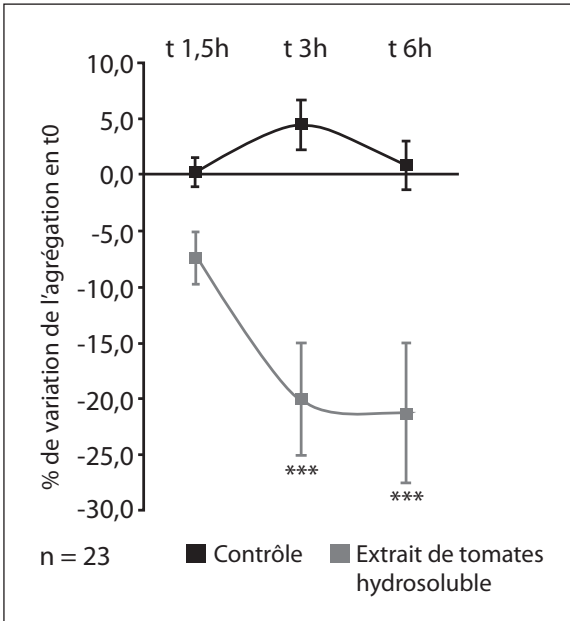
- ***Rapidité d'action et effet longue durée***

L'étude d'O'Kennedy et ses collaborateurs a permis de montrer que le concentré de tomates hydrosoluble agit

dès le premier jour et pendant une longue durée (12h et 18h).

Dans le graphique ci-dessous, nous observons que sans concentré de tomate (ligne noire, groupe contrôle), l'agrégation des plaquettes augmente lors de l'ajout des molécules favorisant l'agrégation des plaquettes, tandis qu'en présence de concentré de tomates hydrosoluble (ligne grise), l'agrégation des plaquettes diminue de 20%, malgré l'ajout de molécules favorisant l'agrégation !

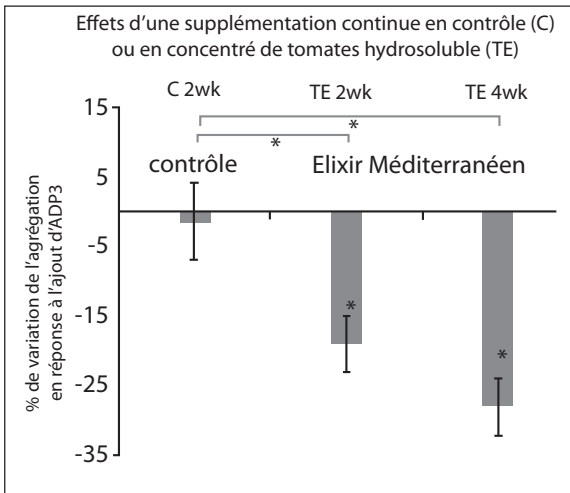
L'effet positif survient immédiatement, à la 1^{re} prise, 1h30 après avoir consommé le concentré de tomates hydrosoluble.



• *L'effet bénéfique s'améliore de jour en jour*

L'étude d'O'Kennedy et ses collaborateurs a permis de mettre en évidence que les bénéfices sur la circulation sanguine s'améliorent de jour en jour et sont ressentis par 97% de la populations.

Les analyses montrent qu'après 2 semaines, sans consommation de concentré de tomate (1^{re} colonne à gauche), il n'y a pas de changement de l'agrégation plaquettaire. Par contre, après 2 semaines de consommation de concentré de tomates (2^e colonne), on remarque une diminution de plus de 20% de l'agrégation plaquettaire. Après 4 semaines, le concentré de tomates permet une diminution de plus de 25% de l'agrégation plaquettaire (colonne de droite).



L'effet favorisant la circulation sanguine de l'extrait de tomates hydrosoluble est confirmé par de nombreuses

études cliniques et par l’Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire (EFSA). Un total de 37 composants provenant du concentré de tomates hydrosoluble ont montré une inhibition de l’agrégation plaquettaire et contribuent ainsi à une bonne santé cardiovasculaire :

- Prévention des problématiques cardiovasculaires (thrombose, AVC...)
- Une meilleure circulation sanguine au niveau des jambes et mains !
- Une prise quotidienne améliore les effets.
- Sain, naturel, efficace rapidement et pendant longtemps !
- Sans risque d’hémorragie.
- 97% de la population ressent ses effets positifs !

Selon l’EFSA, les effets bénéfiques sont obtenus avec une consommation journalière de 20 ml d’Élixir Méditerranéen, purs ou dilués dans maximum 250 ml d’eau, soit 3 g de concentré de tomates hydrosoluble.

- **Réduction du temps de récupération chez les sportifs**

Le concentré de tomates hydrosoluble aide aussi à réduire la sur-stimulation des plaquettes pendant un exercice intense, réduisant l’inflammation et le temps de récupération. Il permet ainsi de satisfaire l’envie des sportifs de s’entraîner dur !

Pendant l’entraînement intense ou régulier, le corps produit de l’adrénaline et de la thrombine responsable de l’agrégation des plaquettes et du déclenchement de l’inflammation dans tout le corps.

Le concentré de tomate permet une meilleure résistance des plaquettes à la sur-stimulation durant l'entraînement intense et régulier, réduisant ainsi l'inflammation de l'organisme. Les études ont montré que ces actions permettent de diminuer le temps de récupération nécessaire entre chaque entraînement. Il est conseillé de consommer l'Élixir Méditerranéen 1h30 à 3h00 avant de commencer l'entraînement.

● Polyphénols de raisin concentré en resvératrol

Le TOTUM de polyphénols de raisins français contenu dans l'Élixir Méditerranéen est extrait de 10 kg de raisins. Il est 10x plus concentré en Resvératrol qu'un jus fermenté traditionnel pour jouer ses nombreux rôles: protection cardiovasculaire, prévention des cancers et antioxydant.

2 cuillères à soupe d'Élixir Méditerranéen (20 ml) contiennent un extrait de polyphénol issu de 400 g de raisins français pour vin rouge, dont 5 mg de resvératrol. Sa teneur en resvératrol équivaut à la teneur contenue dans 500 ml de vin rouge de haute qualité !

Ces raisins français pour vin rouge sont cultivés dans le sud de la France, au cœur du « paradoxe français ». Un processus d'extraction et d'enrichissement spécial, sans utilisation de solvants organiques, permet d'obtenir le spectre complet des composés polyphénoliques naturels du vin rouge.

● Effets bénéfiques

De nombreuses études démontrent les bénéfices santé des polyphénols du raisin, et plus particulièrement du resvératrol.

Le resvératrol est un polyphénol retrouvé dans plusieurs plantes et plus particulièrement dans la pulpe et la peau des raisins dans le but de protéger la plante contre les agressions, que ce soit un excès de lumière ou une agression contre les attaques d'insectes, bactéries, moisissures... Il est considéré comme l'une des molécules responsables de ce qui est appelé le « paradoxe français » et expliquerait la raison pour laquelle les Français du sud présentent moins de maladies cardiovasculaires par rapport aux Français du Nord.

- *Protection cardiovasculaire*

Plusieurs études démontrent les effets bénéfiques des polyphénols de raisin en protection cardiovasculaire. Le jus de raisin et ses polyphénols favorisent notamment la production de monoxyde d'azote (NO) nécessaire pour la vasodilatation des vaisseaux sanguins. L'augmentation du diamètre des vaisseaux qui en découle évite leur obstruction par les caillots sanguins, et diminue les risques de thrombose (INSERM, université de Angers).

Une autre étude clinique (Castilla, 2006) montre qu'après 2 semaines, les personnes en bonne santé qui consommaient quotidiennement 100 ml de jus de raisin voyaient leur taux de mauvais cholestérol LDL diminuer, alors que le bon cholestérol HDL augmentait. Par ailleurs, les personnes à risque de maladies cardiovasculaires voyaient leur taux de MCP-1, un marqueur de risque cardiovasculaire, diminuer de 56% après 3 semaines de consommation de jus de raisin.

- *Anti-cancer, anti-inflammatoire et antioxydant*

En 2003, une étude clinique menée par Park et ses collaborateurs met en évidence que des Coréens consommant

quotidiennement un demi-litre de jus de raisin voyaient leur capacité antioxydante s'améliorer avec, en conséquence, une diminution des dégâts oxydant de l'ADN ainsi qu'une diminution du niveau de radicaux libres. Ceux-ci sont des facteurs responsables, à long terme, de mutation de l'ADN et de la transformation des cellules saines en cellules cancérogènes.

D'autres études suggèrent que la naissance et la prolifération des cancers est notamment une conséquence de l'inflammation de l'organisme, suite à l'activation de différents gènes impliqués dans l'inflammation. C'est pourquoi la découverte de molécules modulant ces gènes et ayant un effet anti-inflammatoire constitue toujours une information importante dans la prévention et l'accompagnement des cancers.

En 2010, des scientifiques de l'Inserm (TILI, 2010) ont mis en évidence une nouvelle voie de signalisation qui pourrait expliquer l'action anti-cancer du resvératrol. Ceux-ci ont découvert que le resvératrol régule deux micro-ARN (miR-663 et miR-155) considérés comme les chefs d'orchestre de différents gènes inflammatoires et qui pourraient être à l'origine de l'initiation de cancers (cancer du sein, leucémie ou poumon). Ces études démontrent des propriétés anti-inflammatoires intéressantes du resvératrol, en prévention et soutien des cancers. Des recherches sont en cours afin de découvrir des effets inhibiteurs d'autres micro-ARN pro-inflammatoires par le resvératrol.

D'autre part, une étude *in vitro* (Adhami, 2003) a montré la capacité du resvératrol à bloquer le NF-kappaB, un facteur nucléaire régulant nombreuses voies de signalisation pro-inflammatoires et impliqué dans le développement de certains cancers.

Ces actions anti-inflammatoires du polyphénol resvératrol des raisins agissent en synergie avec l'action anti-

inflammatoire et anti-cancer de la grenade fermentée de l'Élixir Méditerranéen.

En 2006, une étude expérimentale (Jung, 2006) démontre que les polyphénols du jus de raisin agiraient en prévention du cancer du sein chez les souris suite à son inhibition du DMBA (7,12-diméthylbenzanthracène). Les constituants du jus de raisin semblent diminuer la sensibilité de la glande mammaire des rats à l'action initiatrice de tumeurs du DMBA.

L'Élixir Méditerranéen est un concentré de polyphénols de grenade fermentée, bio-disponibles, augmenté d'un concentré de tomates WSTC1 et d'extrait de polyphénols de raisins français. Chacun des composants agissent en synergie pour augmenter leurs bienfaits sur la santé :

- une puissante protection cardiovasculaire qui diminue le taux de cholestérol, empêche la formation des caillots et l'oxydation du mauvais cholestérol, empêchant ainsi la formation des plaques d'athéroscléroses responsables des maladies cardiovasculaires.
- une meilleure protection contre les cancers suite à l'inhibition des réactions pro-inflammatoires responsables de la naissance de certains cancers. L'Élixir Méditerranéen agit sur les cancers hormono-dépendants ou non hormono-dépendants.

...



- Annexe 1: Les travaux de recherche du D^r L. M. Jacob
- **Les polyphénols de grenade sont actifs contre le cancer de la prostate**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Cependant, il s'agit souvent d'un cancer dû à la sénescence qui évolue lentement dans la majeure partie, soit 75%, des cas. On dit alors qu'il est peu invasif. Des études nord-américaines démontrent que 60 à 70% des hommes d'un âge certain sont atteints d'un cancer de la prostate. Cependant, seulement 3% d'entre eux meurent de ce cancer. Les associations d'urologues européens et nord-américains considèrent donc que les attitudes conservatrices telles que l'attente vigilante (watchful waiting) et la surveillance active (active monitoring) sont toutes deux judicieuses. Alors que chez des patients plus jeunes, l'approche curative (opération, radiothérapie) donne de très bons résultats, chez les patients d'un certain âge (généralement à partir de 75 ans) l'attente vigilante (watchful waiting) représente la

première option logique. Il s'écoule en général un long moment entre le diagnostic et l'apparition des symptômes. Le taux de survie à 10 ans est de 85%. Il n'est, par ailleurs, que très peu inférieur au taux de survie après prostatectomie. Des mesures nutritionnelles judicieuses (grenade, lycopène de la pulpe de tomate, soja, sélénium, vitamine E, peu de viande, beaucoup de légumes, fruits, alimentation végétale, poissons, exercice physique, relaxation) devraient continuer à améliorer les résultats de cette attente vigilante. Une étude récente montre que de telles mesures retardent la progression de la maladie d'au moins deux ans (Frattaroli et al., 2008).

Les patients qui optent pour la méthode de l'attente vigilante pèsent le pour et le contre d'une thérapie invasive précoce (prostatectomie, chimio et radiothérapie). Grâce à l'attente vigilante sous le contrôle d'un médecin, des mesures curatives peuvent toujours être décidées plus tard si nécessaire en cas de progression de la maladie. Les patients souffrant d'un cancer à faible risque (« low risk ») qui ont opté pour la « surveillance » active ont souvent la ferme volonté d'améliorer leur état de santé en changeant leur hygiène de vie et leur hygiène alimentaire ; il en va de même pour ceux dont le taux de PSA remonte après une thérapie primaire.

● Influence sur l'équilibre hormonal en cas de cancer

Le développement du carcinome de la prostate dépend des hormones sexuelles. Les hormones sexuelles mâles (androgènes) jouent un rôle important dans la croissance de la tumeur. Les androgènes agissent via des molécules réceptrices, les récepteurs androgéniques. Les hormones sexuelles femelles, les oestrogènes, influencent aussi les tissus de la prostate, et ce, encore plus chez les hommes

d'un certain âge. Les oestrogènes agissent via les récepteurs oestrogéniques alpha et bêta, présents tous les deux dans la prostate. Si les oestrogènes se fixent sur les récepteurs d'oestrogènes alpha, ceux-ci stimulent la croissance du cancer de la prostate. Les récepteurs d'oestrogènes bêta, par contre, freinent la croissance des cellules tumorales ainsi que la formation des récepteurs androgéniques et aident à la redifférenciation des cellules.

Ces deux types de récepteurs ont en quelque sorte un effet antagoniste. On sait depuis longtemps que des taux élevés d'oestrogènes, qui apparaissent par exemple en cas de surpoids, ou après une prise prolongée de la pilule chez la femme, stimulent la croissance anormale de la cellule et contribuent à l'apparition du cancer du sein. On connaît des effets identiques pour le cancer de la prostate. Les substances anti-oestrogéniques protègent aussi contre les types de cancer hormono-dépendants. Alors que les pépins et l'huile de pépins de grenade ont des effets principalement oestrogéniques, les effets anti-oestrogéniques sont dominants dans la pulpe et le jus du fruit.

Dans le cas des cellules tumorales mammaires de type MCF-7, le jus de grenade fermenté (50 mg/ ml) a entraîné un arrêt de la croissance tumorale à hauteur de 80%. Comparé au jus de grenade normal, le jus de grenade fermenté a eu un effet double : il a freiné la croissance des cellules mammaires cancéreuses hormono-dépendantes et hormono-indépendantes (Kim et al., 2002a). Les polyphénols fermentés de grenade peuvent aussi bloquer l'aromatase, enzyme clé de la synthèse de l'oestrogène, et diminuer ainsi la formation d'oestrogènes dans le tissu adipeux. Cet effet est également important pour le carcinome de la prostate car des taux d'oestrogènes élevés favorisent aussi le développement du cancer de la prostate. Le jus fermenté a également eu un effet inhibiteur plus nettement marqué que le jus non fermenté sur les

cellules cancéreuses de la prostate (Lansky et al., 2005a et b, Albrecht et al., 2004).

Les polyphénols, composants particuliers de la grenade, sont fermentés dans le côlon par des bactéries intestinales et transformés en métabolites très efficaces. Ainsi, on sait que les urolithines, métabolites de l'ellagitanine, ont un effet inhibiteur dans le cas de cancers hormono-dépendants comme ceux de la prostate et du sein. Ces urolithines se fixent sur le récepteur oestrogénique alpha, mais ne l'activent pas et ont ainsi un effet anti-oestrogènes. Il est prouvé que les urolithines bloquent de façon efficace la croissance des cellules prostatiques cancéreuses (Seeram et al., 2007). Les effets anti-oestrogéniques et anticancéreux sont les plus évidents dans le jus fermenté (Kim et al., 2002a; Lansky et al., 2005a et b; Albrecht et al., 2004).

Dans la pulpe et le jus de grenade, on trouve aussi d'autres phyto-oestrogènes à faible efficacité comme le camphre, la quercétine, la naringénine et la lutéoline en faibles concentrations (Kim et al., 2002a). Ceux-ci se fixent aux récepteurs oestrogéniques, mais ont une action nettement plus faible que l'oestrogène lui-même. Ainsi, ils bloquent le récepteur oestrogénique sans provoquer d'effet important. Ils aident ainsi à combattre les effets oestrogéniques exagérés.

L'activateur endogène le plus puissant (l'agoniste) du récepteur oestrogénique bêta est le produit de dégradation de l'androgène, le 3β -Adiol. Cette substance joue un rôle protecteur contre le cancer de la prostate.

Les polyphénols de grenade ne bloquent pas seulement le récepteur oestrogénique alpha procancérigène, mais augmentent en même temps la concentration en 3β -Adiol protecteur en inhibant la dégradation de celui-ci par l'enzyme CYP7B1.

Dans une étude menée avec l'université d'Uppsala (Suède), le docteur Ludwig Manfred Jacob a pu démontrer que l'extrait de jus de grenade lyophilisé obtenu par son procédé breveté de fermentation bio-active inhibe l'enzyme CYP7B1 et permet d'augmenter ainsi la concentration de 3β -Adiol anti-prolifératif dans la prostate (Jacob L. M. et Klippel K. F., 2008).

L'élévation du 3β -Adiol stimule le récepteur bêta, ce qui peut réduire la formation des récepteurs androgéniques et freiner la croissance des tumeurs. (Pak et al., 2005; Weihua et al., 2002; Dupont et al., 2000; Martin et al., 2004; Omoto et al., 2005).

● Cancer de la prostate hormono-réfractaire et synergie avec le blocage hormonal

En général, les cancers de la prostate sont traités par la chirurgie, la chimio- et la radiothérapie et/ou par l'hormonothérapie au cours de laquelle les taux ou concentration d'androgènes procancérigènes dans le sang sont abaissés de manière drastique. Cependant, après 18 mois en moyenne, le blocage hormonal perd de son efficacité parce que les cellules cancéreuses s'adaptent aux taux réduits d'hormones dans le sang : d'une part, elles fabriquent encore plus de récepteurs androgéniques (surexpression du récepteur d'androgène) pour réagir, même à des quantités d'hormones minimales, par un développement de la tumeur. D'autre part, comme l'a montré une étude récente, elles fabriquent leurs propres androgènes à partir du cholestérol et s'auto-stimulent (Montgomery et al., 2008). À ce stade hormono-indépendant, dit aussi hormono-réfractaire, la tumeur est considérée comme incurable : elle se développe alors très vite et forme des métastases. Selon des études actuelles,

les polyphénols de grenade peuvent encore exercer une influence favorable sur l'évolution du cancer au stade hormono-réfractaire :

- les polyphénols de grenade réduisent la formation du récepteur androgénique souvent sur-exprimé à ce stade (Malik et al., 2005 ; Hong et al., 2008),
- les polyphénols de grenade réduisent la formation des enzymes de la synthèse androgénique dans les cellules cancéreuses hormono-réfractaires (Hong et al., 2008),
- les polyphénols de grenade abaissent le niveau de cholestérol dans la cellule (Fuhrmann et al., 2005) et donc le produit de départ de la biosynthèse des androgènes,
- les polyphénols de grenade fermentés ont un effet anti-prolifératif sur les cellules de la lignée cancéreuse hormono-réfractaire PC-3 *in vivo* et des lignées hormono-réfractaires PC-3 et DU-145 *in vitro* (Albrecht et al., 2004),
- les polyphénols de grenade freinent l'activation des enzymes et des voies de signalisation de la cellule, qui jouent un rôle primordial dans le cancer de la prostate (protéines kinases telles que Akt, MAPK) (Mikhailova et al., 2008 ; McCall et al., 2008),
- l'effet anti-inflammatoire des polyphénols de grenade (inhibition du NF-kappaB, COX-2, TNF-alpha et métalloprotéases) est très important à ce stade.

Dès 2005, des scientifiques de l'Université du Wisconsin (USA) démontrent qu'un extrait de jus de grenade lyophilisé, contenant tous les tanins et anthocyanes du jus, bloque efficacement dans l'organisme les cellules prostatiques cancéreuses qui ne réagissent plus à l'hormonothérapie (cellules PC3) (Malik et al., 2005).

Dans les cas de cellules androgéno-sensibles, l'expression du récepteur androgénique et la production de PSA ont

été réduites de 90%. Chez les souris, les effets anticancéreux ont été atteints dès l'utilisation d'une dose correspondant à ce qui peut être consommé dans l'alimentation humaine : le taux de PSA a nettement baissé, les cancers de la prostate se sont développés beaucoup plus lentement au sein du groupe expérimental. La durée de survie moyenne s'est allongée de 50%. Ces résultats ont été confirmés dans une étude très récente (Hong et al., 2008) : dans les cellules prostatiques dans lesquelles les récepteurs androgéniques étaient surexprimés (LNCaP-AR), les polyphénols de grenade ont pu en faire régresser le nombre. Dans ces cellules cancéreuses et dans les cellules prostatiques cancéreuses particulièrement agressives et hormono-réfractaires, les DU-145, les polyphénols de grenade ont réussi à bloquer efficacement la formation des enzymes clés de la biosynthèse de l'androgène à partir du cholestérol. Grâce à ces enzymes, les cellules cancéreuses peuvent assurer leur survie sous blocage hormonal et auto-stimuler leur propre prolifération (Montgomery et al., 2008). En raison de la propriété des polyphénols de grenade d'inhiber la formation du récepteur androgénique et les enzymes qui synthétisent l'androgène, ainsi que d'inhiber l'activation des enzymes pro-cancérigènes (protéines kinases) et de permettre le retour en apoptose des cellules cancéreuses (via l'inhibition de l'activation du NF-kappaB), une combinaison de polyphénols de grenade avec le traitement de blocage hormonal pourrait avoir des effets synergiques très intéressants et retarder la formation de résistances.

Même si les résultats pré-cliniques sont aujourd'hui très prometteurs, ils doivent encore faire leur preuve dans la pratique. Le cancer de la prostate hormono-réfractaire est une maladie grave. Les polyphénols de grenade ne peuvent sûrement pas la guérir, mais ils peuvent prolonger la vie. Un effet important des polyphénols de grenade en cas de cancer de la prostate avancé est le ralentissement de la métastatisation et de la néoangiogenèse.

● Inhibition de la propagation de la tumeur ou de l'invasion tumorale

Les polyphénols de grenade inhibent la propagation de la tumeur, et donc, la formation de métastases. Environ 90% de tous les malades souffrant de cancer ne meurent pas de la tumeur primaire mais de ses métastases. La première étape, c'est l'invasion des cellules tumorales, c'est-à-dire l'intrusion des cellules cancéreuses dans les tissus environnants. À cette occasion, les cellules cancéreuses utilisent des enzymes particulières (les métalloprotéases) pour décomposer et percer le tissu conjonctif environnant (matrice extra-cellulaire). Il est bien connu que le jus de grenade inhibe les métalloprotéases (Ahmed et al., 2005). Dans des études (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a et b), les polyphénols de grenade fermentés et non fermentés tout comme l'huile de pépins de grenade montrent un effet inhibiteur évident sur l'invasion des cellules du carcinome de la prostate hormono-sensible et hormono-réfractaire. Les polyphénols fermentés sont les plus efficaces.

● Inhibition de la néoangiogenèse

Judah Folkman a été le premier à attirer l'attention sur l'importance de la néoangiogenèse dans le développement des tumeurs. Depuis lors, les inhibiteurs de la néoangiogenèse sont devenus un thème central de la recherche en oncologie. Les polyphénols de jus de grenade fermentés empêchent la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux (néoangiogenèse); par contre, les extraits d'écorce de fruit sont inefficaces (Toi et al., 2003). D'après une autre étude récente (Sartippour et al., 2008), il est aujourd'hui démontré que les polyphénols de grenade inhibent la néoangiogenèse de carcinomes de la prostate *in vivo* et *in vitro* (dans le cas de cellules du type LNCaP).

● Influence sur les voies de signalisation de la cellule et sur l'information génétique

L'effet anti-cancérigène de la grenade n'est pas imputable à un seul mécanisme: au contraire le mélange naturel des composants de la grenade communique, pour ainsi dire, subtilement et par divers moyens, avec la cellule et l'information génétique. Ainsi, les polyphénols de grenade peuvent par exemple freiner l'activation des gènes pro-cancérigènes et pro-inflammatoires ou stimuler les gènes anti-cancérigènes. Les cellules tumorales comme les cellules saines communiquent au moyen de voies de signalisation particulières. On sait que les polyphénols de jus de grenade inhibent les voies de signalisation pro-cancérigènes, leurs substances annonciatrices et leurs récepteurs. Elles stimulent ainsi la mort cellulaire naturellement programmée (apoptose), freinent la néoangiogenèse dans les tumeurs et la croissance de la tumeur.

Le groupe de chercheurs du Wisconsin a démontré dans 6 études, comment l'extrait lyophilisé du jus de grenade inhibe le cancer *in vivo* et *in vitro* en influençant la régulation et l'expression des gènes et les nombreuses voies de signalisation anti-cancérigènes (Afaq et al., 2005a et b; Malik et al., 2005):

- 1 inhibition des voies de signalisation pro-cancérigènes:
 - par inhibition de la phosphorylation de MAP kinases, c-met, Akt-kinase, phosphatidylinositol-3- kinases (PI3K),
 - inhibition de l'activation de mTOR,
 - inhibition des marqueurs de la prolifération cellulaire (par ex. Ki-67 et PCNA),

- 2 **inhibition des marqueurs de la néoangiogenèse** (par ex. : CD31 et VEGF),
- 3 **stimulation de l'apoptose** par l'activation accrue des caspases et des gènes suppresseurs de tumeurs (voir témoignage n°5, page 120),
- 4 **régulation du cycle cellulaire :**
 - par arrêt du cycle cellulaire dans sa phase G0-G1 (effet dose-dépendant),
 - induction des gènes WAF1/p21 et KIP1/p27, et par conséquent, inhibition des kinases cycline-dépendantes et stimulation de la régulation cellulaire et de l'apoptose,
 - réduction de l'expression des protéines de cycline D1, D2 et E ainsi que des kinases cycline-dépendantes (cdk2, cdk4, cdk6),
- 5 **inhibition initiale de la cascade de l'inflammation** par inhibition de l'activation du NF-kappaB.

Les résultats ci-dessus proviennent principalement de 2 études réalisées en 2007 au cours desquelles ont été implantés chez des souris des adénomes et adénocarcinomes des poumons : le jus de grenade lyophilisé a réduit la masse tumorale de 62% (après 140 jours) et de 66% (après 240 jours) comparé au groupe contrôle. Des effets semblables ont été constatés sur les cellules pulmonaires cancéreuses humaines sans effet négatif sur les cellules saines.

● **Amélioration des systèmes de protection antioxydants**

Les radicaux libres stimulent l'apparition et la progression du cancer. Les systèmes de protection endogènes de l'homme moderne sont souvent surmenés par la quan-

tité des radicaux libres. Les polyphénols de grenade sont des antioxydants très puissants et peuvent donc prévenir et combattre l'apparition du cancer. Ce sont surtout les effets antioxydants indirects de la grenade par renforcement des systèmes de protection antioxydants endogènes qui sont importants. Le jus de grenade augmente nettement la concentration en L-Glutathion réduit (c'est-à-dire non oxydé), l'antioxydant endogène le plus important de la cellule. Ceci est extrêmement important pour une bonne défense immunitaire. Le prix Nobel, Luis Ignarro, qui a découvert l'importance du monoxyde d'azote pour l'organisme humain, a démontré en 2006 que le jus de grenade augmente la biodisponibilité ainsi que la durée d'action du monoxyde d'azote tout en stabilisant en même temps le radical moléculaire par des mécanismes antioxydants (Ignarro et al., 2006).

● Chélation des métaux procarcinogènes, en particulier du cuivre

Les métaux comme le fer, le cuivre, le chrome, le vanadium, le cadmium, l'arsenic et le nickel peuvent stimuler le développement du cancer en fonction de leur concentration, en fabriquant des radicaux libres ayant des effets mutagènes (Valko et al., 2006). Les taux de cuivre dans le sérum sanguin semblent être en forte élévation dans beaucoup de types de cancer et être en corrélation avec le risque de cancer (Wu et al., 2004), sa malignité et le pronostic.

Les taux de cuivre des patients atteints d'un cancer du côlon et de la prostate sont nettement plus élevés que ceux des gens bien portants (Nayak et al., 2003) Le cuivre est nocif pour les cellules, il produit du stress oxydant et des réactions inflammatoires chroniques entre autres via la voie de signalisation inflammatoire NF-kappaB et la

cytokine pro-inflammatoire TNF-alpha (Kennedy et al., 1998; Persichini et al. 2006) et stimule la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux (Lowndes et Harries, 2005).

Du point de vue thérapeutique, les chélateurs que contient la grenade inhibent l'absorption du cuivre et réduisent nettement la croissance du cancer de la prostate et la néoangiogenèse dans la tumeur (Brewer et al., 2000).

La catéchine et les acides polyphénoliques présents dans la grenade forment avec le cuivre un complexe cuivre-polyphénols. Ce complexe a un effet pro-oxydant sur les cellules cancéreuses et les tue (Azmi et al., 2006; Malik et al., 2003). Comme la concentration en cuivre dans les tissus cancéreux est accrue, ceci pourrait expliquer l'efficacité anti-cancérogène sélective du complexe cuivre-polyphénols sur les cellules cancéreuses (Hadi et al., 2007). Si les cellules tumorales de la prostate présentent, par exemple, des concentrations en cuivre élevées, on peut provoquer leur apoptose de manière ciblée par la prise d'un complexe de cuivre et d'un antioxydant, le PDCT (pyrrolidindithiocarbamat) (Chen et al., 2005).

La punicalagine, le polyphénol de la grenade quantitativement le plus important au sein du fruit, agit comme un chélateur, entre autres du cuivre et du fer, sans liaison à l'ADN (Kulkarni et al., 2007). Le monomère de punicalagine, l'acide ellagique, a des effets semblables comme chélateur du cuivre (Shimogaki et al., 2000) et du nickel (Ahmed et al., 1999). Alors qu'une forte concentration en cuivre dans les carcinomes peut être utile à la thérapie, il est conseillé, en prévention, de réduire un maximum l'assimilation de cuivre par une alimentation appropriée, car ce métal est potentiellement cancérogène (on le trouve par exemple dans les conduites d'eau en cuivre, les amalgames dentaires à forte proportion de cuivre, les préparations à base de cuivre).

● Synergie avec les thérapies classiques : la grenade contre les cellules souches du cancer de la prostate ?

La médecine naturelle peut être complémentaire à la médecine officielle dans le traitement de maladies graves. La grenade en est un bon exemple. Les polyphénols de grenade peuvent vraisemblablement renforcer l'efficacité de la chimio et de la radiothérapie par inhibition de l'activation du facteur d'inflammation NF-kappaB et en atténuer les effets secondaires. Le NF-kappaB réprime la mort naturelle des cellules, l'apoptose. Ainsi, les cellules cancéreuses particulièrement agressives, qu'on appelle cellules souches du cancer, deviennent pratiquement immortelles. Ces cellules devenues immortelles grâce au système NF-kappaB peuvent survivre à une chimio ou à une radiothérapie. La thérapie cytotoxique **ne touche pratiquement pas les cellules souches** et ne tue que les cellules cancéreuses « normales ». Mais s'il reste une faible quantité de ces cellules souches, il peut toujours y avoir récurrence. Des études portant sur la leucémie de type myéloïde aiguë (AML) ont montré que seul un petit sous-groupe de ces cellules est capable de transmettre la leucémie à d'autres organes. Dans ces cellules souches cancéreuses agressives (Griffin, 2001), le NF-kappaB est continuellement activé. D'après une étude récente (Birnie et al., 2008), la différence la plus nette avec les cellules souches saines est la forte activation de gènes pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 et le NF-kappaB dans le cas de cellules souches du cancer de la prostate.

Les polyphénols de grenade combattent ce mécanisme de protection des cellules souches cancéreuses par inhibition de l'activation du NF-kappaB et peuvent ainsi augmenter nettement l'efficacité de la chimio et de la radiothérapie – **c'est la thèse défendue par le docteur L. M. Jacob dans sa thèse de doctorat : l'effet « pro-**

oxydant » du concentré fermenté de grenade lors de chimiothérapie et radiothérapie.

Selon une étude de Lansky et Kawaii (2004), les polyphénols de jus de grenade fermentés ont entraîné la re-différenciation des cellules leucémiques HL-60 en cellules saines ou leur mort (retour en apoptose). Les polyphénols fermentés se sont montrés très efficaces, tandis que l'effet de re-différenciation cellulaire induit par le jus frais était faible. La re-différenciation est une confirmation indéniable des relations décrites ci-dessus selon lesquelles les leucocytes normaux ne se différencient des cellules leucémiques que par l'activation du NF-kappaB.

La recherche s'intéresse de plus en plus aux inhibiteurs d'inflammation et de NF-kappaB, surtout en cas de carcinome hormono-réfractaire de la prostate. Le NF-kappaB joue un rôle très important dans l'apparition du carcinome de la prostate à tous les stades et ce rôle est d'autant plus important que les options thérapeutiques diminuent (Nonomura et al., 2008).

Toutefois, la combinaison du **Docetaxel**[®], médicament employé dans la chimiothérapie, et de polyphénols de grenade fortement concentrés n'est à conseiller que sous contrôle médical. L'inactivation du docetaxel se fait via l'enzyme CYP3A4 de la famille des cytochromes P450, dont l'expression est réduite par les polyphénols de grenade. C'est pourquoi les polyphénols de grenade peuvent éventuellement rendre le docetaxel plus efficace chez des patients prédisposés. Les composants antioxydants de la grenade peuvent aussi atténuer les effets secondaires des thérapies conventionnelles: lors d'une chimio- ou d'une radiothérapie, de grandes quantités de radicaux libres sont libérés. Les polyphénols de grenade activent les systèmes de protection antioxydants endogènes dans les cellules saines et peuvent ainsi les protéger contre les effets secondaires de la radio- ou de la chimiothérapie.

● Le tout est plus actif que la somme des parties prises individuellement : l'effet Totum

Même si la connaissance des effets des composants de la grenade s'est beaucoup améliorée ces dernières années, il ne serait pas judicieux d'isoler chaque substance pour fabriquer des préparations. Car les substances et les groupes de substances se renforcent mutuellement, de manière synergique, dans leur efficacité.

L'efficacité totale a lieu par la synergie de l'ensemble des composants qui sont :

- l'ellagitanine et la punicalagine, leur élément constitutif à faible poids moléculaire, l'acide ellagique et ses métabolites de la flore intestinale,
- l'acide gallique et la gallotannine de même que d'autres acides phénoliques (tels l'acide chlorogène, l'acide caféique, l'acide protocatéchine),
- les flavonoïdes: anthocyanes (responsables de la couleur rouge foncé); les phyto-oestrogènes (tels la quercétine, la phlorisidine, la lutéoline, le camphre); la catéchine.

Plusieurs groupes de chercheurs ont démontré que, dans le cas de la grenade, il ne s'agit pas de liaisons chimiques isolées, mais bien plus du jeu d'ensemble et du renforcement mutuel (synergie) de la globalité des composants.

De tels effets synergiques ont été démontrés dès 2005 par Lansky et ses collaborateurs (Lansky et al., 2005a). C'est la raison pour laquelle Lansky déconseille dans une publication (Lansky, 2006) d'utiliser des préparations enrichies à 40% d'acide ellagique, fabriquées à partir de pépins et d'écorce du fruit. D'autant plus que dans ces produits,

l'acide ellagique provient la plupart du temps d'extraits de bois chinois (par fermentation *aspergillus-niger* du bois).

Dans deux autres études (Seeram et al., 2004; Adams et al., 2006), il s'est avéré que l'efficacité des composants isolés était la plupart du temps inférieure à celle du jus. Ceci a été démontré pour l'effet anti-inflammatoire et anti-cancérogène. L'équipe de Seeram a constaté que le jus de grenade, structure globale, pouvait empêcher la croissance du cancer du côlon et de la prostate bien mieux que la punicalagine, l'acide ellagique et les extraits de grenade pris séparément. Adams et alii ont remarqué que les polyphénols du jus étaient bien plus efficaces contre les cellules cancéreuses de l'intestin que les extraits d'écorce de fruit. L'aspect synergique des substances végétales est bien connu des nutritionnistes: même dans le cas d'une alimentation saine, la combinaison naturelle, résultat de millions d'années d'évolution, joue un rôle important (par ex. Liu, 2004).

Beaucoup de scientifiques et, parmi eux, le leader des chercheurs en nutrithérapie, John Milner (Milner, 2004 et 2006) du National Cancer Institute, partent de l'idée que l'efficacité anti-cancérogène des fruits et légumes repose moins sur des effets antioxydants directs des substances végétales que sur l'influence des voies de signalisation, de la communication cellulaire tout comme de l'information et de la régulation génétiques.

Ainsi, les polyphénols végétaux ont un effet positif sur les gènes interrupteurs et servent de cette façon à prévenir le cancer (Fang et al., 2007). Le jeu d'ensemble naturel des composants végétaux influence la communication et les voies de signalisation de la cellule à différents niveaux et est plus doux et plus équilibré dans son efficacité qu'un médicament par exemple. Des antioxydants isolés en quantités inhabituelles pour l'alimentation humaine entraînent souvent une influence unilatérale et peuvent

produire un effet pro-oxydant (par ex. Moskaug et al., 2005).

Tant dans la prévention que dans la thérapie nutritionnelle adjuvante dans la cadre du carcinome de la prostate, l'équilibre du récepteur d'androgène, des récepteurs d'oestrogène alpha et bêta, des enzymes détoxifiants de phase-1 et phase-2, les polyphénols de grenade jouent un rôle important comme systèmes de protection antioxydants, anti-inflammatoires et modulateurs des facteurs génétiques.

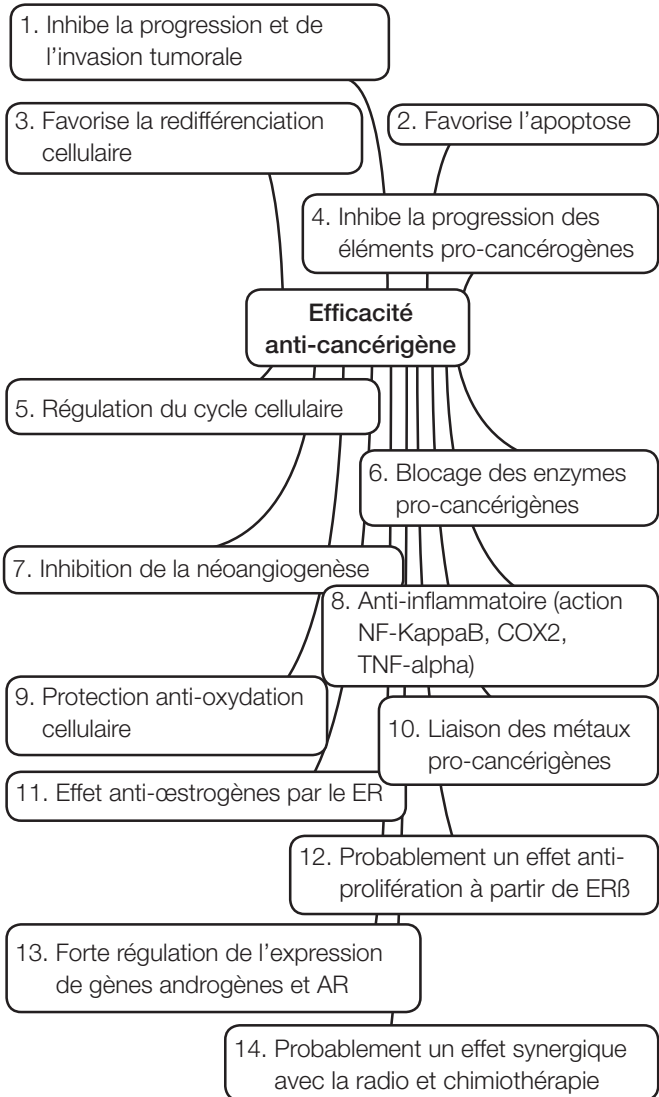
Dans tous ces domaines, les polyphénols de grenade ont un effet protecteur bénéfique scientifiquement avéré.

● Tableau résumé de l'efficacité anti-cancérogène

- 1 Diminution de la croissance et de l'invasion tumorales.
- 2 Augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses, via les caspases et les voies de signalisation mitochondriales.
- 3 Activation de la re-différenciation des cellules leucémiques.
- 4 Inhibition des voies de signalisation cancérogènes, par inhibition de la phosphorylation des kinases MAP, c-met et AKT et de l'activation de mTOR.
- 5 Régulation du cycle de la cellule par arrêt dans sa phase G0-G1, induction des gènes p21 et p27Kip1, réduction de l'expression des protéines de cycline D1, D2 et E et des kinases cycline-dépendantes.

- 6 **Blocage des enzymes cancérigènes:** Matrix-Metalloprotéases, aromatasase et hydroxysteroiddédéhydrogénase 17 β , ornithine décarboxylase et enzymes CYP.
- 7 **Diminution de la néoangiogénèse.**
- 8 **Régulation et inhibition des processus anti-inflammatoires** par inhibition du COX-2, du NF-kappaB, du TNF-alpha et des kinases protéiniques comme le MAPK.
- 9 **Protection de la cellule contre les radicaux libres par effet antioxydant et augmentation nette du statut antioxydant total**, en particulier du GSH.
- 10 **Chélation de métaux potentiellement pro-carcinogènes** et formation de complexes minéro-polyphénoliques avec effet anti-cancérigène.
- 11 **Effet anti-œstrogènes** sur le récepteur pro-cancérigène alpha; inhibition des enzymes-clés formant les oestrogènes, l'aromatase et le hydroxysteroid-déhydrogénase17 β ; effet particulièrement anti-œstrogènes dans le cas du cancer du sein.
- 12 Probablement **activation du récepteur d'œstrogènes β inhibant la prolifération** par augmentation de la concentration du ER β -agoniste 3 β -adiol par inhibition du Cyp-7B1 (*in vitro*).
- 13 **Inhibition de la formation d'enzymes producteurs d'androgènes et du récepteur androgénique** dans le cas d'un carcinome de la prostate.
- 14 Probablement **des effets synergiques avec la chimio- et la radiothérapie** par inhibition de l'activation du NF-kappaB et suppression de la résistance à l'apoptose des cellules tumorales.

●●●



○ Annexe 2 : Interactions avec les médicaments et les enzymes CYP

Une étude vérifiant la capacité du jus de grenade à bloquer l'enzyme clé du métabolisme des xénobiotiques par l'organisme, le cytochrome-P450 (ou CYP3A) n'a démontré qu'un faible effet inhibiteur. La puissance inhibitrice décroît dans l'ordre suivant: pamplemousse > mûres > raisin > jus de grenade (Kim et al., 2006). Lors d'expériences sur des cellules souches tumorales, une inhibition du CYP3A a été constatée chez les rats, déclenchant une modification de la cinétique pharmacologique de la carbamazépine (Hidaka et al., 2005). Par contre, dans une étude faite sur des humains, on n'a constaté aucun blocage de la CYP3A par le jus de grenade (contrairement au pamplemousse): la cinétique pharmacologique du Midazolam® est restée inchangée (Farkas et al., 2007).

Une activité et une expression accrues des enzymes cytochromes (enzymes CYP) augmentent la toxicité des procarcinogènes, et donc, le risque de maladies et amènent alors le pronostic négatif. Les substances végétales qui inhibent les enzymes CYP450 de phase I ou plutôt activent les enzymes détoxifiants de phase II, sont très importants dans la chimioprévention (Cavalieri et al., 2000; Jefcoate et al., 2000).

Lors d'expérimentations sur des souris, le jus de grenade a diminué de 43%, au niveau du foie, le taux des enzymes CYP450. De plus, il a été observé un blocage de l'expression de l'ARN messagé (ARN-m) codant pour CYP1A2 et CYP3A4 (Faria et al., 2007).

Cependant, on n'a pas noté de modification significative des effets du Pentobarbital® sur le temps de sommeil.

Des publications scientifiques rapportent un seul cas d'interaction possible avec une statine. Le patient sous hypolémiant « Ezetimib® » et « Rosuvastatine® », souffrait probablement déjà de myopathie avant de boire 200 ml de jus de grenade (taux de créatine kinase nettement accru de 659 U/L). Les statines et aussi l'Ezetimib® (ezetrol) peuvent provoquer des myopathies et des rhabdomyoloses. L'observation de ce cas isolé ne permet pas de conclure si c'est la combinaison des hypolipémiants ou leur interaction avec le jus de grenade qui sont responsables de la rhabdomyolyse du patient (Sorokin et al., 2006). Ce cas unique et isolé peut être d'autant plus relativisé que le jus de grenade est considéré depuis le début du 21^e siècle comme la boisson santé la plus populaire aux USA. Elle est aussi consommée par des patients atteints de maladies cardiovasculaires souvent sous médicaments contre l'hypercholestérolémie.

Il est probable que l'interaction entre le jus de grenade et les médicaments soit très réduite. Cependant, en cas de disposition génétique particulière, de combinaisons médicamenteuses et d'évolution de la maladie, on ne peut pas exclure d'interactions médicamenteuses comme par exemples avec des anti-arithmiques, des statines, des inhibiteurs du canal calcique, des supprimeurs d'immunité, des taxanes ou des inhibiteurs de protéase, **mais alors uniquement dans le sens d'un renforcement de leur efficacité.**

●●●

○ Annexe 3 : Pourquoi les polyphénols fermentés sont-ils plus bioactifs ?

● Grandes différences de biodisponibilité individuelle

La grenade est, à l'heure actuelle, le fruit possédant le plus de résultats positifs objectivés par la recherche scientifique. Cependant, l'assimilation de chacun d'entre nous est variable. Par exemple, dans l'étude de Pantuck (voir page 64), on observe de nettes variations du temps de doublement du PSA suite à la prise de jus de grenade, allant de 54 à \pm 102 mois (Pantuck et al., 2006). Cette variation ne s'explique pas uniquement par la différence de nature de la tumeur, mais aussi par des capacités métaboliques individuelles à intégrer les polyphénols de grenade. Une augmentation de leur biodisponibilité, par exemple, par leur fermentation, permet probablement d'atteindre de bien meilleurs résultats chez des gens qui n'assimilent que modérément ou pas du tout les polyphénols de grenade.

● Biotransformation des polyphénols de grenade

Les polyphénols de grenade efficaces sont les flavonoïdes et les ellagitanines comme par exemple la punicalagine et l'acide ellagique. Que ce soit dans le fruit ou dans le jus, ils sont principalement liés à des molécules de sucre. Pour être résorbées et pouvoir déployer leurs effets, il importe que ces liaisons glucosidiques soient scindées et que les grosses molécules soient décomposées en plus petites. Les ellagitanines, très nombreuses dans la

grenade (polymères d'acide ellagique à poids moléculaire élevé), doivent d'abord être métabolisées lors d'une réaction enzymatique. Ceci est réalisé en grande partie dans le côlon par les enzymes métaboliques des bactéries intestinales. L'acide ellagique est difficilement absorbable et on n'en retrouve que rarement des concentrations significatives dans le sang (Seeram et al., 2006). C'est pourquoi il doit d'abord être transformé en urolithines par la flore intestinale. Ces liaisons plus facilement absorbables participent alors activement à l'efficacité anticancérogène de la grenade, comme des études sur les cellules du carcinome du sein et de la prostate l'ont montré (Larrosa et al., 2006, Seeram et al. 2007). La formation de ces urolithines, forme active importante des ellagitanines, est différente d'un individu à l'autre. Ce phénomène a été imputé à la qualité individuelle de la composition de la flore du côlon (Cerdeja et al., 2004 ; Cerdeja et al., 2005).

● La fermentation améliore la bioactivité

La fermentation procure des effets extraordinairement positifs pour la santé. Cela explique notamment le paradoxe français, c'est-à-dire le fait que les Français, malgré ou à cause de leur consommation régulière de vin (= jus de raisin fermenté), vivent trois ans de plus que les Allemands ou les Étatsuniens et présentent moins de maladies cardio-vasculaires. Au Japon, le soja, considéré comme un facteur de diminution du risque de cancer de la prostate et du sein, est consommé surtout sous sa forme fermentée (le miso), ce qui augmente nettement la biodisponibilité de ses flavonoïdes. Le levain (levure et bactéries d'acide lactique) du pain allemand rend les céréales plus digestes.

Plus le système de digestion, l'équipement enzymatique et la qualité du microbiote du côlon sont faibles, plus la

pré-fermentation des aliments devient nécessaire parce qu'elle transforme les substances végétales et les rend déjà biodisponibles *ex vivo*. Car finalement ce qui compte ce n'est pas ce que l'on mange, mais ce qui est réellement assimilé dans le sang à partir de l'intestin.

Lors de la fermentation de L. M. Jacob, des microorganismes probiotiques particuliers agissent avec leur spectre naturel d'enzymes sur les polyphénols de jus de grenade. Les microorganismes probiotiques peuvent en partie compenser le manque de performance de notre métabolisme en stimulant la transformation enzymatique des polyphénols de grenade, peu résorbables, en substances biodisponibles et bioactives. Ces microorganismes produisent aussi, lors de la fermentation, de nouvelles substances actives, enzymes, vitamines, acides organiques et substances aromatiques.

On a pu démontrer, dans une série d'études, que les polyphénols de grenade fermentés sont réellement très efficaces: ils présentent sur la croissance des cellules tumorales du cancer du sein un effet inhibiteur deux fois supérieur au jus non fermenté (Kim et al., 2002). En outre, le jus de grenade fermenté bloque la synthèse de l'œstrogène. En ce qui concerne les cellules cancéreuses de la prostate (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a et b), le jus de grenade fermenté a un effet inhibiteur nettement supérieur au jus non-fermenté. Bien plus efficacement que le jus frais, les polyphénols de jus de grenade fermentés ont sensibilisé à nouveau des cellules leucémiques à l'apoptose et ont ouvert la voie à une re-différenciation cellulaire (Kawai et al., 2004). De la même façon, ce sont les polyphénols de jus de grenade fermenté qui ont, *in vivo*, un effet anti-angiogénèse (Toi et al., 2003).

Les préparations à base de grenades fermentées sont très certainement plus efficaces que les jus non-fermentés pour des personnes qui présentent une dysbiose intes-

tinale ou qui possèdent un équipement enzymatique défectueux. Autre effet secondaire positif : les sucres libres de la pulpe de grenade sont totalement décomposés par la fermentation, ce qui réduit leur teneur en sucre à une valeur presque nulle – un plus pour les diabétiques ! Néanmoins, les polyphénols de jus de grenade fermenté ont un goût si prononcé qu'il est préférable de les consommer lyophilisés en gélules.

● Derniers conseils

Les patients qui consomment de l'Élixir de Grenade ont souvent témoigné d'une amélioration nette de leur bien-être et enregistré de meilleures valeurs lors d'analyses sanguines après seulement 3 mois de consommation. Que l'on ne se méprenne pas : les produits à base de grenade, quels qu'ils soient, ne peuvent remplacer une thérapie classique. Néanmoins, ils peuvent en renforcer l'efficacité. Ils sont souvent conseillés comme adjuvants des thérapies standard par exemple lors d'un traitement hormonal. Etant donné les variations individuelles en termes de métabolisation, un renforcement de la qualité de la flore intestinale (prise de probiotiques) est souvent utile pour améliorer la résorption, et donc, le résultat attendu.

Il est important de bien choisir votre produit « grenade ». L'effet mode actuel de la grenade attire sur le marché toute une série de produits douteux, voire frelatés avec d'autres jus, dont les valeurs anti-oxydantes annoncées sont parfois obtenues à renfort de structures tout à fait étrangères à la grenade. En 4^e partie, nous vous fournissons pistes et analyses pour bien choisir.



○ Annexe 4 : Le jus de grenade contre le virus de la grippe

● La punicalagine au centre des intérêts

Ce polyphénol antioxydant très abondant dans le jus de Grenade a, en effet, la capacité d'inhiber le virus de la grippe.

Selon une étude du « Texas Health Science Center » à Houston¹, l'extrait de polyphénols du grenadier (*Punica granatum*) a des propriétés anti-grippales. Ce dernier « inhibe la réplication du virus de la grippe A dans les cellules MDCK ». Pour les 4 polyphénols étudiés, c'est en fait la punicalagine qui est le composant anti-grippal, ce dernier empêchant notamment la réplication de l'ARN du virus. L'étude indique aussi que l'extrait de polyphénols du grenadier combiné à l'oséltamivir, médicament antiviral utilisé pour le traitement et la prévention des gripes A et B et distribué sous la marque Tamiflu, augmente son action anti-grippale.

Selon la Société Française des Antioxydants, « la grenade est l'un des végétaux les plus riches en antioxydants (polyphénols solubles, tanins, anthocyanes) qui détruisent les espèces réactives et aident, ainsi, à protéger l'ADN contre diverses dégradations à l'origine de nombreuses pathologies sévères comme les maladies cardio-vasculaires et le cancer ».

1. Étude: « Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. » University of Texas Health Science Center at Houston, USA ; Texas Heart Institute, 6770 Bertner Ave., MC 2-255, Houston, TX 77030, USA.

● « L'extrait de polyphénols du grenadier (*Punica granatum*) inhibe le virus de la grippe et montre un effet synergique avec l'oseltamivir »

Les épidémies de grippe causent de nombreux décès et des millions d'hospitalisations chaque année. En raison de l'émergence inquiétante de résistances aux médicaments anti-grippe, il est nécessaire d'identifier de nouvelles molécules antivirales naturelles. Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle l'extrait de polyphénols de la grenade (PPE) aurait des propriétés anti-grippales. En utilisant la PCR² en temps réel, le test de la plaque, et le DICT 50%³ hémagglutination indirecte, nous avons montré que les PPE suppriment la réplication du virus grippal A dans les cellules MDCK⁴. Le PPE inhibe l'agglutination des globules rouges de poulet (CCR) par le virus de la grippe et est virucide. Les conditions de croissance d'un cycle ont indiqué qu'indépendamment de l'effet virucide, le PPE inhibe également la réplication virale de l'ARN. Le PPE n'a pas modifié la pénétration de la ribonucléoprotéine (RNP) du virus dans le noyau ou le transfert de la RNP du virus à partir du noyau vers le cytoplasme des cellules MDCK. Nous avons évalué quatre polyphénols majeurs dans le PPE (acide ellagique, acide caféique, lutéoline et punicalagine) et démontré que la punicalagine est le composant efficace anti-grippe du PPE. La punicalagine a bloqué la réplication de l'ARN du virus, inhibé l'agglutination du RBC⁵ de poulet par le virus et montre des effets virucide. En outre, la combinaison du PPE et de l'oseltamivir, par effet de synergie, accroît l'effet anti-grippe de l'oseltamivir. En conclusion, *in vitro*, le PPE inhibe la réplication de

2. Réaction en chaîne de polymérisation de la polymérase (de l'anglais polymerase chain reaction), méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN *in vitro*.

3. Dose infectieuse 50 % en culture de tissu sensible.

4. Madin–Darby Canine Kidney (épithélium de rein de chien).

5. RBC = Red blood cells = globules rouges.

la grippe humaine A / de Hong Kong (H3N2). Les extraits de grenade devraient être davantage étudiés pour leur potentiel thérapeutique et prophylactique, en particulier contre les épidémies de grippe et les pandémies. »

M. Haidari, M. Ali, Samuel Ward Casscells III, M. Madjid.
Université de Health Science Center à Houston au Texas,
États-Unis; Institut de cardiologie au Texas, 6770, avenue
Bertner., 2-255 MC, Houston, TX 77030, États-Unis.

PMID: 19586764 [PubMed - comme fourni par l'éditeur].

Texte original :

● **« Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir »**

Influenza epidemics cause numerous deaths and millions of hospitalizations each year. Because of the alarming emergence of resistance to anti-influenza drugs, there is a need to identify new naturally occurring antiviral molecules. We tested the hypothesis that pomegranate polyphenol extract (PPE) has anti-influenza properties. Using real time PCR, plaque assay, and TCID 50% hemagglutination assay, we have shown that PPE suppresses replication of influenza A virus in MDCK cells. PPE inhibits agglutination of chicken red blood cells (cRBC) by influenza virus and is virucidal. The single-cycle growth conditions indicated that independent of the virucidal effect PPE also inhibits viral RNA replication. PPE did not alter virus ribonucleoprotein (RNP) entry into nucleus or translocation of virus RNP from nucleus to cytoplasm in MDCK cells. We evaluated four major Polyphenols in PPE (ellagic acid, caffeic acid, luteolin, and punicalagin) and demonstrated

that punicalagin is the effective, anti-influenza component of PPE. Punicalagin blocked replication of the virus RNA, inhibited agglutination of chicken RBC's by the virus and had virucidal effects. Furthermore, the combination of PPE and oseltamivir synergistically increased the anti-influenza effect of oseltamivir. In conclusion, PPE inhibited the replication of human influenza A/Hong Kong (H3N2) in vitro. Pomegranate extracts should be further studied for therapeutic and prophylactic potential especially for influenza epidemics and pandemics. »

M. Haidari, M. Ali, Casscells Ward S 3, M. Madjid.

University of Texas Health Science Center at Houston, USA; Texas Heart Institute, 6770 Bertner Ave., MC 2-255, Houston, TX 77030, USA.

PMID: 19586764 [PubMed - as supplied by publisher].

● Moyens naturels contre la pandémie de la grippe

● Les microaliments et les polyphénols de grenade combattent les virus et l'inflammation

La grippe A/H1N1 est, d'après l'OMS, la première pandémie du siècle nouveau. Au début du mois de juin 2009, l'épidémie globale a été élevée au plus haut niveau d'alarme par l'OMS. C'est en 1968 que l'OMS avait attribué cette classification pour la dernière fois. Alors que dans les médias, on entend parler de dépenses gigantesques pour de futurs vaccins, on ne rapporte jusqu'à présent que des évolutions bénignes du virus. Comment combiner cela ? Que doit-on faire pour se protéger de manière efficace ?

La nouvelle grippe, qui est aussi appelée à tort grippe porcine, est causée par une nouvelle souche de virus du sous-groupe A (H1N1). Le virus est une combinaison de deux virus porcins, d'un virus aviaire et d'un virus humain. En 1918, des millions de gens sont morts de la grippe espagnole, dont l'agent pathogène est un ancêtre du virus H1N1 actuel. Pour ce qui concerne le virus pandémique de la grippe 2009, il s'agit d'un nouveau virus: le système immunitaire de la plupart des hommes n'a encore jamais été confronté à ce virus et n'offre aucune protection contre la maladie. C'est pourquoi, d'après l'Office Fédéral Suisse de la Santé, un accès de pandémie pourrait provoquer cinq fois plus de malades qu'une grippe saisonnière. Chez la plupart des malades, la grippe pandémique (H1N1) n'entraîne que des symptômes légers à moyennement graves. Lors d'une évolution typique, il s'agit d'une maladie aigüe des voies respiratoires accompagnée d'une température supérieure à 38°, souvent de maux de gorge, d'une toux sèche ou d'éternuements, de céphalées, de douleurs musculaires ou articulaires, d'une grande fatigue ou d'un manque d'appétit. Ce qu'il y a de nouveau dans la grippe pandémique (H1N1) 2009, c'est que, chez les enfants surtout, on note souvent des symptômes supplémentaires comme des nausées, des vomissements ou de la diarrhée, mais aussi que les gens plus jeunes sont davantage sujets à une infection (Jeeninga et al., 2009). Au Mexique, les autorités sanitaires ont eu leur attention attirée sur le début de l'épidémie après la déclaration d'un grand nombre de pneumonies chez des personnes jeunes. Des personnes âgées de 30 à 44 ans étaient nettement plus souvent atteintes par des évolutions graves que lors d'une grippe saisonnière. Un risque accru de complications semble exister chez les personnes souffrant de maladies respiratoires chroniques, chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Les cas mortels suite à la grippe pandémique (H1N1) augmentent que ce soit en Amérique ou en Europe. Les virus Influenza

ont la propriété de pouvoir muter facilement. La grippe espagnole, elle aussi, a été observée à l'été 1918 sous une forme relativement légère. Pendant l'automne/l'hiver de 1918, il y en a eu une vague avec un agent pathogène bien plus dangereux et plus agressif. C'est pourquoi la plus grande crainte des épidémiologistes est que les deux virus pandémiques (le très agressif virus H5N1 de la grippe aviaire et le nouveau virus H1N1 très infectieux) se rencontrent et se recombinent. Le résultat pourrait alors combiner la transmission rapide de l'agent pathogène H1N1 avec le taux de mortalité élevé et l'évolution grave du H5N1.

● **Avalanche de cytokines** – le vrai danger dans le cas d'une infection grippale

La grippe espagnole a été causée par un dérivé inhabituellement virulent du virus de la grippe (sous-type A/H1N1) et a entraîné la mort de 25 à 50 millions de personnes. Une particularité de la grippe espagnole, c'est que ce sont surtout des personnes âgées de 20 à 40 ans qui y ont succombé. Dans le journal spécialisé «Viral Immunology», des scientifiques donnent une réponse possible à la question de savoir pourquoi le virus muté de la grippe porcine atteint justement de jeunes adultes au système immunitaire fort (Woodland, 2009). D'après eux, les segments de gènes contenus dans le virus de la grippe aviaire H5N1 provoquent une «avalanche de cytokines». Au cours de cette hyperréaction du système de défense, énormément de cytokines (substances médiatrices de l'inflammation), qui entraînent une réaction inflammatoire massive, sont libérées. Des conséquences dramatiques sont, entre autres, l'œdème du poumon et des dyspnées aiguës avec, dans le pire des cas, une issue fatale. Très vraisemblablement, cette hyperréaction

du système immunitaire serait responsable du fait qu'il y ait eu parmi les victimes de la grippe aviaire (par ex. de Jong et al., 2006) et de l'épidémie de SARS beaucoup de jeunes gens au système immunitaire fort qui sont particulièrement peu résistants à une « avalanche de cytokines » (hypercytokinémie).

Dans beaucoup de cas, la pandémie de grippe se déroulera d'une manière relativement bénigne, mais si une avalanche de cytokines libérées (forte fièvre, grande fatigue, forte sensation de malaise, le cas échéant dyspnées, nausées) apparaissait, il faudrait traiter de façon urgente et consulter un médecin.

● La grenade agit contre les virus ET l'avalanche de cytokines

Dans le cas d'infection grippale, la grenade n'agit pas en renforçant le système immunitaire, ce qui pourrait entraîner une avalanche encore plus forte de cytokines libérées, mais bien en neutralisant le système immunitaire et en luttant contre le virus. Les plantes qui agissent comme antiviral et anti-inflammatoire sont particulièrement intéressantes parce qu'elles aident non seulement à tenir le virus en échec mais aussi à atténuer la réaction immunitaire virulente en cas d'infection. Dans cette optique, les polyphénols de grenade sont très prometteurs. L'effet anti-inflammatoire des polyphénols de grenade est connu depuis des millénaires grâce à l'ayurveda indien (médecine naturelle de l'Inde ancienne). L'effet fortement anti-inflammatoire de la grenade et des polyphénols fermentés de ce jus repose sur l'inhibition des enzymes d'inflammation (cyclooxygénase-2, MAPK-Kinase et matrixmetalloprotéase) et des substances porteuses d'inflammation comme le NF-kappaB, TNF-alpha, l'interleukine 6 et 8 (Shukla et al., 2008 a et b; Rasheed et al., 2009; Khan

et al., 2007 a et b, Syed et al., 2006; Huang et al. 2005; Ahmed et al., 2005; Afaq et al., 2005 a et b; Schubert et al., 1999 et 2002). Le NF-kappaB (facteur nucléaire kappaB) est une molécule centrale de coordination dans le système immunitaire qui règle l'expression de presque 400 gènes différents, en particulier de molécules pro-inflammatoires.

Tant l'avalanche de cytokines que la reproduction des virus Influenza dépendent grandement de l'activation de la voie de signalisation NF-kappaB (Wurzer et al., 2004). Les virus Influenza utilisent cette voie de signalisation pour leur propre reproduction. Le NF-kappaB renforce tant la mort naturelle de la cellule (apoptose) pendant une infection que la diffusion du virus. Par l'inhibition du NF-kappaB, la réplication du virus peut être freinée *in vitro* et *in vivo* (Mazur et al., 2007). Ceci représente un nouveau point de départ de la thérapie antivirale (Ludwig et Planz, 2008).

● Inflammations, stress oxydant et naissance de virus tueurs

Les inflammations renforcent nettement le stress oxydant qui est la raison principale de la mutation de virus initialement bénins en virus agressifs et tueurs. Les substances protectrices antioxydantes, comme par exemple le sélénium (Nelson et al., 2001), combattent ces mutations. De même, le potentiel antioxydant élevé des substances actives de la grenade offre ici un facteur de protection essentiel contre les conséquences mutagènes dommageables d'une inflammation aiguë.

La consommation quotidienne de 50 ml de concentré de jus de grenade pendant une semaine a déjà amélioré le statut antioxydant total (TAS) de 9% chez les humains (Aviram et al., 2000). Après un an de consommation, le statut antioxydant total a grimpé de 130% (Aviram, 2004).

Les polyphénols agissent comme des bio-catalyseurs et des régulateurs cellulaires en intervenant par le truchement d'un récepteur dans les voies de signalisation de la cellule et en provoquant des modifications dans l'expression des gènes de la cellule via des interrupteurs épigénétiques. L'activation de gènes antioxydants est accélérée et celle de gènes proinflammatoires est inhibée. Le potentiel antioxydant de la grenade se manifeste, entre autres, dans la protection du cœur (par ex. Sumner et al., 2005), des vaisseaux (par ex. Aviram et al. 2004), du cerveau et du système nerveux (par ex. Loren et al., 2005; Hartmann et al., 2006), du foie (Kaur et al., 2006; Toklu et al., 2007), de la muqueuse de l'estomac (Ajaikumar et al., 2005) et de la puissance sexuelle masculine (Azadoi et al., 2005; Türk et al., 2008).

Le L-glutathion réduit (GSH) est l'antioxydant intracellulaire le plus important pour la défense immunitaire. Des études cliniques ont montré que les polyphénols de grenade augmentent nettement la concentration GSH intracellulaire. Ainsi, par exemple, pour les macrophages (par ex. 71% d'augmentation de GSH pour les diabétiques; Rosenblat et al., 2006) dans les plaques d'artériosclérose (par ex. 250% d'augmentation de GSH dans la carotide; Aviram, 2004). La combinaison à l'L-acétylcystéine est judicieuse. Celle-ci n'est pas seulement un mucolytique connu depuis longtemps dans le cas de maladies des voies respiratoires. Elle a en outre une action antioxydante et améliore le statut GSH.

Le monoxyde d'azote joue un rôle important et ambivalent dans les infections. D'une part, il empêche la reproduction des virus (par ex. Guus et al., 1999). D'autre part, il peut causer des dommages à la cellule par la formation de radicaux libres et favoriser le déclenchement d'une pneumonie virale (Akaike et al., 1996). Les polyphénols de grenade stabilisent le monoxyde d'azote

et empêchent sa dégradation en radicaux NO dangereux, comme l'a découvert Louis Ignarro (Ignarro et al., 2006), prix Nobel et découvreur des fonctions biologiques du monoxyde d'azote.

● Les polyphénols de grenade tuent les virus Influenza et améliorent l'effet des médicaments anti-grippe

Les polyphénols de grenade ont des effets antiviraux et antimicrobiens intéressants. Le fruit contient des substances qui inhibent les virus VIH-1 (Neurath et al., 2004 et 2005), les plasmodes de la malaria, un grand nombre de bactéries (Reddy et al., 2007), et en particulier, les virus influenza de la grippe.

Une étude récente (Haidari et al., 2009) confirme ce qui est connu depuis longtemps dans l'ethnomédecine : les polyphénols de grenade tuent les virus de la grippe ; de plus, ils inhibent la réplication des virus à ARN Influenza-A et l'agglutination d'érythrocytes par le virus de la grippe. La combinaison avec de l'oseltamivir (tamiflu®) a montré une augmentation synergique de l'efficacité du médicament.

L'efficacité des polyphénols de grenade provenant de la pulpe du fruit est d'ailleurs maximale quand ils sont fermentés et quasi «prédigérés» par des micro-organismes probiotiques. Les composants de la cellule de ces micro-organismes modulent de surcroît le système immunitaire.

On a prouvé que les baies de sureau riches en anthocyanes ont aussi des effets antiviraux contre les souches de virus Influenza-A les plus variées. Ainsi, dans des études cliniques (Zakay-Rones et al., 1995 ; Zakay-Rones et al., 2004), on a pu diminuer de moitié la durée de la maladie et en atténuer nettement les symptômes.

L'application locale dans l'espace gorge-pharynx, porte d'entrée la plus importante pour les virus de la grippe, est particulièrement efficace. C'est pourquoi les gouttes (par ex. le *Granaimun* de Dr. Jacob's®) s'imposent puisqu'elles permettent une répartition optimale des substances actives et leur concentration locale la plus élevée.

● Le manque de soleil ouvre un chemin à la grippe : la vitamine D comme régulateur central de l'immunité

C'est toujours dans les mois qui suivent le passage de l'été à l'hiver que les épidémies de grippe sont les plus fréquentes et l'évolution de la maladie la plus grave. Cannel et ses collaborateurs ont écrit des articles très complets sur ce thème (2006). La concentration de la vitamine D dépend surtout de la lumière solaire. Or, dans le cas de la grippe espagnole de 1918, plus le rayonnement UVB fut élevé, moins il y eut de cas mortels.

Les données actuelles confirment l'importance centrale de la vitamine D pour le système immunitaire et sa régulation (Adams et Hewison, 2008), en particulier pour la défense contre les maladies infectieuses (Zasloff, 2006). Les observations ont été si convaincantes que le terme « vitamine antibiotique » a été utilisé (Raloff, 2006). Dans une étude randomisée et contrôlée d'une durée de 3 ans, l'administration de vitamine D a entraîné, chez des femmes en post ménopause, une diminution des symptômes de grippe et de rhume proportionnelle à la dose administrée. Dans le cas de doses assez élevées (2000UI/ jour), elles ne développaient pratiquement plus d'infections grippales ou de rhinites. Notons que 800 UI suffisent à diminuer la fréquence de la maladie de façon drastique : la multiplication saisonnière des infections a été

supprimée par les deux doses, rendant les infections aussi rares en hiver qu'en été (Aloia et al., 2007).

Le mécanisme d'efficacité semble agir de deux manières : d'une part, la capacité des cellules épithéliales à mieux se défendre localement contre les virus et les bactéries par la production de peptides antimicrobiens endogènes comme la cathelicidin LL-37 est nettement augmentée par la vitamine D. Ceci est très important dans le cas de l'influenza parce que l'infection bactérienne secondaire (surtout les pneumonies) est souvent la cause des complications les plus graves et de la majorité des cas mortels. D'autre part, les parties de la réponse immunitaire (par ex. les cytokines, l'interféron et le TNF-alpha, l'interleukine 12), qui sont responsables de symptômes d'inflammation aigus et de l'avalanche de cytokines tellement redoutée dans le cas de l'influenza, sont atténuées de façon ciblée (Helfrich et al., 2007).

● Zinc et sélénium – le duo efficace dans la défense immunitaire

À côté de la vitamine C, ce sont surtout les oligoéléments zinc et sélénium qui sont d'une importance essentielle pour la défense immunitaire. La grande importance du zinc (par ex. Mocchegiani et al., 1999) et du sélénium (par ex. Arthur et al., 2003; Bellinger et al., 2003) pour le système immunitaire a été bien démontrée. La combinaison de zinc et de sélénium améliore, entre autres, la défense immunitaire humorale chez les personnes âgées après une vaccination contre la grippe (Mocchegiani et al., 2008). Une carence en zinc et sélénium a des répercussions négatives sur une réponse immunitaire efficace à des infections virales (pour le zinc: Mocchegiani et al., 1999; pour le sélénium: Beck et al., 2007). C'est surtout chez les personnes âgées que cette carence semble être fréquente (environ 50%). Or, les deux oligoéléments sont

essentiels pour assurer le nombre et le fonctionnement des cellules NK (cellules tueuses naturelles) qui jouent un rôle central dans la défense contre les cellules cancéreuses et les cellules infectées par des virus (Ravaglia et al., 2000).

Le zinc est un composant de plus de 300 enzymes et soutient le système immunitaire humoral et cellulaire dans sa lutte contre les virus et les bactéries. Le zinc atténue et raccourcit nettement les douleurs des refroidissements, comme le montrent des études (par ex. Hulisz, 2003 ; Prasad et al., 2000). Dans le cas de virus du rhume et de la grippe, il s'agit de virus à ARN.

D'après le DGE (organisme nutritionnel allemand), le zinc fait pourtant partie de ce que l'on appelle les substances actives « critiques », c'est-à-dire qu'il existe dans le monde entier, et particulièrement dans les pays industrialisés, un déficit qui concerne au moins le tiers de la population. Des groupes particulièrement à risque comme les enfants, les personnes âgées ou malades et les diabétiques souffrent souvent des conséquences d'un manque de zinc se traduisant, notamment, par des défenses immunitaires faibles, des rhumes fréquents, un épuisement, une mauvaise cicatrisation, des maladies de la peau, des problèmes d'ongles et de cheveux. Au cours de la vieillesse, on observe souvent un manque de zinc latent et une inflammation à bas bruit, ce qui diminue la performance immunitaire et entraîne plus d'infections et de maladies auto-immunes. Le zinc soutient l'équilibre des lymphocytes TH-1 et TH-2 (lymphocytes T helper) et atténue l'avalanche de cytokines libérées lors des infections. En effet, une supplémentation modérée en zinc fait baisser la libération exagérée de cytokines. Contrairement aux inhibiteurs d'inflammation classiques, le zinc ne réprime pas le système immunitaire, mais améliore sa réaction lors de maladies infectieuses (Kahmann et al., 2008). Le zinc inhibe l'activation exagérée du NF-kappaB, qui joue un rôle important dans

le déclenchement du diabète et des maladies virales (Ho et al., 2001).

Une carence en zinc entraîne donc un dysfonctionnement des défenses immunitaires humorales et cellulaires et augmente le manque de résistance aux infections. Une supplémentation en zinc diminue la fréquence des infections virales et des dommages cellulaires à la suite de stress oxydant (Tuerk et al., 2009).

Une supplémentation préventive en zinc diminue nettement, chez les enfants (de plus de 12 mois), la fréquence des diarrhées et des maladies des voies respiratoires, diminue la mortalité et accélère la croissance. Dans le domaine thérapeutique, elle réduit la fréquence, la durée et la gravité des diarrhées (Brown et al., 2009). C'est surtout important pour la « grippe porcine » qui, chez les enfants, s'accompagne souvent de diarrhées et de vomissements.

C'est surtout en hiver et lors d'un risque accru d'infections qu'il est judicieux de compléter les réserves de zinc du corps en en donnant 10 à 15 mg par jour. Toutefois un apport en zinc n'est la plupart du temps pas nécessaire pendant toute l'année et ne devrait pas être exagéré.

Le sélénium est un oligoélément vital et indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire (Arthur et al., 2003). En tant que partie de l'enzyme peroxydase du glutathion, il protège par exemple les granulocytes, les neutrophiles (phagocytes) contre les radicaux libres qu'ils produisent eux-mêmes pour tuer les agents pathogènes – ce n'est qu'ainsi que les cellules immunitaires peuvent rester en état de fonctionner. Le sélénium aide à la chélation des métaux lourds nocifs comme le plomb et le mercure. Il a des effets qui stimulent les défenses et inhibent virus et cancers.

Le manque de sélénium est fréquent, surtout chez les fumeurs, et nocif pour l'immunité. À cause de la dernière glaciation, les surfaces cultivables sont pauvres tant en iode qu'en sélénium. C'est pourquoi les produits agricoles, les céréales, et par conséquent aussi les produits animaux en Allemagne, sont à peine capables de couvrir le besoin en sélénium. Sont riches en sélénium, par exemple, les noix du Brésil et les noix de coco. Les diététiciens qualifient généralement les réserves de sélénium dans l'organisme d'inférieures à ce qu'elles devraient être. Elles sont simplement insuffisantes pour une défense contre les rhumes, car les refroidissements augmentent le besoin en sélénium. Dans le cas de carences en sélénium, le manque de résistance aux infections est plus grand, les évolutions de la maladie plus graves et le génome viral mute vers une virulence accrue (Louria, 2007 ; Beck, 2007 ; Jaspers et al., 2007). Il est frappant que le virus très agressif de la grippe aviaire ait pu se répandre surtout dans des régions où régnait un manque de sélénium. Parmi celles-ci, on trouve surtout l'Europe, les USA, le Canada, l'Asie (surtout la Chine) et l'Asie du sud-est.

Le manque de sélénium est fréquent, surtout chez les fumeurs, et nocif pour l'immunité. À cause de la dernière glaciation, les surfaces cultivables sont pauvres tant en iode qu'en sélénium. C'est pourquoi les produits agricoles, les céréales, et par conséquent aussi les produits animaux en Allemagne, sont à peine capables de couvrir le besoin en sélénium. Sont riches en sélénium, par exemple, les noix du Brésil et les noix de coco. Les diététiciens qualifient généralement les réserves de sélénium dans l'organisme d'inférieures à ce qu'elles devraient être. Elles sont simplement insuffisantes pour une défense contre les rhumes, car les refroidissements augmentent le besoin en sélénium. Dans le cas de carences en sélénium, le manque de résistance aux infections est plus grand, les évolutions de la maladie plus graves et le génome viral mute vers

une virulence accrue (Louria, 2007 ; Beck, 2007 ; Jaspers et al., 2007). Il est frappant que le virus très agressif de la grippe aviaire ait pu se répandre surtout dans des régions où régnait un manque de sélénium. Parmi celles-ci, on trouve surtout l'Europe, les USA, le Canada, l'Asie (surtout la Chine) et l'Asie du sud-est.

Vraisemblablement le sélénium peut même aider à empêcher qu'une souche de virus Influenza ne change son génome vers plus d'agressivité, comme c'est nécessaire pour une pandémie avec un taux élevé de mortalité. Les radicaux libres peuvent faire en sorte que les virus Influenza et autres virus à ARN mutent en variantes plus dangereuses ou – actuel scénario d'épouvante des épidémiologistes – que le virus H5N1 de la grippe aviaire et le nouveau virus H1N1 se recombinent pour former un nouveau virus hautement infectieux et agressif. Le sélénium et d'autres substances actives sur le plan anti-oxydatif pourraient combattre cela (Nelson et al., 2001). La prise durable de plus de 200 mcg de sélénium ne devrait être recommandée qu'en cas de carence avérée.

Des doses plus faibles ne présenteraient par contre aucun risque.

Pour les substances actives que nous venons de décrire, on dit qu'une utilisation locale à la porte d'entrée principale de l'infection, donc dans l'espace gorge-nez-pharynx, est très judicieuse. C'est pourquoi les pastilles ou les gouttes conviennent particulièrement bien.

À l'aide d'une combinaison de polyphénols de grenade fermentés, de baies de sureau, de vitamine D, de zinc et de sélénium, on prévient les maladies inflammatoires. Au cas où on tombe quand même malade, on peut compter sur une évolution plus douce de la maladie. De plus, on entreprend en général quelque chose de bon pour la

santé. Car les substances vitales soutiennent aussi la santé du système cardio-vasculaire.

Dans beaucoup de cas, la grippe porcine évolue de façon relativement bénigne. On peut empêcher son apparition ou la soulager grâce aux substances vitales et par l'hygiène de vie. Si une avalanche de cytokines est libérée (forte fièvre, grande fatigue, forte sensation de malaise, le cas échéant dyspnées, nausées) ou une pneumonie apparaissent, il faut consulter un médecin dans les plus brefs délais.



○ Annexe 5 : jus de grenade et fraudes (commentaires de l'éditeur)

● En 2012, les experts écrivent : 50% des jus de grenade sont non conformes !

L'AIJN (Association Européenne des Jus de Fruits – Rue de la Loi 221 boîte 5, B-1040 Bruxelles - T : 0032 (0) 2 235 06 20 - F : 0032 (0) 2 282 94 20 - E : aijn@aijn.org) est constitué d'un panel de scientifiques internationaux reconnus qui rédigent et complètent en permanence pour les laboratoires experts LE guide de référence et leur permettre de vérifier l'authenticité des jus de fruits, en se basant sur le « Code de bonnes pratiques » de l'AIJN. Ce « Code de bonnes pratiques » ou « référence de guidelines » constitue « la bible » des laboratoires travaillant dans la répression des fraudes. Il constitue un référentiel valide pour la détection de contrefaçons. Même si malheureusement il n'a pas encore force de loi.

Il existe en Allemagne un laboratoire de réputation internationale, le laboratoire Chelab du professeur Ara, peut-être le plus grand ou un des deux plus grands experts dans le domaine de l'analyse de l'authenticité des jus de grenade, qui compte plus de 25 années d'expérience dans ce domaine spécifique.

En France, le laboratoire Eurofins basé à Nantes, présente des compétences uniques pour l'analyse d'authenticité des jus, et notamment, des jus de grenade. Ils ont plus une bonne dizaine d'années d'expertise dans ce domaine. Parmi les différents jus de fruits sur le marché, le jus de grenade constitue le jus qui connaît le taux de fraudes le plus élevé : 50% des jus de grenade analysés par Eurofins sont non-conformes écrivent-ils, contre moins de 10% pour les autres jus de fruits.

Parmi les fraudes répertoriées dans le « Code de bonnes pratiques » de l'AIJN, plusieurs sont couramment rencontrées dans les jus de grenade : de nombreux fabricants ajoutent du sucre ou de l'eau pour obtenir des jus au bon goût ou/et surtout plus économiques à produire, mais moins bénéfiques pour la santé. D'autres ajoutent des sirops et ces jus présentent alors un profil d'oligosaccharide inhabituel. D'autres frelatages couramment rencontrés sont l'ajout de jus de raisin noir ou raisin blanc. Pire encore, ces analyses d'authenticité des jus de grenade mettent parfois en avant des concentrations en éthanol trop élevées, témoignant d'une mauvaise hygiène, du non respect des bonnes pratiques de fabrication et du non respect des critères absolus de qualité édictées par l'AIJN !

● La grenade ne contient pas d'acide tartrique ! Fin de la fraude !

Avant décembre 2012, une controverse subsistait encore concernant la présence ou non, d'acide tartrique dans les jus de grenade. Certaines associations nationales de contrôle du marché, certains laboratoires experts allemands, français et étasuniens et plusieurs experts scientifiques internationaux parmi lesquels nous retrouvons des spécialistes mondialement reconnus comme par exemple en Allemagne, le laboratoire Chelab du professeur Ara, ou encore aux États-Unis, le laboratoire Krueger dirigée par Dana Krueger. Plus près de nous, en France, nous trouvons Eric Jamin, responsable de l'unité Authenticité chez Eurofins, ou encore en Allemagne, Markus Jungen, porte-parole de la SGF. Tous certifient que la détection d'acide tartrique dans les 100% jus de de grenade constituaient une preuve de frelatage. Ces laboratoires sont unanimes, l'acide tartrique ne peut pas être correctement analysé dans un jus de grenade en utilisant les méthodes d'analyse conventionnelle (chromatographie ionique ou spectrométrie de masse).

A contrario, certaines publications, émanant exclusivement d'universités turques, affirmaient quant à elles comme authentique d'une grenade régionale turque, la détection d'acide tartrique en quantité évidente dans certains jus de grenades spécifiques, jus provenant tous de Turquie !!

Eurofins nous écrit être informé des travaux, émanant pour la plupart d'université Turques, et qui mentionnent la présence d'acide tartrique détecté par chromatographie HPLC. Ils pensent qu'il s'agit d'artefacts liés au fait que l'HPLC n'est pas suffisam-

ment résolutive dans ce cas. Nous employons, comme d'autres laboratoires, la chromatographie ionique, et confirme n'avoir jamais observé d'acide tartrique dans la grenade, y compris pour l'origine Turquie. La publication américaine utilisant la LC-MS (détection spécifique en spectrométrie de masse) confirme ce fait.

Heureusement, depuis décembre 2012, l'AIJN a mis fin à ces divergences d'avis et a complété son guide de références. Elle conclut, désormais sans le moindre doute, que la présence d'un taux d'acide tartrique supérieur à 10 mg/L dans les jus de grenade constitue une preuve de fraude ! Ceci constitua dès décembre 2012 une nouvelle référence que l'on pouvait lire dans le Code de bonnes pratiques de l'AIJN, comme le prouve la lettre ci-dessous du professeur Ara, scientifique de renommée mondiale, spécialiste incontesté de cette question :

Cher Monsieur Pietteur,

Joint à ce courrier nous vous envoyons l'actuelle référence du guideline 6.21 de l'AIJN CoP pour le jus de grenade (prise d'effet décembre 2012).

Exprimant ainsi notre très longue expérience, ainsi que celle de bien d'autres membres de la Communauté scientifique, nous établissons par ce document que la teneur d'acide tartrique que peut contenir un authentique 100 % jus de grenade ne peut consister au maximum que sous forme de résidus (inférieur à 10 mg par litre).

Si vous avez d'autres questions, n'hésitez pas à nous les communiquer.



Chemical Laboratories for
Foodstuff – Water – Environmental Analysis

chelab · Dr. V. Ara · Postfach 1577 · 30957 Hemmingen (Han.)

Marco Pietteur
Editions marco pietteur
39, avenue du centenaire
BE-4053 EMBOURG

Belgique/ Belgien

Director: Dr. rer. nat. V. ARA
Food Chemist
Officially appointed by Chamber of
Industry and Commerce, Hannover - Hildesheim
Official approval to analyse
second samples in own laboratory
(§ 64 LFGB)
Tel.-No.: +49 (0)511 41 44 43
Telefax: +49 (0)511 41 41 70
Carl-Zeiss-Straße 16
30956 Hemmingen (Hannover) Germany

Your Reference

Date

28.12.12

Betr.: Aktuelle Reference Guideline 6.21 des AIJN CoP Granatapfelsaft

Sehr geehrter Herr Pietteur,

anliegend übersenden wir Ihnen die aktuelle Reference Guideline 6.21 des AIJN CoP für Granatapfelsaft (Stand Dezember 2012).

Entsprechend unserer langjährigen Erfahrungen wird nun auch in diesem Dokument von weiteren Fachleuten klar festgelegt, dass sich in genuinem Granatapfelsaft der Gehalt an Weinsäure höchstens im Spurenbereich (kleiner 10 mg/l) bewegt.

Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte gern an uns.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. V. Ara

Anlage: Reference Guideline 6.21 des AIJN CoP für Granatapfelsaft (Stand Dezember 2012)

AKS Akkreditiertes Prof Laboratorium
Registrier-Nr. AKS-P-20307-EU
Staatliche Akkreditierungsstelle Hannover

- 1/1 -

Commerzbank Hemmingen, Kto.-Nr. 11 528 0000 (BLZ 250 400 66)
Postgiraamt Hannover, Kto.-Nr. 250 211-308 (BLZ 250 100 30)

Reference Guideline for Pomegranate Juice

General

This reference guideline seeks to define various acceptability parameters for pomegranate juice. The parameters are listed under 2 sections:

- Section A contains various parameters that characterise the absolute quality requirements. They are considered as being mandatory for all pomegranate juices marketed in the EU.
- Section B contains various criteria relevant to the evaluation of identity and authenticity. It also contains some less critical quality criteria. It is crucial for users of this guideline to understand that a **valid conclusion, regarding the authenticity of a particular sample, can only be reached providing the whole analytical picture has been subject to expert interpretation**. If some parameters do not fall within the values quoted in Section B this does not mean, *automatically*, that the sample is adulterated.

The values and comments in this guideline are based on pure, authentic juices, without permitted ingredients and / or additives, exhibiting the characteristic colour and flavour of the named fruit.

Pomegranate juice is obtained, by definition of the EC Directive from mature and sound fruit by mechanical processes and is treated by physical means.

It is understood that:

- pomegranate juice is made from *Punica granatum*.
- pomegranate juice can be cloudy or clear.
- for the fruit juice industry pomegranates are mainly processed into juice. Therefore the indicated values refer to litres.
- only the treatments and processes regulated by the Fruit Juice Directive (see annex 8.1) are permitted.
- for the reconstitution of concentrated fruit juices potable water should be used. For more information see Chapter 5.3.a under specific comments.
- the use of additives is regulated by horizontal EU legislation. The details are listed in annex 8.6.

Various types and origins of fruit of industrial significance were subject to comprehensive analysis to provide the values found in this guideline. To help in their interpretation please read carefully the associated Commentary Notes.

A. Absolute quality requirements

				<u>Commentary Notes</u>
1. Industrially agreed upon requirements				
<i>Direct Juice</i>				
Rel. density 20/20 for juice			1.0568	Although most single strength juices will show a relative density of 1.0511 (15 Brix) or higher, it has been acknowledged that single strength juices from defined origins and/or varieties can show lower figures, but the lowest acceptable value is 1.0568 (Brix 14).
Corresponding Brix		Min.	14	
<i>Juice From Concentrate</i>				
Rel. density 20/20 for juice			1.0611	
Corresponding Brix		Min.	15.0	
2. Hygiene requirements				
Volatile acids as acetic acid		max.	0.4	
Ethanol		max.	3.0	
D/L Lactic acid		max.	0.5	
3. Environmental requirements				
Arsenic and heavy metals				
Arsenic (As)	mg/kg	max.	0.1	
Lead (Pb)	mg/kg	max.	0.05	
Mercury (Hg)	mg/kg	max.	0.01	
Cadmium (Cd)	mg/kg	max.	0.05	
Tin (Sn)	mg/kg	max.	100	For canned products only
4. Compositional requirements				
Hydroxymethylfurfural (HMF)		max.	20	

B. Further criteria for evaluation of identity and authenticity

The B-criteria are not a set of standards. If the result of any analysis falls outside the given values, the conclusion should not automatically be drawn that the product is questionable. For a balanced interpretation it is necessary to consult the [General Comments](#) and the [Specific comments](#).

					Commentary Notes
Titrate acidity at pH 8.1	Mval/l	30	-	700	The acidity is highly dependent on variety, season and growing region. The values indicated correspond to 2.0 - 45 g/l calculated as anhydrous citric acid (ACA) pH 8.1. Products suitable for commercial use typically have values around 150 to 230 mval (10 to 15 g/l as ACA).
Citric acid	g/l	1.0	-	48	Citric acid is the main acid in pomegranate but as seen with the titrate acidity there is a large range. In some low acid varieties malic or oxalic acid can predominate.
D-Isocitric acid	mg/l	10	-	140	The isocitrate level is highly dependent on variety. The sweet varieties have values typically between 10 and 70 mg/l whereas in the sour forms higher levels are seen 60 to 140 mg/l.
L-malic acid	g/l	max.	-	1.5	There is no apparent relationship between the citric and L-malic acids contents. Some sweet varieties have higher levels
D-malic acid	mg/l		n.p.		D-malic acid is not present in the fruit. Small amounts detected can be due to the analytical methodology.
Tartaric acid	mg/l	-	-	-	Tartaric acid is only present at trace levels. Traces (<10 mg/l) may be detected by sophisticated methodology; using the standard methods this component should not be detectable.
Ash	g/l	2.5	-	6.0	Usually the ash content is between 3 and 5 g/l. The upper limit can be exceeded in some varieties.
Sodium (Na)	mg/l	max.		30	In the case of values over 30 mg/l the origin of the raw material or the technology should be investigated.
Potassium (K)	mg/l	1300	-	3000	The potassium content is generally between 1800 and 2500 mg/l.
Magnesium (Mg)	mg/l	20	-	110	The magnesium level is typically around 80 mg/l.
Calcium (Ca)	mg/l	5	-	120	The calcium level is typically around 50 to 100 mg/l. In clarified products lower levels can be seen due to precipitation of calcium oxalate.
Total phosphorus (P)	mg/l	50	-	170	The phosphorus content of the juice is typically around 100mg/l.
Nitrate (NO ₃)	mg/l	max		15	
Sulphate (SO ₄)	mg/l	max.	-	200	Sulphate levels are typically around 80 mg/l. In some rare cases the upper limit may be exceeded.
Formol number ml 0.1 M NaOH/100 ml		5	-	20	Due to the broad range the formol number is not very significant.
Glucose	g/l	40	-	80	Due to the wide Brix level the concentrations of glucose and fructose vary widely. There is generally more fructose than glucose in pomegranate juices.
Fructose	g/l	45	-	100	

Glucose : fructose		0.80	-	1.00	Lower and higher values can indicate microbial degradation, the addition of foreign fruit and/or exogenous sugar
Sucrose	g/l	Not detectable			Apart from freshly squeezed juice, there is no evidence of sucrose in commercial pomegranate juice. Small amounts detected can be due to analytical methodology. Values higher than 2 g/l should be examined critically.
Sugar-free extract	g/l	20	-	60	The sugar free extract varies widely due to the variation in the acidity of the juice. The lowest values are seen in the sweet varieties and the highest in the sour types.
Mannitol	g/l	2	-	7	Since mannitol is naturally present, levels in the range between 2 – 7 g/l cannot be taken as an indication of rotten fruit.
Sorbitol	mg/l	max.	-	250	Pomegranates do not naturally contain significant levels of sorbitol. Higher values can indicate the addition of juice from sorbitol containing fruits e.g. apple or cherry, or the processing of poor quality pomegranates.
Anthocyanin profile					The major anthocyanins in pomegranate juice are: delphinidin 3,5- diglucoside; cyanidin 3,5-diglucoside; cyanidin 3-O-glucoside and delphinidin 3-O-glucoside.
Copper (Cu)	mg/kg	max.		5.0	These parameters indicate values which usually are not exceeded but are no legal limits.
Zinc (Zn)	mg/kg	max.		5.0	
Iron (Fe)	mg/kg	max.		5.0	
Tin (Sn)	mg/kg	max.		1.0	

Amino acids	Mg/l	Mmol/l*		
Aspartic acid	53 - 240	0.4 – 1,8	The levels of the free amino acids in pomegranate juice are generally low and there is a wide variation in the levels. Pomegranate is unusual in having a relatively low level of asparagines but a moderate concentration of glutamine and so this ratio can be useful for detecting the addition of other fruits.	
Threonine	10 - 33	0.08 – 0.28		
Serine	63 - 153	0.6 – 1.5		
Asparagine	16 - 92	0.12 – 0.7		
Glutamic acid	76 - 147	0.52 – 1.0		
Glutamine	160 - 760	1.2 – 5.2		
Proline	>10 - 23	<0.1 – 0.2		
Glycine	3.5 - 14	0.05 – 0.18		
Alanine	32 - 118	0.36 – 1.3		
Valine	15 - 45	0.13 – 0.38		
Methionine	6 - 30	0.04 - 0.2		
Iso-leucine	1 - 4	0.01 – 0.03		
Leucine	2 - 8	0.02 – 0.06		
Tyrosine	3 - 18	0.02 – 0.1		
Phenylalanine	traces	traces		
gamma -Aminobutyric acid	25 - 464	0.25 – 4.5		
Ornithine	nd - traces	nd - traces		
Lysine	7 - 66	0.05 – 0.45		
Histidine	6 - 30	0.04 – 0.2		
Arginine	<15 - 120	<0.1 – 0.7		
Isotopic Values				
delta ¹⁸ O water	‰ SMOW	min.	0	The specific comment on isotopes under chapter 5.3.c. should be carefully read before interpreting isotopic values.
(D/H) Ethanol2H-NMR	ppm	100	up to 105	The use of an internal reference such as the O ¹⁸ of ethanol from fermentation is recommended.
delta ¹³ C sugar	‰ PDB	-28	up to -24	

6.21 Reference Guideline for Pomegranate - Revision December 2012

delta ¹³ C ethanol	% PDB	-29	up to	-25	
-------------------------------	-------	-----	-------	-----	--

* The concentrations expressed in mmol/l are obtained from the levels in mg/l by calculation.

Note:

Anthocyanin profile: The anthocyanin profile is a critical parameter for the characterization of pomegranate juices. The fruit yields consistent patterns from different varieties and geographical origins.

6.21 Reference Guideline for Pomegranate - Revision December 2012 Page 5

Aujourd'hui et depuis décembre 2012, l'AIJN fixe la valeur maximale d'acide tartrique décelable dans un jus de grenade. Ceci constitue un nouveau critère pour évaluer l'authenticité des jus de grenade.

Désormais, il est clair que des taux d'acide tartrique supérieurs à 10 mg/l doivent être considérés d'un œil critique et indique des frelatages avec des produits à base de raisin blanc.

La raison pour laquelle des études contradictoires observaient de plus hautes valeurs en acide tartrique s'explique notamment par l'utilisation de méthodes d'analyses inadéquates.

Auparavant, les producteurs turcs de jus de grenade profitaient de troubles et d'indécisions dans la communauté scientifique pour mettre sur le marché des produits litigieux. Dorénavant, les fraudeurs ne peuvent plus se réfugier dans des justifications non admises par les scientifiques pour expliquer leur haute valeur en acide tartrique. Nous pouvons affirmer que l'acide tartrique présent dans ces jus de grenade turques ne constitue pas un composant naturel de la grenade. Par contre, l'acide tartrique est un composant naturel du jus de raisin ! Ces jus, soi-disant 100% grenade, sont en fait un mélange de jus de grenade et de jus de raisin blanc !

● Et le consommateur dans tout cela ???

Eh bien le consommateur est très mal protégé et souvent grugé. En France par exemple, au courant des années 2009 jusqu'à probablement fin 2012, moment où nous avons arrêté nos vérifications des produits grenades sur le marché français, nous avons connaissance de jus de grenade de provenance turque vendus sur le marché français présentant cette caractéristique typique de présence d'acide tartrique. Les analyses démontraient jusqu'à 50% d'ajout de jus de raisin blanc dans un jus 100% grenade qui s'intitulait orgueilleusement 100% authentique jus de grenade, et qui était vendu pourtant près de 7 euros.

À ce prix-là, une bonne bouteille de vin ou un bon jus de raisin coûte moins cher !

Certaines associations professionnelles s'occupant de la qualité des jus, étaient bien informées de la situation mais, elles se sont tues... il fallait préserver l'emploi, ne pas faire de vague, et ne pas faire éclater le scandale !

De prières en imprécations et invitations à ne plus tricher aux producteurs et distributeurs qui offraient sur le marché un jus de grenade douteux, voilà ce qui fut à cette époque et pendant de longues années la politique de ces associations.

Néanmoins l'une d'elle, excédée par des années de vaines invitations aux distributeurs et producteurs de ces jus de grenade frelatés à rejoindre le droit chemin, finit par déposer une plainte, mais plainte que personne n'a aujourd'hui vu aboutir.

Si vous désirez informer la DGCCRF, c'est encore possible, mais que fait-elle ?? Engluée dans sa lourdeur administrative, incapable de pratiquer en interne des analyses de qualité, incapable de trouver en son sein des experts correctement informés, elle laissera pourrir le dossier sans réellement agir.

Voulez-vous porter plainte auprès d'un tribunal, celui-ci vous demandera si vous avez bien un intérêt légitime à déposer cette plainte... et généralement vous rencontrerez un juge qui, considérant que le frelatage du jus de grenade n'est pas un « crime », partagé entre demandeur et défendeur qui présenteront des études et des experts aux avis contradictoires, considérant également que le Code de bonnes pratiques de l'AIJN et l'avis de ses experts internationaux pourtant mondialement reconnus n'est pas légalement contraignant, renverra bien souvent les parties dos à dos, et tirera son épingle du jeu avec un jugement à l'emporte-pièce.

Le jour où le Code de bonnes pratiques de l'AIJN sera intégré dans la réglementation européenne et aura ainsi force de loi, on aura peut-être un outil pour condamner les fraudeurs. Encore une fois, qu'attend l'Europe??

En attendant, le consommateur n'est pas informé, et bien incapable de se défendre.

...



○ Témoignage 1: watchfull waiting

Un patient de 69 ans souffrant d'un cancer de la prostate (T2b, score de Gleason 4) raconte: « Dans le cadre d'un examen préventif, il a été constaté en 2001 que mon taux de PSA avait été multiplié par 3. Le 21 décembre 2001, j'ai appris que j'avais un cancer de la prostate. Peu après, j'ai été traité à l'hôpital par ultrasons focalisés de haute intensité. Jusqu'en mai 2002, deux autres interventions ont été nécessaires. Pendant cette période, le taux de PSA a varié entre 0,01 et 0,06.

De février à novembre 2006, le taux de PSA est passé de 0,06 à 0,25. Mon urologue a parlé de récidence PSA. Sur un forum, j'ai découvert l'Élixir de Grenade.

Depuis la mi-janvier 2007, j'en prends deux fois par jour une cuillère à soupe, mes taux actuels sont de 0,26 et sont restés stables de mars à juin. En outre, je suis étonné et heureux de constater que mon profil lipidique s'est amélioré. »

	28/11/06	12/04/07	26/06/07
Cholestérol total	219	231	203
Cholestérol HDL	37	40	35
Cholestérol LDL	137	156	120
Triglycérides	202	183	167

○ Témoignage 2 : blocage hormonal

Un patient de 77 ans, chez qui a été diagnostiqué un cancer de la prostate en novembre 2006 suite à une biopsie (3 prélèvements sur 12 positifs, score Gleason de 6) a commencé à prendre une cuillère à soupe d'Élixir par jour dès la 2e quinzaine de janvier 2007. À partir de janvier, il a aussi reçu des piqûres de Trenantone®.

Il raconte : « Atteint d'un cancer de la prostate, mon taux de PSA était début 2007 de 10,95. Bien que mon médecin traitant ne m'ait pas expressément recommandé l'Élixir de Grenade, j'ai décidé d'en prendre. Mon taux de PSA a été remesuré il y a peu. Il est de 0,21 ! Même mon médecin traitant en a perdu son latin. Je remercie le ciel d'avoir découvert l'Élixir.

Entre-temps, je continue de prendre régulièrement l'Élixir de Grenade et mon taux de PSA a continué de baisser et est actuellement de 0,007. »

○ Témoignage 3 : diminution du Taux de PSA

Après une radiothérapie, plusieurs interventions chirurgicales et un traitement hormonal de 12 mois (interrompu à causes d'effets secondaires), un patient de 62 ans a commencé à prendre tous les jours de l'Élixir de Grenade et ce, dès avril 2007. Son taux de PSA est descendu à moins de 0,01 et est resté stable jusqu'au dernier contrôle en automne 08. « Depuis ce moment le taux de PSA est tombé au-dessous de 0,01 et ni moi ni mon épouse n'avons eu de refroidissements ou gripes. Je ne peux que dire que c'est un produit miracle et espère que cela continuera. » Et il ajoute : « Chez cinq de mes amis atteints

eux aussi d'un cancer de la prostate et qui prennent de l'Élixir de Grenade de Dr. Jacob's®, il y a eu diminution et/ou stabilisation du taux de PSA. Après une opération du cancer de l'intestin et plusieurs cycles de chimiothérapie, l'appétit et la sensation de bien-être se sont même beaucoup améliorés chez l'un d'entre eux. »

Attention: il vaut mieux prendre l'Élixir après une évolution du taux de PSA. Une diminution ou un ralentissement du temps de doublement du taux de PSA est une preuve de l'efficacité du traitement. S'il n'y a pas d'amélioration, on peut opter pour les polyphénols de grenade fermentés à 100% disponibles en gélules accompagnés d'un renfort de probiotiques.

Si les effets tardent à se manifester, cela vaut malgré tout la peine de continuer. On peut s'attendre à un effet positif dans plus de 80% des cas.

○ Témoignage 4 : synergie avec la thérapie

Le patient (né en 1938) souffre depuis 1996 d'un cancer de la prostate avec métastases, d'abord dans le petit bassin puis dans la moelle osseuse. Il a suivi le traitement suivant :

- 1 chimio 08/2005-11/05 : 25 mg/m² de surface corporelle de doxetacel plus Bevacizumab® (5 mg/kg/KG) diminution modérée du taux de PSA de 349 à 235 mcg/l,
- 2 chimio 07/2006-02/2007 : 25 mg/m² de surface corporelle de doxetacel et Bevacizumab® (5 mg/kg/KG plus 20 ml d'Élixir de Grenade (environ 500 mg de polyphénols). Diminution du taux de PSA de 1185 à 140 mcg/l. Ensuite, entretien avec Estramustin®/Etoposid®/Cyclophosphamid® et Élixir de Grenade.

Le patient a très bien supporté les chimios en combinaison avec l'Élixir de Grenade.

Arrêt de la chimio d'entretien le 05/08. Arrêt de la prise d'Élixir à partir de juillet 2008.

Ensuite remontée nette du taux de PSA de 262 mcg/l (juillet 08) à 2208 mcg/l (janvier 2009).

Nouveau cycle de chimio (doxecatel plus Bevacizumab®) et nouvelle prise d'Élixir (10 ml) et de jus de grenade fermenté lyophilisé (4 x 500 mg) à partir du 02/09. Depuis le 02/09, prise de poudre de citrates avec le DUO VITAL (Ré-Énergetik + Formule Alcalinisante utilisés pour la stabilisation de la densité osseuse et l'élimination de l'acide lactique tumoral), colostrum et enzymes. Nette amélioration du sentiment de bien-être subjectif.

Attention : la synergie possible des polyphénols de grenade et des radio- et chimiothérapies constitue certainement un domaine d'investigation au potentiel important pour la recherche scientifique. Les polyphénols de grenade pourraient, d'une part, atténuer les effets secondaires sur les cellules saines, et d'autre part combattre la résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses activées par le NF-kappaB en les rendant plus sensibles à la radio- et à la chimiothérapie. Cependant, la combinaison chimio/ polyphénols ne devrait avoir lieu qu'en accord avec le médecin traitant bien informé de l'effet antioxydant du concentré fermenté de grenade, Élixir ou GranaProsan.

○ Témoignage 5 : jus de grenade fermenté et cancer de la prostate, baisse du PSA

Depuis 2005, je vis (51 ans) avec un cancer de la prostate opéré (score Gleason 9 avec infiltration des lobes de

part et d'autre). J'ai essayé le jus de grenade en 2008. Il n'a eu aucun effet sur mon taux de PSA. Depuis 6 mois, je fais du jogging tous les 2 jours et je prends ensuite des douches froides. Cela a ralenti le temps de doublement du PSA de 20%. Depuis 4 mois, je prends du jus de grenade fermenté et lyophilisé en gélules (augmenté de sélénium et de quelques vitamines: le Granacor). Cette combinaison a donné de bons résultats :

- le premier mois, le temps de doublement du PSA est passé de 120 à 600 jours,
- le deuxième mois, j'ai fait un refroidissement, le temps de doublement du PSA est alors tombé de 120 à 70 jours,
- le troisième mois, j'étais guéri, le temps de doublement du PSA est remonté à 300 jours,
- le quatrième mois, ce temps est monté à 6200 jours (avec une augmentation minimale du taux de PSA de 4,89 à 4,91 ng/ml).

Ma tension est restée relativement basse depuis que je pratique le jogging.

○ Témoignage 6 : renforcement de l'immunité, VIH

Depuis novembre 1981, je suis VIH-positif et malade depuis 1998. Grâce au bon suivi du traitement, ma santé est encore relativement bonne. Le fait que je sois infirmier diplômé avec une spécialisation en diététique me donne peut-être quelques avantages.

Cependant, depuis 5 ans, mes lymphocytes CD4 oscillent de 80 à 270 par mml de sang et mes CD8 sont passées à 1800 par mml de sang (les taux normaux s'élèvent à 600-1000 par mml pour les CD4 et 150-400

par mml de sang pour les CD8). Par ailleurs, la charge virale était indétectable.

Il y a 7 semaines, j'ai commencé une cure d'Élixir de Grenade. J'en ai pris une cuillère à soupe 2 fois par jour, et bu deux à trois fois par jour un verre de jus de grenade, dilué 1 :3. En outre, je fais une thérapie HAART (thérapie anti- rétrovirale très active). J'ai reçu hier mes résultats d'analyse les plus récents : CD4 = 420/mml de sang, CD8 = 1320/ mml de sang. Dorénavant, les analyses auront lieu toutes les 6 semaines.

On constate une amélioration significative de mes valeurs sanguines et une amélioration correspondante de mon état général. Ce sentiment est sûrement aussi très subjectif. Cependant, des améliorations semblables se sont aussi manifestées chez un ami dans la même période. Je me ferai un plaisir de vous tenir au courant de l'évolution.

○ Témoignage 7 : effet anti-inflammatoire (rhumatismes)

Ma mère, 52 ans, souffre de rhumatismes depuis presque 4 ans. Quand la maladie s'est déclarée, il y a quelques années, j'ai cherché sur internet des produits et des compléments alimentaires qui lui conviendraient. À cette occasion, j'ai découvert que l'Élixir de Grenade de Dr. Jacob's® devait avoir en principe le même effet anti-inflammatoire que sa préparation MTX contre la polyarthrite rhumatoïde. Depuis que ma mère prend cet élixir, elle n'a plus eu de crise de rhumatisme. La maladie semble en sommeil et elle a pu diminuer sa prise de MTX prescrite par la médecine officielle à une dose minimum.

○ Quelques témoignages de consommateurs

Joël, remerciements

Bonjour,

C'était en octobre 2009, le quatre, au salon ZEN à Paris. Je venais d'apprendre un cancer de la prostate, et je déambulais un peu soucieux dans les allées du salon. Vous m'avez sollicité pour écouter la conférence du docteur Philippe David que j'ai écouté ; après je me suis rendu à votre stand où j'ai acheté du GranaProsan. J'ai pu discuter avec vous-même, le docteur David, ainsi que le Dr Jacob ; j'ai aussi acheté le livre : NOURIR SA VIE que ces deux «sauveurs» ont bien voulu me dédicacer. J'ai utilisé pendant plusieurs mois, précédent une radiothérapie, le GranaProsan (8/jour).

Déjà avant le début de la radiothérapie, le taux de PSA avait diminué de 40% ; à la fin du traitement et contrairement à l'estimation de l'oncologue qui me suivait, le taux de PSA a été divisé par dix !

Aujourd'hui, le verdict du corps médical est, rémission complète, ce qui a rendu fou de joie mon médecin traitant.

En ce jour anniversaire de notre rencontre, je tenais à vous remercier chaleureusement, ainsi que les docteur Jacob et David.

Elixir de grenade fermentée

Très bon produit pour la santé, un antioxydant puissant un peu cher à l'achat mais tellement concentré qu'une seule cuillère à soupe suffit chaque jour. (Michel S.)

4 étoiles

Excellent antioxydant

Prévention cancer de la prostate (Max J.)

Fabuleux ce jus de grenade fermenté

Pour prévenir les maladies cardiovasculaires et le cancer, c'est ce qu'il y a de mieux. Je prend 20 ml par jour et fais donc presque un mois avec une bouteille.

A 80 ans, je vie sans le moindre médicament en pleine forme. Prenez aussi du thé vert matcha avec du citron, du curcuma associé au poivre noir, et suivez bien les conseils du dr c... (Jacques)

5 étoiles

Atteinte d'un cancer, l'élixir me permet de supporter les médicaments de Atteinte d'un cancer, j'en suis à ma treizième séance de chimio et j'avoue que cet élixir m'aide à supporter au mieux les traitements tellement agressifs. Je ne peux pas m'en passer. Atti (Monique H.)

...



RECETTES ET IDÉES POUR AGRÉMENTER VOS METS AVEC L'ÉLIXIR DE GRENADE

○ Recettes diverses

En Asie, les graines juteuses de la grenade sont utilisées pour décorer les salades et les plats cuisinés. On les rencontre également dans certains curry indiens auxquels elles confèrent cette saveur aigre-douce si typique. Les asiatiques l'utilisent, en outre, pour la confection de nombreux desserts.

- *Entremet au lait de soja*

Ingrédients

- 500 g de lait de soja non OGM, riz, coco,
- 250 g de fraises,
- 2 cuillerées d'Élixir de Grenade,
- noix de coco râpée.

Fouetter le fromage blanc avec l'Élixir de Grenade et sucrer à volonté. Incorporer délicatement les fraises coupées en rondelles. Saupoudrer la préparation de noix de coco et décorer de quelques fraises entières.

- *Cocktail de fruits*

Ingrédients

- 1 œuf,
- 2 cl de jus de citron,
- 6 cl de jus d'orange,
- 6 cl de jus d'ananas,
- 2 cuillerées d'Élixir de Grenade.

Presser les oranges et les citrons frais. Ajouter le jus d'ananas, l'œuf et 4 glaçons. Mixer le tout. Verser le mélange dans un verre et ajouter l'Élixir de Grenade. Vous découvrez alors le goût rafraîchissant et revitalisant d'un cocktail qui vous donne la pêche!

- *Sauce pour crudités à l'Élixir de Grenade*

Ingrédients

- 1 cuillerée d'Élixir de Grenade,
- 4 cuillerées d'huile d'olive,
- 1 cuillerée de vinaigre de vin blanc,
- 1 cuillerée de porto,
- poivre, sel.

Préparer une marinade avec de l'huile d'olive, du vinaigre de vin blanc, du porto et de l'Élixir de Grenade. Épicer au poivre fraîchement moulu et saler. Verser la marinade sur la salade et mélanger délicatement. Accompagne très bien la mâche, la roquette ou la laitue.

- *Milk-shake à la grenade*

Ingrédients

- 1 verre de jus de grenade,
- 1 bol de lait de lait de soja à la vanille ou coco, riz, quinoa,

- 2 glaçons,
- 1 grande banane épluchée et coupée en morceaux,
- 2 petites cuillerées d'**Élixir de Grenade**.

Mixer le tout. Servir dans des hauts verres élancés. Délicieux !

● *Apéritif Pom Secco ou Prosecco*

- Servir du Prosecco (I) ou Pom Secco (D) frais avec une « larme » d'Élixir de Grenade ou préférez une proportion de mélange de 30 % de jus de grenade avec 70 % de Prosecco/PomSecco. Un apéritif fruité et pétillant inoubliable!

● *Spaghetti pesto granati*

Ingrédients

- 250 g de spaghetti,
- 6 cuillerées d'huile d'olive,
- 2 cuillerées de sauce au pistou alla genovese,
- 150 g d'olives noires dénoyautées,
- de 1 à 2 chilis selon le goût souhaité,
- 1 cuillerée d'**Élixir de Grenade**.

Faire bouillir les spaghetti dans l'eau salée avec un peu d'huile d'olive. Pour la sauce, réduire les olives en purée. Y ajouter l'huile d'olive, le pistou et les chilis. Bien mélanger la préparation et réchauffer à petit feu. Au moment de servir, ajouter l'Élixir de Grenade.

● *Un cocktail à l'honneur en hiver*

Ingrédients

- 3 grenades,
- 3 oranges,

- vanille et cannelle,
- **Élixir de Grenade**,
- liqueur (Amaretto, Sherry ou Cointreau).

Inciser légèrement l'écorce épaisse de la grenade et rompre le fruit en deux. Récupérer les graines, les mettre dans une écuelle, saupoudrer de cannelle et de sucre vanillé. Rajouter du jus d'orange pressé, une bonne rasade d'Élixir de Grenade et un peu de liqueur.

○ 20 recettes spécialement étudiées par le docteur Rose Razafimbelo

• *Petit déjeuner*

Ingrédients

- 1 sojade nature (= soja fermenté au bifidus),
- 1 cuillère à café d'**Élixir de Grenade**,
- 1 cuillère à soupe de purée d'amande sans sucre (ou de noisette ou de cajou),
- 1 cuillère à café de poudre de cannelle,
- 1/2 banane mûre.

Dans un bol, verser la sojade, mélanger avec la poudre de cannelle, la purée d'oléagineux, le fruit découpé en tout petits dés ou écrasé. Ajouter l'Élixir de Grenade au mélange et servir immédiatement.

4 variantes qui permettent d'avoir des goûts différents: les bananes peuvent être remplacées par des poires bien mûres (en hiver), des fraises (en été), des myrtilles, framboises, cassis en surgelé (toute l'année), des mangues, de l'ananas. (L'hiver et le printemps chez nous.)

- *Sauce marinade pour poissons (ou mollusques)*

Ingrédients – Par personne

- 2 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 1 cuillère à soupe d'Élixir de Grenade,
- 1 cuillère à soupe de tamari,
- 1 cuillère à soupe de citron pressé,
- 1 cuillère à soupe de poudre de gingembre.

Bien mélanger avant d'arroser les filets de saumon, de sardine, de maquereau escalopés finement ou les coquilles Saint-Jacques.

- *Sauce pour légumes (ou pâtes ou riz)*

Ingrédients – Par part

- 2 cuillères à soupe d'huile de colza biologique,
- 1 cuillère à soupe de sauce tomate,
- 1 cuillère à soupe d'Élixir de Grenade,
- 1 cuillère à soupe de tamari,
- 1 cuillère à soupe de soja cuisine.

Bien mélanger et verser cette sauce une fois les céréales cuites et prêtes à servir.

- *Vinaigrette aromatisée à l'Élixir de grenade*

Ingrédients – Pour 4 personnes

- 8 cuillères à soupe d'huile de colza biologique,
- 2 cuillères à soupe de vinaigre,
- 2 cuillères à soupe de tamari,
- 2 cuillères à soupe d'Élixir de Grenade,
- 1 cuillère à soupe de poudre de curcuma,

- 1 cuillère à soupe d'ail écrasé.

Bien mélanger et arroser les salades vertes en particulier, cresson, mesclun, laitues ou les crudités diverses (chou rouge, chou rave râpé, betterave crue râpée ...).

- *Sauce de marinade pour les viandes*

Ingrédients – Pour 4 parts de viande

- 8 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 4 cuillères à soupe de tamari,
- 4 cuillères à soupe d'Élixir de Grenade,
- 4 cuillères à soupe de vin rouge ou blanc,
- 2 cuillères à soupe de gingembre et de cumin en poudre.

- *Crème de fruits*

Pour 4 personnes

- Mixer la pulpe des deux mangues mûres et celle d'un quart d'ananas (débarrassé du cœur ligneux et toutes traces d'écorce) de manière à obtenir une sorte de crème.
- Verser 2 cuillères à soupe d'Élixir de Grenade, de manière artistique, sur ce coulis jaune.

- *Apéritif tannique*

- Un verre de vin rouge, 1 cuillère à café d'Élixir de Grenade, deux cerises, laisser mariner environ une heure au frais à couvert avant de servir.

- *Milk-shake*

Ingrédients

- 1 verre de jus de grenade,
- 1 bol de verre de « lait » d'amande ou « lait » de riz,

- 2 glaçons,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**,
- 1 banane pas trop mûre (ou un fruit de saison ou un fruit surgelé).

Mixer le tout.

● *Émincé de coquilles Saint-Jacques*

Ingrédients pour 4 personnes

- 8 noix de Saint-Jacques,
- 4 cuillères à soupe d'huile de colza biologique,
- 4 à 6 cuillères à café de tamari, selon le goût,
- 2 cuillères à café de mélange « poudre de curcuma-gingembre »,
- 4 cuillères à soupe de feuilles de Ngo Gai* très finement ciselées ou feuilles de coriandre ou de basilic ou d'estragon (Ngo Gai - *eryngium foetidum* L. est aussi appelé coriandre de Chine en France),
- 2 cuillères à soupe de vinaigre ou citron pressé,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Escaloper finement les noix de Saint-Jacques bien parées. Étaler sur une assiette plate. Arroser avec le citron ou le vinaigre, le tamari, l'huile de colza, la poudre de curcuma-gingembre, les feuilles d'aromates, l'Élixir de Grenade.

Laisser mariner au moins une heure au frais. Il est tout à fait possible de le préparer plusieurs heures à l'avance en couvrant l'assiette et en l'entreposant au réfrigérateur.

Ce plat sera servi avec de la courge sucrine (*curcubita Moschata duch*) ou de Nice (ce sont des courges dispo-

nibles l'hiver et qui se conservent bien ; elles ont une belle peau verte comestible et une chair très colorée riche en antioxydants) et de la patate douce, préalablement cuites à la vapeur. Elles seront arrosées de soja cuisine avant de déguster, d'un peu de tamari pour saler et agrémentées de très fines rondelles d'oignon rouge marinées à l'huile d'olive.

● *Saumon accouplé au maquereau*

Ingrédients pour 6 personnes

- 1 petit maquereau,
- 450 g de saumon en pavé ou filet,
- 3 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 3 cuillères à soupe d'huile de colza biologique,
- 3 cuillères à soupe d'oignons rouges coupés en rondelles très fines,
- 6 cuillères à café de tamari,
- 2 cuillères à soupe de vinaigre,
- 6 cuillères à café de gingembre râpé finement,
- 1 feuille de nori,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Lever le maquereau en filets (si vous ne savez pas le faire, demandez le à votre poissonnier favori avec le sourire). Découper les filets en six tronçons. Les aplatir et les couvrir de tamari, d'huile de colza, du gingembre et de l'Élixir de Grenade. Couvrir et laisser mariner au frais au moins 1 heure (il est possible de réaliser ces opérations la veille). Les oignons seront également marinés le même temps dans le vinaigre et l'huile d'olive.

Escaloper finement les filets de saumon; les dresser directement au fur et à mesure sur des assiettes plates. Y aplatir des bandes fines de nori de manière artistique. Ajouter les maquereaux, posés dans l'assiette à côté du saumon, la peau sur le dessus, avec son jus de marinade et les oignons marinés.

Ce couple de poissons sera servi avec du butternut et de l'igname découpés en morceaux et cuits à la vapeur. La cuisson se surveille comme pour celle des pommes de terre, en piquant avec un couteau pointu. Ces légumes seront présentés chauds avec les poissons et accommodés avec une sauce servie à part.

Confection de la sauce: mélanger intimement - 20cl de lait de coco - 3 cuillères à soupe d'huile de colza - 6 cuillères à café de pluches de coriandre frais découpées - 6 cuillères à café de tamari - 2 cuillères à café de poudre de curcuma.

Pour la décoration et pour permettre de manger encore plus de légumes, le plat sera dressé avec 2 cuillères à café de perles de tomate par personne (3 petites tomates bien mûres): la pulpe des tomates, sans les graines, est découpée en petits dés; saler légèrement avec du tamari, ajouter 1 cuillère à soupe d'huile d'olive et bien mélanger.

Les petits plus :

- 1 gingembre frais, à volonté, présenté à part, soit émincé en fines tranches, soit râpé. Pour le conserver, une fois préparé ainsi, il suffit de l'arroser d'huile d'olive dans un récipient couvert au frais,
- 2 un bol de graines de grenade nature à répartir largement sur les légumes et les poissons.

- *Salade de fruits digeste*

Ingrédients pour 6 personnes

- 2 grosses mangues mûres,
- 1/2 ananas moyen,
- 3 grosses bananes mûres,
- le jus pressé de 4 oranges,
- 2 cuillères à café de poudre de cannelle,
- 24 noisettes nature décortiquées,
- 3 cuillères à soupe d'huile d'olive très fruitée (exemple huile de Noyons),
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Découper la pulpe des mangues en petits morceaux ainsi que celle de l'ananas débarrassée de tout fragment d'écorce et du centre ligneux. Mettre l'ensemble dans un saladier.

Mixer, à l'aide d'un robot ménager, les bananes coupées en tronçons, la poudre de cannelle, l'huile, les noisettes, l'Élixir de Grenade avec le jus d'orange jusqu'à obtention d'une sorte de crème.

Mettre les fruits au frais ainsi que la crème de bananes pendant une heure environ. Les récipients sont recouverts pour éviter l'oxydation.

Servir séparément la salade de fruits et la crème pour que chacun puisse se servir selon son goût.

- *Avocat sur lit d'algues*

Ingrédients pour 4 personnes

- 2 avocats mûrs,

- 100 g de tartare d'algues (disponible tout prêt en magasin de diététique ou biologique),
- 2 cuillères à soupe de gingembre frais finement haché,
- le jus d'un citron vert pressé,
- 4 cuillères à soupe d'huile de colza,
- 4 cuillères à café de tamari,
- 2 cuillères à soupe de ciboulette finement ciselé,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Ouvrir les avocats en deux, couper la chair en tranches fines, arroser avec le mélange du jus du citron vert, de l'huile de colza, du tamari, de l'Élixir de Grenade.

Répartir le tartare d'algues sur les tranches d'avocat.

Parsemer l'ensemble de ciboulette.

• *Crème panachée de tomate rhubarbe*

Ingrédients pour 4 personnes

- 4 grosses tomates mûres,
- 2 branches de rhubarbe,
- 4 pommes de terre,
- 1 cuillère à soupe de purée d'ail,
- 1 cuillère à soupe de gingembre finement haché,
- 4 cuillères à soupe d'huile de colza,
- 1 cuillère à soupe d'estragon ciselé fin,
- 2 cuillères à soupe de feuilles fraîches de coriandre hachées finement,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**,
- 4 cuillères à soupe de tamari,
- sel.

Préparation

Mixer les tomates pelées et épépinées avec l'ail, le coriandre, l'huile, le tamari, l'Élixir de Grenade de manière à obtenir la consistance d'une crème.

Cuire la rhubarbe effilée, coupée en petits tronçons, avec les pommes de terre épluchées, coupées en petits dés, avec le gingembre frais jusqu'à la cuisson des pommes de terre.

Mixer pour obtenir une purée un peu liquide, saler très légèrement et incorporer l'estragon.

Servir cette purée tiède, arrosée avec le coulis de tomate.

Décorer avec quelques feuilles fraîches de coriandre non ciselées.

• *Millefeuille d'avocat*

Ingrédients pour 4 personnes

- le jus pressé de 2 oranges biologiques,
- 4 petits avocats fermes mais mûrs,
- 2 petites betteraves cuites,
- quelques feuilles de rougette (variété de laitue),
- quelques feuilles de coriandre.

Pour la mayonnaise

- 2 œufs entiers,
- 1 c. à café de moutarde,
- 1/4 litre d'huile d'olive,
- 2 cuillères à café de jus de citron,
- 1 pincée de sel,
- 1 cuillère à soupe de poudre de gingembre,
- 1 cuillère à soupe de coriandre finement haché,

- 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade.

Préparation

Peler les betteraves, les couper en rondelles très fines, saler légèrement.

Couper la pulpe des avocats en tranches très minces, arroser tout de suite avec le jus d'orange salé.

Préparer une mayonnaise avec les œufs entiers et y incorporer le coriandre, le gingembre et l'Élixir de Grenade.

Dans chaque assiette, disposer deux feuilles lavées et égouttées de rougette. Par dessus, superposer les lamelles de betterave et d'avocats de manière alternée.

Entre chaque couche, étaler un peu de mayonnaise de manière à former une sorte de mille-feuilles.

Terminer par une couche d'avocats. Décorer avec quelques feuilles de coriandre non ciselées.

• *Mousse de potimarron au chou rouge*

Ingrédients pour 4 personnes

- 4 tranches de potimarron biologique,
- 1 pomme de terre biologique,
- 2 cuillères à soupe de poudre de gingembre,
- 3 blancs d'œufs,
- 1 cuillère à soupe d'estragon finement ciselé,
- 1 petit chou rouge très frais,
- vinaigrette à l'huile de Colza,
- 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade,
- sel.

Préparation

Cuire ensemble le potimarron et la pomme de terre non épluchés.

Après cuisson, mixer de manière à obtenir une purée, saler et incorporer la poudre de gingembre, l'estragon et l'Élixir de Grenade.

Monter les blancs d'œufs en neige et les mélanger délicatement avec la purée de potimarron pour former une mousse.

Cela forme une sorte de mousse.

Quelques heures avant de servir, mariner le chou découpé en fines lanières dans la vinaigrette, dans un récipient couvert, en le retournant plusieurs fois.

Pour servir, placer la mousse de potimarron au centre de l'assiette et le chou mariné autour comme la corolle d'une fleur.

• *Patates douces à la sauce « betterave rouge »*

Ingrédients pour 4 personnes

- 2 petites patates douces,
- 4 pommes de terre,
- 1 grosse betterave rouge,
- 8 cuillères à soupe de coco,
- 4 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 2 cuillères à soupe de gingembre frais finement haché,
- 2 cuillères à soupe de persil finement ciselé,
- 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade,
- sel.

Préparation

Faire cuire les patates douces pelées et les pommes de terre à la vapeur.

Quand elles sont cuites (cuisson à vérifier avec une pointe de couteau), les mixer ensemble avec le coco et 2 cuillères à soupe d'huile d'olive. Incorporer alors le gingembre et saler selon le goût.

Réserver au chaud.

Mixer la betterave avec le persil, 2 cuillères à soupe d'huile d'olive et l'Élixir de Grenade de manière à former une « mayonnaise » rouge.

Servir la purée douce tiède, arrosée avec le coulis de betterave. Décorer avec les graines de grenade.

• *Petits salades variées d'été*

Ingrédients pour 4 personnes

- 4 tomates mûres,
- 2 poignées de pourpier,
- 6 cuillères à soupe de ciboulette finement ciselée,
- 1 concombre biologique jeune et très frais,
- vinaigrette à l'huile de colza aromatisée avec 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade.

Préparation

Peler et épépiner les tomates (on les pèle en les trempant quelques secondes dans l'eau bouillante puis en les plongeant rapidement dans de l'eau très fraîche). Couper la chair en petits dés. Rincer le pourpier et l'égoutter soigneusement. Râper le concombre grossièrement. Mélanger délicatement les tomates, le pourpier, la cibou-

lette, le concombre et assaisonner largement. Servir rapidement.

• *Petites salades d'hiver*

Ingrédients pour 4 personnes

- la moitié d'un petit chou rouge très frais et bien tendre,
- 2 poignées de mâche,
- 2 cuillères à soupe de gingembre frais finement haché,
- vinaigrette à l'huile de colza aromatisée avec 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**,
- 8 cerneaux de noix.

Préparation

Retirer les feuilles extérieures et les grosses côtes du chou coupé en quartiers. Couper en lanières fines. Arroser largement de vinaigrette, ajouter le gingembre bien mélanger. Laisser mariner au frais dans un récipient couvert pendant une heure environ, en retournant plusieurs fois.

Par ailleurs, laver la mâche, feuille par feuille et l'égoutter soigneusement. Mélanger la mâche égouttée, le chou rouge macéré avec son jus de marinade. Rectifier l'assaisonnement et incorporer les noix. Servir immédiatement.

• *Petites salades variées du printemps*

Ingrédients pour 4 personnes

- une poignée de roquette,
- une poignée de pissenlit,
- 8 branches de coriandre,
- 2 petites betteraves cuites,
- une vinaigrette bien relevée avec de la poudre de gingembre à l'huile de colza et aromatisée avec 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Laver soigneusement les salades et la coriandre; éliminer les grosses queues de la coriandre, bien éponger, mélanger le tout.

Couper la betterave en petits dés et l'incorporer aux salades. Arroser copieusement de vinaigrette et servir immédiatement.

• *Quinoa à la fondue de poireaux*

Ingrédients pour 4 personnes

- 700 g de poireaux,
- 120 g de quinoa,
- eau bien minéralisée,
- 4 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 4 cuillères à soupe de gingembre finement haché,
- 2 cuillères à soupe de feuilles de basilic frais finement ciselées,
- 1 cuillère à café de curcuma en poudre,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Éplucher, laver et émincer les poireaux en gardant un peu de vert. Les faire étuver doucement, à couvert, avec le gingembre, dans l'huile d'olive pendant dix minutes environ.

Saler selon le goût.

Rincer à l'eau courante le quinoa et le mettre dans une casserole avec 2 fois son volume d'eau minérale froide salée. Ajouter le curcuma et cuire à l'étouffée (c'est-à-dire à chaleur douce, à couvert).

Laisser reposer encore 10 minutes après cuisson, toujours à couvert.

Mélanger les poireaux tièdes avec le jus de cuisson et le quinoa tiède, parsemer de basilic et servir immédiatement.

- *Quinoa vert et rouge*

Ingrédients pour 4 personnes

- 4 petits bols de quinoa,
- eau bien minéralisée,
- 2 poivrons verts,
- vinaigrette parfumée à la poudre de gingembre, à l'huile de colza, aromatisée avec:
- 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade,
- 2 cuillères à soupe d'estragon finement ciselé.

Préparation

Rincer le quinoa.

Le mettre dans une casserole avec 2 fois son volume d'eau minérale froide.

Porter à ébullition, couvrir et laisser cuire à feu doux 10 à 15 minutes.

Saler en fin de cuisson (sera servi tiède).

Pendant ce temps, peler les poivrons au couteau économe et détailler leur chair en lanières fines. Assaisonner, incorporer le quinoa cuit tiède, saupoudrer d'estragon et servir immédiatement.

- *Rouleaux d'hiver exotiques*

Ingrédients par personne

- 2 feuilles de riz biologiques,
- eau bien minéralisée,
- 1/2 mangue,
- 1 cuillère à café d'oignons très finement hachés,
- vinaigrette à l'huile de colza aromatisée avec 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade,
- 1 cuillère à soupe de persil finement ciselé,
- 8 amandes mondées.

Préparation

Tailler la pulpe de mangue en julienne très fine. La laisser macérer au frais dans la vinaigrette avec les oignons et le persil, dans un récipient couvert pendant une heure environ.

Bien mélanger et incorporer les amandes mondées.

Réhydrater les feuilles de riz avec l'eau minérale très chaude, comme cela est indiqué sur l'emballage.

Quand elles sont souples, les remplir avec la salade de mangue de manière à former un rouleau fermé.

- *Salade d'avocat-pamplemousse*

Ingrédients pour 4 personnes

- 1 avocat,
- 2 pamplemousses roses,
- 1 petite laitue,
- 16 noix de cajou,
- 4 cuillères à soupe de feuilles de basilic frais finement ciselées,

- vinaigrette à l'huile de colza relevée avec de la poudre de gingembre et aromatisée avec 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade.

Préparation

Parer et laver la laitue.

Peler à vif les pamplemousses et prélever la pulpe des quartiers.

Bien mélanger ces deux ingrédients, assaisonner, y déposer les noix de cajou et la chair de l'avocat coupée en tranches fines, parsemer de basilic et servir immédiatement.

● *Salade d'azukis à l'épeautre*

Ingrédients pour 4 personnes

- 1 tasse d'azukis (petits haricots rouges),
- eau bien minéralisée,
- 1 petit tronçon de kombu (algue),
- 2 cuillères à soupe de gingembre frais finement ciselé,
- 200 g de pâtes à l'épeautre,
- vinaigrette à l'huile d'olive aromatisée avec 2 cuillères à soupe de basilic frais finement haché et 2 cuillères à café d'Élixir de Grenade.

Préparation

Tremper les haricots une nuit dans de l'eau minérale salée. Les rincer et les cuire à feu doux pendant une heure environ dans l'eau minérale non salée avec un petit tronçon de kombu et le gingembre. Goûter régulièrement pour ajuster la cuisson.

Les égoutter complètement.

Cuire les pâtes al dente et les égoutter soigneusement. Mélanger les pâtes et les haricots et assaisonner largement avec la vinaigrette. Servir tiède en décorant avec les feuilles de basilic.

- *Ceviche au saumon*

Ingrédients pour 4 personnes

- 1 cuillère à soupe de gingembre finement haché,
- 4 cuillères à soupe d'oignons verts finement ciselés,
- 4 cuillères à soupe d'huile d'olive,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**,
- 4 à 6 cuillères à café de tamari,
- 200 g de filets de saumon (ayant été congelés au moins 3 jours pour détruire les parasites éventuels),
- Quelques feuilles de basilic.

Préparation

Découper les filets de saumon en petits dés et les mélanger intimement avec les oignons, le gingembre, l'huile d'olive, le basilic, l'Élixir de Grenade, le tamari.

Laisser au frais pendant 2 heures à couvert dans un plat en verre. Remuer de nouveau avant de servir.

Décorer avec les petites feuilles de basilic entières.

- *Ananas parfumé et piquant*

Ingrédients pour 4 personnes

- 1 tranche épaisse d'ananas frais bien sucré,
- 4 fruits de la passion,
- 2 cuillères à café d'**Élixir de Grenade**,
- 1 cuillère à café de gingembre très finement haché,

- quelques petites feuilles de menthe fraîche,
- 4 boules de sorbet de qualité : parfum au choix.

Préparation

Faire macérer le gingembre avec la pulpe des fruits de la passion et l'Élixir de Grenade, au frais, dans un récipient couvert pendant une heure.

Débarrasser l'ananas du cœur et de tout fragment d'écorce ; le débiter en petits cubes.

Répartir dans 4 coupes la pulpe d'ananas et les boules de sorbet. Arroser avec les fruits de la passion et décorer avec les feuilles de menthe.

• *Coupe exotique d'hiver*

Ingrédients par coupe

- 1/4 de la pulpe d'une mangue mûre mais ferme,
- 1 mangoustan,
- 4 petits kumquats frais,
- le jus d'une orange juteuse, sucrée, aromatisée avec ½ cuillère à café d'Élixir de Grenade,
- quelques petites feuilles de menthe fraîche pour la décoration.

Préparation

Couper la chair de la mangue en fines lanières.

Couper le mangoustan et retirer la chair des loges internes.

Laver, parer les kumquats et les utiliser tels quels.

Mélanger les fruits ensemble et les arroser avec le jus d'orange.

Décorer avec les feuilles de menthe.

S'il n'y a pas de mangoustan sur le marché, utiliser 4 litchis frais.

• *Coupe glacée d'été*

Ingrédients par personne

- 1/4 de la pulpe d'une mangue mûre et ferme,
- 6 framboises,
- 1 pêche mûre,
- quelques feuilles de menthe fraîche,
- 1 boule de sorbet citron,
- 1/2 cuillère à café d'**Élixir de Grenade**.

Préparation

Débiter la pulpe de la mangue et de la pêche, épeluchée, en petits cubes.

Dépoussiérer les framboises et mélanger délicatement les 3 fruits.

Déposer les fruits autour de la boule de sorbet, arroser avec l'Élixir de Grenade et décorer avec la menthe.

...



BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES SCIENTIFIQUES

- 1 ABD EL WAHAB S. M., EL FIKI N. M., MOSTAFA S. F., HASSAN A. E. B., « Characterization of certain steroid hormones in *Punica granatum* L. seeds. » *Bull. Fac. Pharm.* (Cairo University), 1998; 36, 1: 11–15.
- 2 ADAMS L. S., SEERAM N. P., AGGARWAL B. B., TAKADA Y., SAND D., HEBER D., « Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. », *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006; 54: 980–985.
- 3 AFAQ F., MALIK A., SYED D., MAES D., MATSUI M. S., MUKHTAR H., « Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappaB in normal human epidermal keratinocytes paragrath sign. », *Photochemistry and Photobiology*, 2005; 81: 38–45.
- 4 AFAQ F., SALEEM M., KRUEGER C. G., REED J. D., MUKHTAR H., « Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. », *International Journal of Cancer*, 2005; 113: 423–433.
- 5 AHMED S., WANG N., HAFEEZ B. B., CHERUVU V. K., HAQQI T. M., « *Punica granatum* L. extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes *in vitro*. », *Journal of Nutrition*, 2005; 135: 2096–2102.
- 6 ALBRECHT M. et al., « Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. », *Journal of Medicinal Food*, 2004; 7: 274–283.
- 7 AL-HAJJ M., WICHA M.S., BENITO-HERNANDEZ A., MORRISON S.J., CLARKE M.F., « Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. », *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2003 Apr. 1;100(7):3983-8.
- 8 AJAIKUMAR K. B., ASHEEF M., BABU B. H., PADIKKALA J., « The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegra-

- nate) methanolic extract. », *Journal of Ethnopharmacology*, 2005 ; 96 : 171–176.
- 9 AVIRAM M. et al., « Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. », *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000 ; 71 : 1062–1076.
 - 10 AVIRAM M., « Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. », *Clinical Nutrition*, 2004 ; 23 : 423–433.
 - 11 AZADZOI K. M., SCHULMAN R. N., AVIRAM M., SIROKY M. B., « Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. », *Journal of Urology*, 2005 ; 174 : 386–393.
 - 12 AZMI A. S., BHAT S. H., HANIF S., HADI S. M., « Plant polyphenols mobilize endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anti-cancer properties. », *FEBS Lett.*, 2006 ; 23, 580(2) : 533–538.
 - 13 BOUKEF K., SOUISSI H. R., BALANSARD G., « Contribution to the study of plants used in traditional medicine in Tunisia. », *Plant Medicine and Phytotherapy*, 1982 ; 16 : 260–279.
 - 14 BREWER G. J. et al., « Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I Study. », *Clin. Cancer Res.*, 2000 ; 6 : 1–10.
 - 15 CACERES A., GIRON L. M., ALVARADO S. R., TORRES M. F., « Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. », *Journal of Ethnopharmacology*, 1987 ; 20 : 223–237.
 - 16 CERDA B., CERON J. J., TOMAS-BARBERAN F. A., ESPIN J. C., « Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. », *J. Agric. Food Chem.*, 2003 ; 51, 11 : 3493–3501.
 - 17 CERDA B., ESPIN J. C., PARRA S., MARTINEZ P., TOMAS-BARBERAN F. A., « The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. », *European Journal of Nutrition*, 2004 ; 43 : 205–220.
 - 18 CERDÁ B., ESPÍN J. C., PARRA S., MARTÍNEZ P., TOMÁS-BARBERÁN F. A., « The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. », *Eur. J. Nutr.*, 2004 Aug. ;43(4):205-20. Epub, 2004 Jan. 6.
 - 19 CERDÁ B., PERIAGO P., ESPÍN J. C., TOMÁS-BARBERÁN F. A., « Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds ». *J. Agric. Food Chem.*, 2005 Jul. 13;53(14):5571-6.
 - 20 CHOI D. W., « Identification of steroid hormones in pomegranate (*Punica granatum*) using HPLC and GC–mass spectrometry. », *Food Chemistry*, 2006 ; 96, 4 : 562–571.

- 21 COATES R. J., WEISS N. S., DALING J. R., RETTMER R. L., WARNICK G. R., «Cancer risk in relation to serum copper levels.», *Cancer Res.*, 1989; 49: 4353–4356.
- 22 CUNNINGHAM K. S., GOTLIEB AI., «The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis.», *Laboratory Investigation*, 2005; 85: 9–23.
- 23 CZYZ J., MADEJA Z., IRMER U., KOROHODA W., HULSER D. F., «Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells *in vitro*.», *International Journal of Cancer*, 2005; 114: 12–18.
- 24 DAI Q., BORENSTEIN A. R., WU Y., JACKSON J. C., LARSON E. B., «Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project.», *Am. J. Med.*, 2006; 119, 9: 751–759.
- 25 DE NIGRIS F. et al., «Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis.», *Cardiovasc. Res.*, 2007; 73, 2: 414–423.
- 26 DE NIGRIS F. et al., «Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress.», *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005; 102: 4896–4901.
- 27 DE NIGRIS F., WILLIAMS-IGNARRO S., BOTTI C., SICA V., IGNARRO L. J., NAPOLI C., «Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells.», *Nitric Oxide*, 2006; 11.
- 28 ESMAILZADEH A., TAHBAZ F., GAIENI I., ALAVI-MAJD H., AZAD-BAKHT L., «Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia.», *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2006; 76, 3: 147–151.
- 29 FANG M., CHEN D., YANG C. S., «Dietary polyphenols may affect DNA methylation.», *J. Nutr.*, 2007; 137(1 Suppl): 223S–228S.
- 30 FARKAS D., «Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice.», *Pharmacol.*, 2007; 47, 3: 286–294. (*J. Clin.*, 2007).
- 31 FOLKMAN J., «Antiangiogenesis: new concept for therapy of solid tumors.», *Annals of Surgery*, 1972; 175: 409–416.
- 32 FOREST C. P., PADMA-NATHAN H., LIKER H. R., «Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study.», *Int. J. Impot. Res.*, 2007; 14: Online-Publikation vor Druck.
- 33 FUHRMAN B., VOLKOVA N., AVIRAM M., «Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages.», *J. Nutr. Biochem.*, 2005; 16, 9:570–576.
- 34 GAIG P., BOTEY J., GUTIERREZ V., PENNA M., ESEVERRI J. L., MARIN A., «Allergy to pomegranate (*Punica granatum*).», *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1992; 2, 4: 216–218.
- 35 GAIG P., BARTOLOME B., LLEONART R., GARCIA-ORTEGA P., PALACIOS R., RICHART C., «Allergy to pomegranate (*Punica granatum*).», *Allergy*, 1999; 54: 287–288.

- 36 GIL M. I., TOMAS-BARBERAN F. A., HESS-PIERCE B., HOLCROFT D. M., KADER A. A., «Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing.», *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000; 48: 4581–4589.
- 37 GIROLAMI A., AGOSTINO D., CLIFFTON E. E., «The effect of ellagic acid on coagulation *in vivo*.», *Blood*, 1966; 27, 1: 93–102.
- 38 GRIFFIN J. D., «Leukemia stem cells and constitutive activation of NFκB.», *Blood*, 15 October 2001, Vol. 98, No. 8, pp. 2291-2291.
- 39 GUJRAL M. L., VARMA D. R., SAREEN K. N., «Oral contraceptives. Part 1. Preliminary observations on the antifertility effect of some indigenous drugs.», *Indian Journal of Medical Research*, 1960; 48: 46–51.
- 40 HADI S. M., BHAT S. H., AZMI A. S., HANIF S., SHAMIM U., ULLAH M. F., «Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: A putative mechanism for anticancer properties.», *Semin. Cancer Biol.*, 2007; 10: Online-Publikation vor Druck.
- 41 HARTMAN R. E. et al., «Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease.», *Neurobiol. Dis.*, 2006; 24, 3: 506–515.
- 42 HIDAKA M. et al., «Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats.», *Drug Metab. Dispos.*, 2005; 33, 5: 644–648.
- 43 HOUGHTON J., STOICOV C., NOMURA S., et al., «Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells.», *Science*, 2004;306:1568-71.
- 44 HORA J. J., MAYDEW E. R., LANSKY E. P., DWIVEDI C., «Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice.», *Journal of Medicinal Food*, 2003; 6: 157–161.
- 45 HONG S. J., KIM S. I., KWON S. M., LEE J. R., CHUNG B. C., «Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia.», *Yonsei Med. J.*, 2002; 43: 236–241.
- 46 HUANG T. H. et al., «Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids.» *British Journal of Pharmacology*, 2005; 145: 767–774.
- 47 HUANG T.H. et al., «Antidiabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR-gamma and identification of an active component.», *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005; 207: 160-169.
- 48 HUANG T. H. et al., «Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB path-ways.», *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2005; 46: 856-862.
- 49 HUANG Y. T., LEE L. T., LEE P. P., LIN Y. S., LEE M. T., «Targeting of focal adhesion kinase by flavonoids and small-interfering RNAs reduces tumor cell migration ability.», *Anticancer Research*, 2005; 25: 2017–2025.
- 50 IGEA J. M. et al., «Adverse reaction to pomegranate ingestion.» *Allergy*, 1991; 46: 472–474.
- 51 IGNARRO L. J., BYRNS R. E., SUMI D., DE NIGRIS F., NAPOLI C., «Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide.», *Nitric Oxide*, Epub, 2006 April 18.

- 52 JEAN-PAUL CURTAY, *Okinawa, un programme global pour mieux vivre*, Anne Carrière, www.lanutrithérapie.com.
- 53 JOCHLE W., «Biology and pathology of reproduction in Greek mythology.», *Contraception*, 1971 ; 4, 13.
- 54 JOSHUA D. LAMBERT, SHENGMIN SANG, AND CHUNG S. YANG., «Possible Controversy over Dietary Polyphenols: Benefits vs Risks.», *Chem. Res. Toxicol.*, 20 (4), 583-585, 2007. 10.1021/tx7000515 S0893-228X(70)00051-6 Web Release Date: March 16, 2007.
- 55 JUNG K.H. et al., «Suppressive effect of Punica granatum on the production of tumor necrosis factor (Tnf) in BV2 microglial cells.» *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006; 29: 1258–1261.
- 56 JUN-LI LUO, HIDEAKI KAMATA, AND MICHAEL KARIN, «IKK/NF- B signaling: balancing life and death — a new approach to cancer therapy.», *The Journal of Clinical Investigation*, <http://www.jci.org>. Volume 115, Number 10, October 2005.
- 57 KAPLAN M. et al., «Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis.» *J. Nutr.*, 2001; 131, 8: 2082–2089.
- 58 KAUR G., JABBAR Z., ATHAR M., ALAM M. S., «Punica granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice.», *Food and Chemical Toxicology*, 2006; Jan 17.
- 59 KAWAII S., LANSKY E. P., «Differentiation-promoting activity of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukemia cells.», *Journal of Medicinal Food*, 2004; 7: 13–18.
- 60 KENNEDY T. et al., «Copper-dependent inflammation and nuclear factor-KB activation by particulate air pollution.» *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 1998; 19: 366–378.
- 61 KHAN N., HADI N., AFAQ F., SYED D. N., KWEON M. H., MUKHTAR H., «Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice.», *Carcinogenesis*, 2007; 28, 1: 163–173.
- 62 KHAN N., AFAQ F., KWEON M. H., KIM K., MUKHTAR H., «Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice.», *Cancer Res.*, 2007; 67, 7: 3475–3482.
- 63 KIM N.D. et al., «Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer.», *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002; 71: 203–217.
- 64 KIM H., YOON Y. J., SHON J. H., CHA I. J., SHIN J. G., LIU K. H., «Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity.», *Drug Metab. Dispos.*, 2006; 34, 4: 521–523.
- 65 KIM et al., 2002, ALBRECHT et al., 2004; LANSKY et al., 2005-I et II.
- 66 KOHNO H., SUZUKI R., YASUI Y., HOSOKAWA M., MIYASHITA K., TANAKA T., «Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats.», *Cancer Science*, 2004; 95: 481–486.
- 67 LAD V., FRAWLEY D., «The Yoga of Herbs, Santa Fe, NM.», *Lotus Press*, 1986; 135–136.

- 68 LANSKY E. P. et al., «Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions.», *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 11–20.
- 69 LANSKY E. P., HARRISON G., FROOM P, JIANG W. G., «Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel.», *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 121–122. (Erratum in: *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 379).
- 70 LANSKY E. P., NEWMAN R. A., «*Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer.», *J. Ethnopharmacol*, 2007; 109, 2: 177–206.
- 71 LANSKY E. P., «Beware of pomegranates bearing 40 % ellagic acid.» *J. Med. Food*, 2006; 9, 1: 119–122.
- 72 LARROSA M., TOMAS-BARBERAN F. A., ESPIN J. C., «The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway.» *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005; Oct 11.
- 73 LARROSA M., GONZALEZ-SARRÍAS A., GARCIA-CONESA M. T., TOMÁS-BARBERÁN F. A., ESPÍN J. C., «Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human microflora colon, estrogenic and exhibit antiestrogenic activities.», *J. Agric. Food Chem.*, 2006 Mar. 8, 54 (5):1611-20.
- 74 LEVIN G. M., «Pomegranate (*Punica granatum*) plant genetic resources in Turkmenistan.» *Plant Genetic Resources Newsletter*, 1994; 97: 31–37.
- 75 LI Y. et al., «*Punica granatum* flower extract, a potent alpha-glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats.», *J. Ethnopharmacol.*, 2005; 99, 2: 239–244.
- 76 LIU R. H., «Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action.» *J. Nutr.*, 2004; 134 (12 Suppl): 3479S–3485S.
- 77 LOREN D. J., SEERAM N. P., SCHULMAN R. N., HOLTZMAN D. M., «Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury.», *Pediatric Research*, 2005; 57: 858–864.
- 78 LOWNDES S. A., HARRIS A. L., «The role of copper in tumour angiogenesis.» *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2005; 10, 4: 299–310.
- 79 MALIK A., AFAQ F., SARFARAZ S., ADHAMI V. M., SYED D.N., MUKHTAR H., «Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer.» *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005; 102: 14813–14818.
- 80 MALIK A., AZAM S., HADI N., HADI S.M., «DNA degradation by water extract of green tea in the presence of copper ions: implications for anticancer properties.» *Phytother. Res.*, 2003; 17, 4: 358–363.
- 81 MANACH C., WILLIAMSON G., MORAND C., SCALBERT A., RÉMÉSY C., «Bioavailability and bioefficiency of polyphenols in humans, I, Review of 97 bioavailability studies.» *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S.
- 82 MANACH C., SCALBERT A., MORAND C., RÉMÉSY C., JIMÉNEZ L., «Polyphenols: food sources and bioavailability.» *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79, 5: 727–747.

- 83 MAUBACH J. et al., «Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by high-performance liquid chromatography.», *J. Chromatogr. B. Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2003; 784: 137–144.
- 84 MEHTA R., LANSKY E. P., «Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture.», *European Journal of Cancer Prevention*, 2004; 13: 345–348.
- 85 Milner J. A., «Nutrition and Gene Regulation, Molecular Targets for Bioactive Food Components.», *The Journal of Nutrition*, 2004; (S. 2492S-2498S).
- 86 Milner J. A., «Diet and Cancer: Facts and Controversies.», *Nutrition and Cancer*, 2006; 56, 2: 216–224.
- 87 MONICA L. GUZMAN, SARAH J. NEERING, DONNA UPCHURCH, BARRY GRIMES, DIANNA S. HOWARD, DAVID A. RIZZIERI, SELINA M. LUGER, AND CRAIG T. JORDAN, «Nuclear factor- κ B is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells.» *Blood*, 15 October 2001, Vol. 98, No. 8, pp. 2301-2307.
- 88 MOSKAUG J. O., CARLSEN H., MYHRSTAD M. C., BLOMHOFF R., «Polyphenols and glutathione synthesis regulation.» *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81(1 Suppl): 277S–283S.
- 89 MORI-OKAMOTO J., OTAWARA-HAMAMOTO Y., YAMATO H., YOSHIMURA H., «Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice.», *Journal of Ethnopharmacology*, 2004; 92: 93–101.
- 90 NAGARAJU N., RAO K.N., «A survey of plant crude drugs of Rayalaseema, Andhra Pradesh, India.», *Journal of Ethnopharmacology*, 1990; 29: 137–158.
- 91 NAGHMA KHAN, NAGHMA HADI, FARRUKH AFAQ, DEEBA N. SYED, MEE-HYANG KWEON, AND HASAN MUKHTAR, «Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice.», *Carcinogenesis*, 2007; 28: 163-173; doi:10.1093/carcin/bgl145).
- 92 NAYAK SHIVANANDA B., BHAT VINUTHA R., UPADHYAY DINESH, UDUPA SARASWATI L., «Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients.», *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2003; 47, 1: 108–110.
- 93 NEURATH A. R., STRICK N., LI Y. Y., DEBNATH A. K., «Punica granatum (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide.», *BMC Infect. Dis.*, Oct. 2004; 4:41.
- 94 NEURATH A. R., STRICK N., LI Y. Y., DEBNATH A. K., «Punica granatum (pomegranate) juice provides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide.», *Ann NY Acad. Sci.*, 2005; 1056: 311–237.
- 95 PANTUCK A. J. et al., «Phase II Study of Pomegranate Juice for Men with Rising Prostate-Specific Antigen following Surgery or Radiation for Prostate Cancer.», *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12, 13: 4018–4026.
- 96 PERSICHINI T., PERCARIO Z., MAZZON E., COLASANTI M., CUZZO-CREA S., MUSCI G., «Copper activates the NFKB pathway *in vivo*.», *Antioxid Redox Signal*, 2006; 8, 9–10: 1897–1904.
- 97 POLAGRUTO J. A., SCHRAMM D. D., WANG-POLAGRUTO J. F., LEE L., KEEN C. L., «Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin

- synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with ex vivo platelet function.», *Journal of Medicinal Food*, 2003; 6: 301–308.
- 98 POTTEN C. S., WILSON J. W., «C. Booth Stem Cells.» Vol. 15, No. 2, 82-93, March 1997, *Regulation and Significance of Apoptosis in the Stem Cells of the Gastrointestinal Epithelium*.
 - 99 REDDY M. K., GUPTA S. K., JACOB M. R., KHAN S. I., FERREIRA D., «Antioxidant, Antimalarial and Antimicrobial Activities of Tannin-Rich Fractions, Ellagitannins and Phenolic Acids from Punica granatum L.», *Planta Med.*, 2007; Online-Publikation vor Druck.
 - 100 ROSENBLAT M., HAYEK T., AVIRAM M., «Antioxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages.», *Atherosclerosis*, 2006; 187, 2: 363–371.
 - 101 ROZENBERG O., HOWELL A., AVIRAM M., «Pomegranate juice sugar fraction reduces macro-phage oxidative state, whereas white grape juice sugar fraction increases it.», *Atherosclerosis*, 2006; 188, 1: 68–76.
 - 102 SAXENA A., VIKRAM N.K., «Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review.», *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2004; 10: 369–378.
 - 103 SCALBERT A., WILLIAMSON G., «Dietary intake and bioavailability of Polyphenols.», *J. Nutr.*, 2000 Aug.; 130 (8S Suppl): 2073S-855S. Review.
 - 104 SCHUBERT S. Y., LANSKY E. P., NEEMAN I., «Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids.», *J. Ethnopharmacol.*, 1999; 66, 1: 11–17.
 - 105 SCHUBERT S. Y., NEEMAN I., RESNICK N., «A novel mechanism for the inhibition of NF-kappaB activation in vascular endothelial cells by natural antioxidants.», *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 2002; 16: 1931–1933.
 - 106 SEERAM N. P., LEE R., HEBER D., «Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (Punica granatum L.) juice.», *Clin. Chim. Acta.*, 2004; 348, 1–2: 63–68.
 - 107 SEERAM N. P. et al., «*In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice.», *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005; 16: 360–367.
 - 108 SEERAM N. P., SCHULMAN R. N., HEBER D., «Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medi-cine.», Boca Raton, Florida, USA: Taylor and Francis CRC Press; 2006.
 - 109 SEERAM N. P., ARONSON W. J., ZHANG Y., HENNING S. M., MORO A., LEE P. C., SARTIPPOUR M., HARRIS D. M., RETTIG M., SUCHARD M. A., PANTUCK A. J., BELLEDGRUN A., HEBER D., «Pomegranate ellagitannin metabolites inhibit-derived growth and prostate cancer localisé to the mouse prostate gland.», *J. Agric. Food Chem.*, 2007 Sep. 19, 55 (19):7732-7. Epub 2007 Aug. 28.
 - 110 SEERAM N. P., HENNING S. M., ZHANG Y., SUCHARD M., LI Z., HEBER D., «Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persistent dans l'urine for up to 48 hours.», *J. Nutr.*, 2006 Oct.; 136 (10): 2481-5.

- 111 SETTHEETHAM W., ISHIDA T., «Study of genotoxic effects of anti-diarrheal medicinal herbs on human cells *in vitro*.», *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1995; 26, Suppl 1: 306–310.
- 112 SOROKIN A. V., DUNCAN B., PANETTA R., THOMPSON P. D., «Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption.», *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98, 5: 705–706.
- 113 SQUILLACI G., DI MAGGIO G., «Acute morbidity and mortality from decoctions of the bark of *Punica granatum*.», *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale*, 1946; 1095–1096.
- 114 SPIEGEL, «Weltformel des Stoffwechsels.», *Medizin*, 2004; 46.
- 115 SHUKLA M., GUPTA K., RASHEED Z., KHAN K. A., HAQI T. M., «Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis.», *Nutrition*, 2008 May 17, Online-Publikation vor Druck.
- 116 SHUKLA M., GUPTA K., RASHEED Z., KHAN K. A., HAQI T. M., «Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity *ex vivo* and IL-1 β -induced PGE2 production in human chondrocytes *in vitro*.», *J. Inflamm.*, (Lond). Jun. (2008), 5(1):9. Online-Publikation vor Druck.
- 117 SUMNER M. D. et al., «Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease.», *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96, 6: 810–814.
- 118 SYED D. N., MALIK A., HADI N., SARFARAZ S., AFAQ F., MUKHTAR H., «Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes.», *Photochem. Photobiol.*, 2006; 82, 2: 398–405.
- 119 TOI M. et al., «Preliminary studies on the antiangiogenic potential of pomegranate fractions *in vitro* and *in vivo*.», *Angiogenesis*, 2003; 6: 121–128.
- 120 TREPELS T., ZEIHNER A. M., FICHTISCHERER S., «Acute Coronary Syndrome and Inflammation. Biomarkers for Diagnostics and Risk Stratification.», *Herz.*, 2004; 29, 8: 769–776.
- 121 UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES D'UROLITHINES SEERAM, Navindra P. [GY/US]; 900 Veteran Avenue, Room 12-217, Warren Hall, Los Angeles, California 90024-2703 (US). HEBER, David [US/US]; 900 Veteran Avenue, Room 12-217, Warren Hall, Los Angeles, California 90024-2703 (US).
- 122 VALKO M., RHODES C. J., MONCOL J., IZAKOVIC M., MAZUR M., «Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.», *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160, 1: 1–40.
- 123 VALSECCHI R., RESEGHETTI A., LEGHISSA P., COLOGNI L., CORTINOVIS R., «Immediate contact hypersensitivity to pomegranate.», *Contact Dermatitis*, 1998; 38, 1: 44–45.
- 124 VATTEM D. A., SHETTY K., «Biological Functionality of ellagic acid: a review.» *Journal of Food Biochemistry*, 2005; 29: 234–266.
- 125 VIDAL A. et al., «Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts.», *Journal of Ethnopharmacology*, 2003; 89: 295–300.

- 126 WANG R., WEI WANG, WANG L., LIU R., YI DING, DU L., « Constituents of the flowers of *Punica granatum*. », *Fitoterapia*, 2006; 77, 7-8: 534-537.
- 127 WAY T. D., KAO M. C., LIN J. K., « Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells. », *FEBS Letters*, 2005; 579: 145-152.
- 128 WU T. J., SEMPOS C. T., FREUDENHEIM J. L., MUTI P., SMITH E., « Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. », *Ann. Epidemiol.*, 2004; 14: 195-201.
- 129 ZAND R. S., JENKINS D. J., DIAMANDIS E. P., « Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Research and Treatment*. », 2000; 62: 35-49.
- 130 ZHAN B., « Multifunctional vaginal suppository for contraception, etc. », *Chinese Patent CN 1103789A.*, 1995.
- 131 ZHANG J., ZHAN B., YAO X., SONG J., « Antiviral activity of tannin from the pericarp of *Punica granatum* L. against genital herpes virus *in vitro*. », *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 1995; 20: 556-558.
- 132 ZHENG P. W., CHIANG L. C., LIN C. C., « Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells. », *Life Sciences*, 2005; 76: 1367-1379.
- 133 ZHOU S., LIM L. Y., CHOWBAY B., « Herbal modulation of P-glycoprotein », *Drug Metab. Rev.*, 2004; 36, 1: 57-104.
- 134 Adhami VM et al., « Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kappaB in normal human keratinocytes by resveratrol », 2003; 5(1):74-82.
- 135 TILI et al., « Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD », *Carcinogenesis* 2010 ;31 :1561-1566
- 136 O'KENNEDY et al., « Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans », *Am J Clin Nutr* 2006;84:561-9.
- 137 O'KENNEDY et al., « Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function *in vitro* and *ex vivo*: a time-course cannulation study in healthy humans », *Am J Clin Nutr* 2006;84:570-9.
- 138 Jung KJ et al., « Purple grape juice inhibits 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced rat mammary tumorigenesis and *in vivo* DMBA-DNA adduct formation », *Cancer Lett.*, 2006; 28; 233(2):279-88.
- 139 Park YK et al., « Daily grape juice consumption reduces oxidative DNA damage and plasma free radical levels in healthy Koreans ». *Mutat Res.*, 2003; 28;529(1-2):77-86.
- 140 Castilla et al., « Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects », *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):252-62.

●●●



TABLE DES MATIÈRES

<u>LE « RÉSUMÉ » DE L'ÉDITEUR</u>	<u>7</u>
<u>AVANT-PROPOS</u>	<u>23</u>
Jus de Grenade fermenté ... pour continuer ... à s'éclater !	23
<u>PRÉFACE</u>	<u>29</u>
Deux fléaux sociaux que l'on peut combattre et prévenir: les cancers de la prostate et du sein	29
Comment agit l'Élixir de Grenade ?	34
<u>INTRODUCTION</u>	<u>37</u>
<u>MIEUX COMPRENDRE LES BÉNÉFICES...</u>	<u>39</u>
Fruit thérapeutique depuis des millénaires	39
La grenade – un « fruit du paradis »	40
Qu'y a-t-il donc dans la grenade ?	42
<i>Composants particuliers et biodisponibilité, l'effet Totum</i>	42
L'important : la qualité des produits de la grenade	43
Les polyphénols de grenade fermentée sont les plus biodisponibles et bioactifs	45

<i>Explication des analyses de contrôle effectuées en laboratoire</i>	47
La grenade pour ralentir le vieillissement	48
Protection antioxydante pour le cerveau et le système nerveux	51
Protection de l'estomac et du foie	52
La Grenade : véritable anti-inflammatoire naturel	52
La protection des articulations	55
Effets antimicrobiens	56
La grenade pour le coeur et les vaisseaux	56
Équilibre des facteurs de protection et de risque	57
Le jus de grenade pour les diabétiques	60
Anti-oxydation	61
<i>Réduit le risque de thrombose</i>	61
<i>Mécanismes d'action dans le cadre des maladies cardiovasculaires</i>	61
Réduit la pression artérielle	61
<i>Inhibe la formation de cellules spumeuses</i>	61
Augmente l'activité et la synthèse du monoxyde d'azote	61
<i>Diminue le cholestérol</i>	61
Grenade et capacité érectile	62
La grenade et ses polyphénols freinent la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate	63
<i>Étude phase II de cancers de la prostate</i>	65
<i>Période de doublement du PSA pour les patients atteints du cancer de la prostate</i>	66
<i>Polyphénols de grenade et carcinome de la prostate hormono-réfractaire</i>	66
Autres types de cancers	67
Conseils pratiques importants	70
<i>Différence de qualité, rappel</i>	70
<i>Quantités recommandées</i>	72
<i>Durée de la prise</i>	72

Moment de la prise	73
Allergies	73
Interactions avec les médicaments	74
<i>Résumé</i>	74
La super boisson concentrée en protection cardiovasculaire, prévention et accompagnement des cancers et bien plus encore !	76
<i>Concentré de tomates WSTC1 pour améliorer la circulation sanguine</i>	76
<i>Polyphénols de raisin concentré en resvératrol</i>	83
Effets bénéfiques	83
ANNEXES	87
Annexe 1 : Les travaux de recherche du Dr L. M. Jacob	87
<i>Les polyphénols de grenade sont actifs contre le cancer de la prostate</i>	87
<i>Influence sur l'équilibre hormonal en cas de cancer Cancer de la prostate</i>	88
<i>hormono-réfractaire et synergie avec le blocage hormonal</i>	91
<i>Inhibition de la propagation de la tumeur ou de l'invasion tumorale</i>	94
<i>Inhibition de la néoangiogenèse</i>	94
<i>Influence sur les voies de signalisation de la cellule et sur l'information génétique</i>	95
<i>Amélioration des systèmes de protection antioxydants</i>	96
<i>Chélation des métaux procarcinogènes, en particulier du cuivre</i>	97
<i>Synergie avec les thérapies classiques : la grenade contre les cellules souches du cancer de la prostate ?</i>	99
<i>Le tout est plus actif que la somme des parties prises individuellement : l'effet Totum</i>	101
<i>Tableau résumé de l'efficacité anti-cancérigène</i>	103
<i>Favorise la redifférenciation cellulaire</i>	105
<i>Régulation du cycle cellulaire</i>	105
<i>Inhibition de la néoangiogenèse</i>	105
<i>Protection anti-oxydation cellulaire</i>	105

<i>Effet anti-œstrogènes par le ER</i>	105
<i>Forte régulation de l'expression de gènes androgènes et AR</i>	105
<i>Efficacité anti-cancérogène</i>	105
<i>Probablement un effet synergique avec la radio et chimiothérapie</i>	105
<i>Inhibe la progression des éléments pro-cancérogènes</i>	105
<i>Probablement un effet anti-prolifération à partir de ERβ</i>	105
<i>Anti-inflammatoire (action NF-KappaB, COX2, TNF-alpha)</i>	105
<i>Blocage des enzymes pro-cancérogènes</i>	105
<i>Favorise l'apoptose</i>	105
<i>Liaison des métaux pro-cancérogènes</i>	105
Annexe 2: Interactions avec les médicaments et les enzymes CYP	106
Annexe 3: Pourquoi les polyphénols fermentés sont-ils plus bioactifs ?	108
<i>Grandes différences de biodisponibilité individuelle</i>	108
<i>Biotransformation des polyphénols de grenade</i>	108
<i>La fermentation améliore la bioactivité</i>	109
<i>Derniers conseils</i>	111
Annexe 4: Le jus de grenade contre le virus de la grippe	112
<i>La punicalagine au centre des intérêts</i>	112
<i>« L'extrait de polyphénols du grenadier (Punica granatum) inhibe le virus de la grippe et montre un effet synergique avec l'oseltamivir »</i>	113
<i>« Pomegranate (Punica granatum) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir »</i>	114
<i>Moyens naturels contre la pandémie de la grippe</i>	115
<i>Les microaliments et les polyphénols de grenade combattent les virus et l'inflammation</i>	115
<i>Avalanche de cytokines – le vrai danger dans le cas d'une infection grippale</i>	117
<i>La grenade agit contre les virus ET l'avalanche de cytokines</i>	118
<i>Inflammations, stress oxydant et naissance de virus tueurs</i>	119
<i>Les polyphénols de grenade tuent les virus Influenza et améliorent l'effet des médicaments anti-grippe</i>	121

<i>Le manque de soleil ouvre un chemin à la grippe : la vitamine D comme régulateur central de l'immunité</i>	122
<i>Zinc et sélénium – le duo efficace dans la défense immunitaire</i>	123
Annexe 5: jus de grenade et fraudes (commentaires de l'éditeur)	128
<i>En 2012, les experts écrivent : 50% des jus de grenade sont non conformes !</i>	128
<i>La grenade ne contient pas d'acide tartrique ! Fin de la fraude !</i>	130
<i>Et le consommateur dans tout cela ???</i>	138
<u>TÉMOIGNAGES</u>	141
Témoignage 1: watchfull waiting	141
Témoignage 2: blocage hormonal	142
Témoignage 3: diminution du Taux de PSA	142
Témoignage 4: synergie avec la thérapie	143
Témoignage 5: jus de grenade fermenté et cancer de la prostate, baisse du PSA	144
Témoignage 6: renforcement de l'immunité, VIH	145
Témoignage 7: effet anti-inflammatoire (rhumatismes)	146
Quelques témoignages de consommateurs	147
<u>RECETTES ET IDÉES... AVEC L'ÉLIXIR DE GRENADE</u>	149
Recettes diverses	149
20 recettes spécialement étudiées par le docteur Rose Razafimbelo	152
<u>BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES SCIENTIFIQUES</u>	173

