

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département De Biologie

MEMOIRE

Présenté par :

HADDOUCHE Nedjwa Iman

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRES

Option : Biologie de la nutrition

Thème

Place des polyphénols dans la prévention des maladies cardio- vasculaires

Présidente Mme BOUANANE Samira **Professeur** Université de Tlemcen

Encadreur Mme BABA AHMED Fatima Zohra **Professeur** Université de Tlemcen

Examinatrice Mme KARAOUZENE Nesrine **MCA** Université de Tlemcen

Année Universitaire 2023-2024

Remerciements

Je remercie avant tout ALLAH tout puissant, de m'avoir guidé toutes les années d'étude et m'avoir donné la volonté, la patience et le courage pour terminer ce travail. Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au professeur BABA AHMAD Fatima qui fut pour moi une directrice de mémoire attentive et disponible malgré ses nombreuses charges. Elle ma consacré énormément de temps pour me transmettre une partie de son savoir. Pour la confiance et le soutien moral qu'elle m'a accordé pour faire avancer ce travail, j'espère qu'elle va trouvera ici mes reconnaissances. J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury : J'adresse ma gratitude et mes profonds remerciements à Madame KARAOUZENE Nesrine. J'ai eu de la chance de pouvoir examiner ce travail. C'est un honneur pour moi qu'il soit mon enseignant, au cour de tous mon cursus universitaire, le président de ce jury, je lui en suis très reconnaissante. Je suis heureuse également de pouvoir témoigner ici mes respectueuses reconnaissances à à Madame BOUANANE Samira pour pouvoir accepté de juger ce travail en qualité d'examinatrice

Dédicaces

Dédicaces Cette mémoire est dédiée à:

Ma mère

Mon père qui est loin de nous mais il me soutient tout le temps et m'encourage

Mon mari et mon fils

Mes frères et mes sœurs

Mon beau père et ma belle mère

Liste des figures

Figure 1: Localisation du couer dans le thorax	6
Figure 2 : Hypotheses physiopathologique associées à la mort subite.....	10
Figure 3: Modulation des CP de la cascad de singalisation de NF-KB	24
Figure 4: Les deux mécanismes par lesquelles les composés phénoliques stimulent la formation endothéliale de NO dans les artères	26

Liste des tableaux

Tableau:1 Classification composés polyphénolique	17
---------------------------------------------------------------	----

Liste des abréviations

CRP : C-Reactive Protein

COX: Cyclooxygenase

CMs : Cardiocytes

COX : Cyclooxygénase

CP : Composés Phénoliques

eNOS : Synthase Endothéliale

ECG : Electrocardiogramme

GPx : Glutathion Peroxydase

GST : Glutathion S-Transférase

HDL: High density lipoprotein

HTA : Hypertension artérielle

IL : Interleukin

ICAM-1 ; IntraCellular Adhesion Molecule

I κ B IKK : Protéine kinase

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B

PI3-Kinase: Phosphoinositide-3 Kinase

RVT: Resvératrol

SERCA: Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATP-ase

SOD : Superoxyde Dismutase

TGF- β : Facteur de croissance transformant β

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule

O₂ : Dioxygène

Table des matières

INTRODUCTION	7
Chapitre I : la maladie cardiovasculaire.....	4
1 Généralités sur le cœur	4
2 Les maladies cardiovasculaires	6
2.1 Définitions	6
2.1.1 L'angor	6
2.1.2 . L'infarctus du myocarde (IDM).....	7
2.1.3 L'accident vasculaire cérébrale	7
2.1.4 . L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	7
2.1.5 . L'insuffisance cardiaque	7
2.1.6 La mort subite d'origine cardiovasculaire.....	8
2.2 Les facteurs de risque cardiovasculaire	8
2.2.1 Les facteurs de risque non modifiables ou constitutionnels	8
2.2.2 Les facteurs de risque modifiables ou environnementaux	9
Chapitre II : les polyphénols	11
3 Définition de polyphénol.....	11
4 Classification des polyphénols :.....	11
4.1 Flavonoïdes :.....	11
4.2 Anthocyanosides :.....	12
4.3 Tannins :	12
4.3.1 Tannins hydrolysable	12
4.3.2 Tannins condensés ou tannins catechiques ou proanthocyanidols	12
4.4 Phénols simples et les acides phénoliques :.....	13
4.5 Acide phénols dérivés de l'acide benzoïque.....	13
4.6 Acide phénols dérivés de l'acide cinnamique	13

4.7	Phénols simples	13
4.8	Coumarines :.....	13
4.9	Quinones :.....	14
4.10	Stilbène :.....	14
4.11	Lignanes :	14
5	<i>Consommation journalière</i>	16
6	<i>Sources des composés polyphénoliques</i>	16
7	<i>Effet biologique de polyphénol</i>	18
7.1	Polyphénols et cancer	18
7.2	Polyphénols et diabète	19
7.3	Polyphénols et inflammation	19
7.4	Polyphénols et autres pathologies.....	20
	Chapitre III : la relation entre les maladies cardiovasculaires et polyphénol	21
8	<i>Polyphénol et effets antiathérogéniques</i>	21
9	<i>Polyphénol et hypertrophie cardiaque</i>	22
10	<i>Polyphénol et effet anti-inflammatoire</i>	22
11	<i>Polyphénol et effet vasodilatateur</i>	25
	Chapitre IV: Analyse des articles	25
	<i>Article 01</i>	28
	<i>Article02</i>	27
	<i>Article0 3</i>	32
	<i>Article04</i>	33
	<i>Discussion des résultats</i>	33
	<i>Conclusion</i>	38
	<i>Références bibliographiques</i>	40
	Annexe	

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont un groupe de maladies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins et sont l'une des principales causes de décès dans le monde. Ils affectent les organes vitaux tels que le cœur, le cerveau et les poumons, mais peuvent également entraîner une invalidité ou une maladie chronique. Selon l'Institut national de santé publique (INSP), l'AVC est aujourd'hui la première cause d'hospitalisation dans le monde (OMS, 2015) et en Algérie, avec un taux de croissance annuel de 34 %.

Les facteurs de risque comprennent le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, une consommation insuffisante de fruits et légumes, la vie sédentaire, l'hypertension artérielle, les déséquilibres alimentaires entraînant l'obésité, le diabète, l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie.

Les polyphénols sont apportés par les régimes alimentaires d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols est dû à leurs propriétés antioxydants, capables de protéger contre diverses pathologies (cancer, diabète de type II, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives) causées par des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires. Si leur pouvoir antioxydant peut s'exercer au niveau digestif dans le tube digestif, où ils sont majoritaires, ils sont présents au niveau plasmatique en raison de leur faible taux d'absorption dans le tractus intestinal et de leur fort métabolisme dans l'organisme qui les rend plus facile à éliminer (**Amiot et al., 2009**).

D'autre part, de nombreuses études ont montré que les polyphénols ont la capacité de réguler une variété de processus cellulaires et moléculaires en interagissant avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérosclérotiques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, anticancéreuses et neuroprotectrices (**Riollet et al., 2009**). Les polyphénols ont également été capables de réduire d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires associées au syndrome métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie, résistance à l'insuline, obésité abdominale et hypertension artérielle) (**Landrier., 2009**).

Malgré tous ces effets bénéfiques potentiels, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur les recommandations de consommation de polyphénols. Si la consommation d'une variété d'aliments d'origine végétale ne pouvait qu'être encouragée, les compléments nutritionnels riches en polyphénols seraient déconseillés en raison de leurs possibles effets nocifs à fortes doses.

Dans ce mémoire de maîtrise en biologie nutritionnelle, j'ai mené une étude bibliographique et une analyse de 4 articles sur les polyphénols et leur impact sur les maladies cardiovasculaires.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : la maladie cardiovasculaire

1 Généralités sur le cœur

Le cœur est l'un des organes "nobles" du corps humain. Le nom décrit un organe essentiel au fonctionnement autonome et à la survie d'un organisme.

En plus du cœur, ils correspondent également au cerveau, aux poumons, au foie, au pancréas et aux reins.

Pour une personne de 70 kg, le cœur pèse entre 260 et 300 grammes, soit environ 0,4 % du poids corporel. Situé dans la cavité thoracique, entre les deux poumons, devant la trachée et l'œsophage, derrière le sternum et au-dessus du diaphragme (Figure 1). Sa forme est souvent associée à une pyramide à 3 côtés. La base de cette "pyramide" concentre les jonctions des vaisseaux sanguins et la pointe du cœur, appelée sommet, où elle se connecte au poumon gauche. Sa forme et son orientation favorisent son développement vers la gauche.

En conséquence, le poumon gauche est partiellement comprimé et est anatomiquement divisé en deux lobes au lieu des trois lobes définis pour le poumon droit (**Luc et al .,2019**).

Le cœur est situé entre les poumons et fait face à la gauche, de sorte que l'apex se trouve sur le lobe pulmonaire gauche. La base du cœur reçoit les différents vaisseaux sanguins de la circulation systémique et pulmonaire. Le sang de retour riche en CO₂ et pauvre en O₂ (bleu) de l'organe, plus directement du foie, atteint le cœur via les veines caves supérieure et inférieure. Le sang oxygéné (rouge) s'écoule vers l'organe par l'aorte.

Le cœur est anatomiquement composé de 4 cavités : 2 ventricules et 2 oreillettes/oreillettes. L'oreillette et le ventricule droits constituent le cœur droit et sont responsables de la circulation pulmonaire du sang riche en CO₂ et pauvre en O₂. L'oreillette et les ventricules gauches forment le cœur gauche, qui gère la circulation systémique du sang riche en O₂ et pauvre en CO₂ nécessaire au fonctionnement des organes. Ces deux parties sont séparées par une cloison musculaire appelée diaphragme.

Les veines caves supérieure et inférieure transportent le sang sale vers le cœur droit, où il est drainé par l'artère pulmonaire. Le sang oxygéné atteint le cœur gauche par les veines pulmonaires et est transporté vers les organes par l'aorte. (**Kasra et al .,2019**)

Les deux compartiments de chaque segment sont séparés par des valves auriculo -ventriculaires : la valve tricuspide du cœur droit et la valve mitrale du cœur gauche. Ces deux éléments sont reliés chacun par une corde à des muscles papillaires appelés entretoises, qui assurent à ces valves une fonction anti-reflux lors de la systole ventriculaire. La contraction des ventricules permet l'expulsion du sang dans la circulation.

Il existe également deux valves artérielles dans le cœur, dont le rôle est d'empêcher le reflux du sang dans les ventricules lors de la diastole ventriculaire, la période après la contraction des ventricules, qui correspond au relâchement du cœur. (Luc et al .,2019)

Le sang provenant des organes arrive par les veines caves supérieure et inférieure pour pénétrer dans l'oreillette droite puis dans le ventricule droit en passant par la valve tricuspide avant d'être envoyé dans la circulation pulmonaire par l'artère pulmonaire. Le sang revenant des poumons est amené au cœur par les veines pulmonaires au niveau de l'oreillette gauche, puis passe dans le ventricule gauche via la valve mitrale avant d'être expulsé vers la circulation systémique par l'aorte. (Kasra et al .,2019)

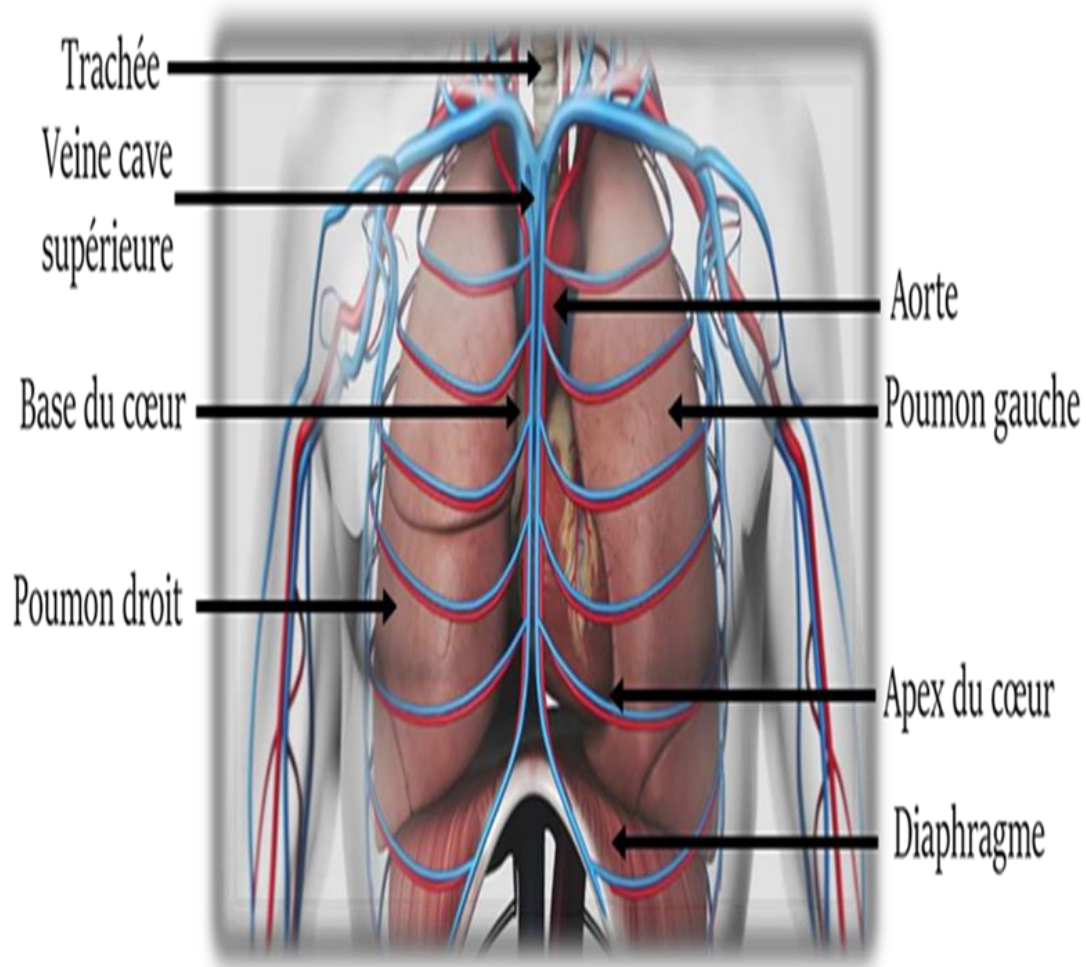


Figure 1: Localisation du cœur dans le thorax (Luc et al ,2019)

2 Les maladies cardiovasculaires

2.1 Définitions

Le terme maladie cardiovasculaire comprend les affections associées à l'athérosclérose, qui sont des maladies qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Il peut s'agir d'une maladie coronarienne, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et d'une maladie vasculaire périphérique. Les complications de l'athérosclérose sont la principale cause de décès dans la plupart des pays. Les maladies cardiovasculaires comprennent également l'insuffisance cardiaque (Carriel et al., 2015).

2.1.1 L'angor

L'angine est un syndrome clinique de douleur ou de compression précordiale due à une ischémie myocardique transitoire plutôt qu'à un infarctus. Habituellement induite par l'effort ou le stress psychologique et soulagée par le repos ou la nitroglycérine sublinguale. L'angine survient

lorsque le cœur est surchargé au-delà de la capacité des artères coronaires à fournir des quantités suffisantes de sang oxygéné. Le diagnostic repose sur les symptômes, l'électrocardiographie (ECG) et l'imagerie cardiaque (Cheung ., 2019).

2.1.2 L'infarctus du myocarde (IDM)

L'infarctus du myocarde est défini comme une nécrose myocardique provoquée par l'obstruction aiguë d'une artère coronaire. Les symptômes comprennent une douleur thoracique avec ou sans dyspnée, des nausées et une transpiration. Le diagnostic repose sur l'ECG et sur les marqueurs cardiaques. Le traitement immédiat comprend de l'oxygène, des anti-angineux, des antiplaquettaires et des anticoagulants (Thomas., 2019).

2.1.3 L'accident vasculaire cérébrale

Les accidents vasculaires cérébraux constituent un groupe hétérogène de troubles provoqués par une brutale interruption localisée du débit sanguin cérébral ou à la rupture d'une artère à l'origine d'un déficit neurologique. Ils peuvent être ischémiques dans la majorité des cas (à la suite d'une occlusion thrombotique des grandes artères ou d'une embolie cérébrale) ou hémorragique (conséquence d'une rupture vasculaire) (Cheung ., 2019).

2.1.4 L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

La principale cause de l'AOMI est l'athéromatose, est l'athérosclérose, entraînant un rétrécissement des artères irriguant les membres inférieurs avec ou sans signes cliniques de diminution de la charge hémodynamique. Il se manifeste par une boiterie et peut entraîner une amputation dans les cas graves. L'AOMI est souvent associée à des lésions coronariennes et cérébrales potentiellement mortelles (Has., 2008).

2.1.5 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est un syndrome de dysfonctionnement ventriculaire. Le cœur peut ne pas être en mesure de fournir suffisamment de sang aux tissus pour répondre aux besoins métaboliques, et une pression accrue dans les veines pulmonaires ou le système pulmonaire secondaire à un dysfonctionnement cardiaque peut entraîner une congestion des organes. Le trouble peut être systolique (mauvaise contraction et vidange ventriculaire : faible fraction d'éjection) ou diastolique (diminution du volume ventriculaire télédiastolique et/ou augmentation de la pression télédiastolique ; contractilité et fraction d'éjection normales) ou les

deux. Anomalies cardiaques structurelles, arythmies et stress hypermétabolique (Cheung ., 2019).

2.1.6 La mort subite d'origine cardiovasculaire

La mort cardiaque subite est une mort naturelle rapide et inattendue due à une insuffisance cardiovasculaire. Elle est généralement causée par une aggravation d'une affection cardiaque existante. L'apparition soudaine de symptômes, tels que des douleurs thoraciques et des arythmies cardiaques, en particulier une tachycardie ventriculaire, peut entraîner une perte de conscience et un arrêt cardiaque, suivis de la mort de l'organisme.

2.2 Les facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risques permettent d'identifier les sujets à risque d'événement cardiovasculaire et de définir des stratégies d'intervention en fonction des facteurs de risques présents.

On distingue plusieurs facteurs responsables de l'augmentation de l'incidence de l'athérosclérose.

Ils sont classés en deux groupes :

- ▶ Les facteurs de risque constitutionnels ou non modifiables ;
- ▶ Les facteurs environnementaux liés à des facteurs comportementaux ou à l'environnement.

2.2.1 Les facteurs de risque non modifiables ou constitutionnels (Carriel et al., 2015)

Ils regroupent l'hérédité, l'âge et le sexe masculin.

a) L'hérédité

Ce sont les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire ayant touché un ou plusieurs parents du premier degré, ils sont d'autant plus importants si l'âge de survenue des événements est précoce dans la famille : père < 55 ans et mère < 65 ans.

Ces événements sont la survenue d'un :

- ✚ Infarctus du myocarde ou la mort subite avant 55 ans chez le père ou le frère.
- ✚ Infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou la sœur (Has., 2008).
- ✚ AVC précoce avant 45 ans.

b) L'âge

Les lésions d'athérosclérose apparaissent précocement et s'aggravent avec l'âge. Elles intéressent en premier lieu les niveaux aortique, coronarien puis carotidien. Ce facteur de risque reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque :

- > 50 ans pour l'homme

- > 60 ans pour la femme.

c) Le sexe masculin

Le risque d'athérosclérose est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Ceci, à cause de l'influence bénéfique des oestrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. De ce fait, la femme est protégée du risque cardiaque jusqu'à 10 à 15 ans après la ménopause. Néanmoins, le risque d'AVC concerne à part égal les deux sexes.

2.3 Les facteurs de risque modifiables ou environnementaux

Ils sont représentés par le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie (l'élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de la diminution du HDL-cholestérol), l'obésité abdominale et les facteurs psychosociaux.

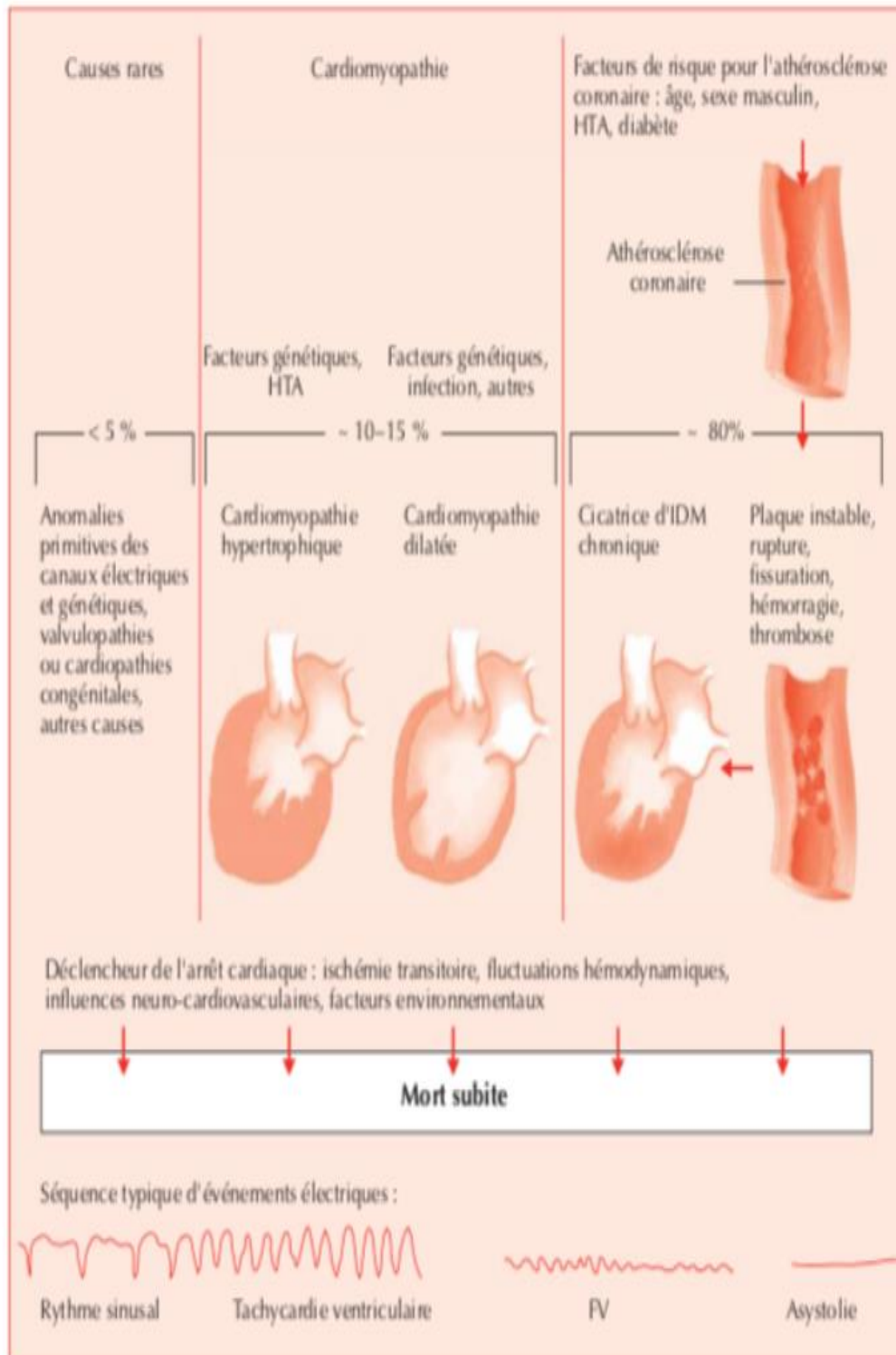


Figure 2 : Hypothèses physiopathologique associées à la mort subite (Cheung., 2019).

Chapitre II : Les polyphénols

3 Définition de polyphénol

Les polyphénols sont les composés bioactifs d'origine végétale les plus courants. Les monomères de base formant ces métabolites secondaires sont des cycles phénoliques.

Ces composés ont une importance physiologique et morphologique considérable chez les plantes, où ils jouent des rôles importants dans la croissance, la reproduction, la pigmentation des plantes et leurs mécanismes de défense contre les rayons UV et les agents pathogènes (**Hu et al., 2016**). La qualité et la quantité de polyphénols dans les plantes peuvent varier considérablement en raison de différents facteurs intrinsèques et extrinsèques tels que le génotype de la plante, la composition du sol, la maturité et les conditions de culture (**Faller et al., 2010**). Structurellement, les composés phénoliques comprennent un ou plusieurs cycles aromatiques avec un ou plusieurs groupes hydroxyle (-OH), allant des simples molécules phénoliques aux composés hautement polymères.

La plupart des composés phénoliques naturels existent sous forme conjuguée ; monosaccharides et polysaccharides attachés à un ou plusieurs groupes phénoliques, qui peuvent également exister sous forme de dérivés fonctionnels tels que les esters et les esters méthyliques (**Molino et al., 2016**).

Des simples molécules phénoliques de faible poids moléculaire telles que les acides phénoliques aux composés hautement polymérisés tels que les tanins.

4 Classification des polyphénols :

Les polyphénols sont une grande classe de produits chimiques qui peuvent être classés selon le nombre et la disposition des atomes de carbone. Ces molécules sont souvent combinées avec des sucres et des acides organiques.

4.1 Flavonoïdes :

C'est la classe la plus représentative des composés phénoliques. Ces molécules ont des structures et des propriétés chimiques différentes (**Tsimogiannins et al., 2006**). Elles sont presque considérées comme les pigments universels des plantes, qui peuvent participer au processus photosynthétique (**Mukohata et al., 1978**), de régulation des gènes et au métabolisme de la croissance (**Havsteen., 2002**). Actuellement, environ 4000 flavonoïdes sont connus et utilisés (**Edenharder et al., 2003**). Tout le même squelette de base de quinze atomes

de carbone disposés en configuration C6-C3-C6 de type phényl-2-benzopyrane synonyme de la structure 2-phénylchromane (Yao et al., 2004).

Les propriétés chimiques des flavonoïdes dépendent de leur classe structurale, degré d'hydroxylation et de méthylation, degré de polymérisation, substitution sur le cycle C et conjugaison, c'est-à-dire présence de : double liaison C2-C3, groupe 3-O et fonction d'oxydation 4-oxo (Yao et al., 2004 ; Tsimogiannins et al., 2006). En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines ; flavonoles ; isoflavonoles ; flavones ; isoflavones ; flavanes ; isoflavanes ; flavanols ; isoflavanols ; flavanones ; isoflavanones ; auronones (Havsteen., 2002 ; Edenharder et Grünhage., 2003).

4.2 Anthocyanosides :

Ce sont les pigments vacuolaires rouges, roses, mauves, violets, bleus ou violets de la plupart des fleurs et des fruits (Bruneton., 1993). Ils sont caractérisés par le groupe hydroxyle en position 3 lié à une liaison hétéroside (anthocyanidine). Leurs aglycones (anthocyanes) sont des dérivés du cation 2-phényl-benzopyrane, communément appelé cation flavylum. Ces pigments représentent des signaux visuels pour attirer les pollinisateurs (insectes, oiseaux) (Brouillard et al., 1997 in Bahorum., 1997).

4.3 Tannins :

Cette classe fait référence au nom générique descriptif des substances phénoliques polymères, avec des poids moléculaires entre 500 et 3000, qui se produisent avec la réaction classique des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (Haslam., 1996 ; Cowan., 1999). On distingue deux groupes de tannins différents par leur structure et par leur origine biogénétique :

4.3.1 Tannins hydrolysable

Sont des oligomères ou des polyesters de sucres et de quantités variables d'acides phénoliques. Le sucre est généralement le D-glucose et l'acide phénolique est l'acide gallique dans le cas des tanins galliques, ou l'acide ellagique dans le cas des tanins (Bruneton., 1993 ; Cowan., 1999).

4.3.2 Tannins condensés ou tannins catechiques ou proanthocyanidols

Ils sont fondamentalement différents des tanins hydrolysables car ils ne contiennent pas de sucre dans leurs molécules et leur structure est similaire à celle des flavonoïdes. Ce sont des polymères flavan constitués d'unités flavan-3-ol liées entre elles par des liaisons carbonées. Les

proanthocyanidines ont été isolées ou identifiées dans toutes les flores, gymnospermes et fougères (Bruneton., 1999).

4.4 Phénols simples et les acides phénoliques :

Le terme acide phénolique peut être appliqué à tous les composés organiques ayant au moins une fonction carboxyle et un groupe hydroxyle phénolique. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique.

4.4.1 Acide phénols dérivés de l'acide benzoïque

Les acides phénoliques C₆-C₁ sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque et sont très courants, à la fois sous forme libre et liés sous forme d'esters ou d'hétéroglycosides. L'acide gallique et son dimère (acide hexahydroxydiphénylcarboxylique) sont les éléments constitutifs des tanins hydrolysables. D'autres aldéhydes correspondant à ces acides, comme la vanilline, sont largement utilisés en pharmacie (Bruneton., 1993).

4.4.2 Acide phénols dérivés de l'acide cinnamique

La plupart des composés phénoliques acides (p-coumarique, caféique, férulique, sinapique) en C₆-C₃ sont très largement distribués ; d'autres (o-coumarique, o-acide férulique) peu fréquents (Bruneton., 1993). L'acide cinnamique et l'acide caféique sont des représentants communs des dérivés phénylpropanoïdes avec divers degrés d'hydroxylation et de méthylation (Cowan., 1999).

4.5 Phénols simples

Ex : catéchol, gaiacol, phloroglucinol... assez rares dans la nature, à l'exception de l'hydroquinone, présente dans plusieurs familles (Azalée, Rosacées...). Deux phénols hydroxylés, le catéchol à deux groupes OH et le pyrogallol à trois groupes OH, se sont révélés toxiques pour les micro-organismes (Cowan., 1999).

4.6 Coumarines :

Les coumarines sont également des dérivés C₆-C₃ et appartiennent au groupe des composés avec des groupes hydroxyles benzo- α -pyrone connus (O'Kennedy et Thornes., 1997). Ils existent dans la nature sous forme libre ou en association avec des sucres. Ils sont responsables de l'odeur caractéristique du foin (Cowan.,1999).

4.7 Quinones :

Ce sont des oxygénés, correspondant à l'oxydation des dérivés aromatiques par deux substitutions céto. Ils sont caractérisés par des unités 1,4-dicétocyclohexa-2,5-diène (para-quinone), ou éventuellement des unités 1,2-dicétocyclohexa-3,5-diène (ortho-quinone) (**Bruneton., 1993**). Elles sont ubiquitaire dans la nature, principalement dans le règne végétal et sont fortement réactifs (**Cowan., 1999**).

4.8 Stilbène :

Les membres de cette famille ont la structure C6-C2-C6 des flavonoïdes, qui sont des phytoalexines, des composés produits par les plantes en réponse à l'attaque par des agents pathogènes fongiques, bactériens et viraux (**Crozier et al., 2006**).

4.9 Lignanes :

La formation de ces composés implique la condensation d'unités phénylpropane (C6-C3). Ils sont botaniquement répandus, avec des centaines de composés isolés dans environ soixante-dix familles.

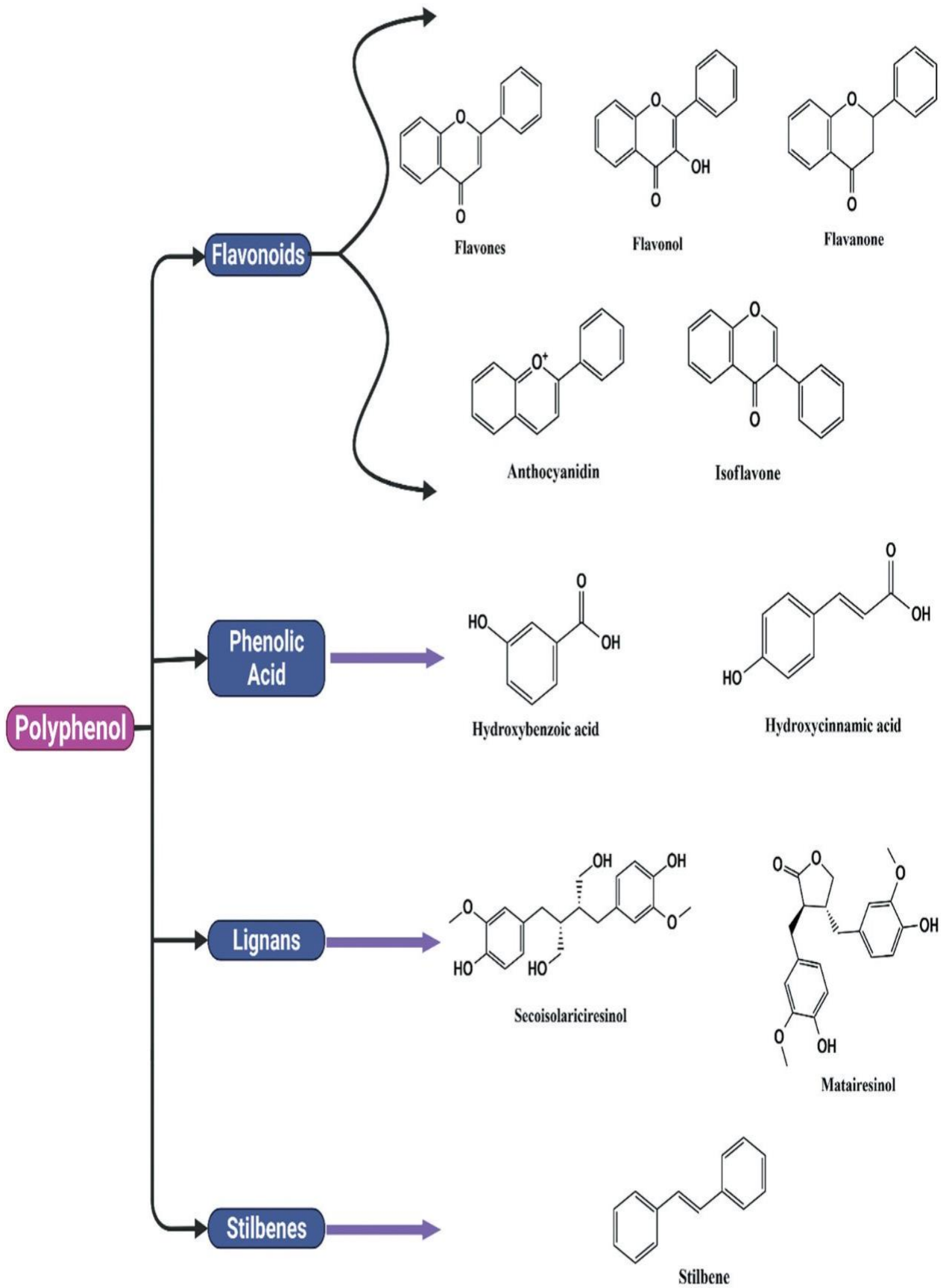


Figure 3 : Classification of polyphenols. (Mitra et al., 2022)

5 Consommation journalière

Compte tenu de la diversité structurale, de la distribution et de l'abondance des polyphénols dans les fruits ou les légumes, il est difficile de déterminer l'apport quotidien moyen en polyphénols d'un individu. Par exemple, les concentrations de polyphénols totaux peuvent varier de 140 mg/kg de poids frais dans les pommes de terre à 5,5 g/kg de poids frais dans les cerises (Scalbert et al., 2008). Une liste d'ingrédients indiquant la concentration en polyphénols d'un aliment donné peut donner une estimation de l'apport quotidien en polyphénols. La table Phenol-Explorer, développée par l'INRA avec des partenaires industriels et académiques, identifie les polyphénols dans les aliments de manière plus large que les méthodes existantes et rassemble les caractéristiques associées à 502 polyphénols dans 452 aliments (Pérez Jimenez et al., 2000). Le tableau est continuellement mis à jour au fur et à mesure que les scientifiques identifient de nouvelles structures de polyphénols à l'aide d'instruments analytiques de haute performance tels que des spectromètres de masse. (Kuhnau et al., 1976) Aux États-Unis, la consommation de polyphénols est estimée à 1 g/jour, dont 460 mg de proanthocyanidines, 200 mg de catéchines, 180 à 215 mg d'anthocyanes et 115 mg de flavonoïdes et de flavonols, sans tenir compte des acides phénoliques, des lignanes ou des stilbènes. La comparaison de la consommation de la vitamine C (90 mg/j), des caroténoïdes (5 mg/j) et de la vitamine E (12 mg/j) à celle des polyphénols (1g/j) révèle que cette dernière est bien supérieure aux autres (Scalbert et al., 2008).

Si on assume qu'un individu ayant une diète occidentale consomme environ 1g de polyphénols par jour et que le volume de l'intestin est d'environ 6.25 litres, les entérocytes sont alors exposés à une concentration de 235 µg/mL de polyphénols par jour.

6 Sources des composés polyphénoliques

Chez les végétaux supérieurs, plusieurs milliers de composés ont une structure polyphénolique et plusieurs centaines d'entre eux se retrouvent dans les plantes alimentaires. Les principaux groupes de polyphénols comprennent les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, les stilbènes et les lignanes ; ces groupes sont en outre classés en plusieurs sous-classes décrites ci-dessous (tableau 1). (Quideau et al., 2011). En plus de cette variété, les polyphénols peuvent être combinés avec et avec différents glucides et acides organiques.

Les domaines d'application des composés polyphénoliques naturels sont vastes et offrent des avantages à la fois physiologiques et commerciaux. Par exemple, l'écorce de grenade, riche en tanins et autres polyphénols, est utilisée pour teindre des tissus non synthétiques dans le sous-

continent indien (Davulcu et al .,2014) .Les polyphénols, en particulier les tanins, ont été utilisés historiquement pour le tannage du cuir (Ajmal et al .,2014).

Tableau:1 Classification et sources des composés polyphénolique(Mitra et al., 2022)

Polyphénols	Sous-classes	Exemples	Sources
Acide phenolic	Acides hydroxybenzoïques	Acide protocatéchuique, acide gallique	Acide gallique : Radis noir, fruits rouges et oignons Acide protocatéchulique : Hibiscus sabdariffa, Olea europaea, Eucommia ulmoides, Vitis vinifera
	Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique, acide coumarique, curcumine, acide férulique	Myrtille, café, grains de café, poire, canneberge, citron, cerise (douce), jus de pomme,
Flavonoids	Flavonols	Kaempférol, myricétine, quercétine	Quercétine : épices, légumes, fruits, boissons, jus de fruits, Myricétine : Légumes, vin rouge, fruits, thé, baies, noix Kaempférol : raisins, pommes, thé vert,
	Flavones	Lutéoline, apigénine	Lutéoline : Céleri, origan, brocoli, persil, poivron vert, Apigénine : persil, camomille, céleri, vigne-épinards,
	Flavanones	Ériodictyol, hespérétine, naringénine	Eriodictyol : Citrons et églantier Hesperetin : Orange amère, orange, petit grain,

Synthèse bibliographique

			citron vert, citron, jus d'orange
	Anthocyanidines	Cyanidine, pétunidine, malvidine delphinidine, pélargonidine	Thé, vins, légumes, fruits, huile d'olive, noix, céréales, myrtilles, canneberges,
Tannins	Isoflavones	Génistéine, daidzéine	Pépins de raisin, fraises,
	Tanins condensés	Polymères de monomères polyhydroxyflavan-3-ol	jus de pomme, framboises, noix, grenade, muscat, mûre, olive, pêche, prune, doliques à œil noir, pois chiche, lentilles, vin rouge/blanc, haricot, cacao, thé, chocolat, cidre, fruits immatures
	Tanins hydrolysables	Esters d'acide gallique (gallo- et ellagi-tannins)	
Stilbenes	Phytoalexine	Resveratrol	Vin rouge, arachides,
Lignans	Lignanes et néolignanes classiques	Sécoisolaricirésinol, sésamol, entérodiol, pinorésinol, alcool coniférylique	raisins, produits à base d'arachides et soja Graines de lin, graines de lin, graines de soja, graines

7 Effet biologique de polyphénol

7.1 Polyphénols et cancer

Les propriétés anticancéreuses des polyphénols ont été de nombreuses études in vitro, utilisant des cultures de cellules cancéreuses ou de l'animal prétraitement avec des produits chimiques cancérigènes. Cependant, les données disponibles sur les effets des polyphénols sur le cancer chez l'homme sont assez différentes. L'effet des polyphénols sur les lignées cellulaires cancéreuses humaines est généralement protecteur et réduit le nombre de tumeurs et leur croissance (Scalbert et al., 2005).

Plusieurs mécanismes d'action ont été identifiés : activité œstrogénique ou anti-œstrogénique, effets antiprolifératifs, induction de l'arrêt du cycle cellulaire ou de l'apoptose, prévention du stress oxydatif, activité anti-inflammatoire, altération de la signalisation cellulaire (**Garcia-Lafuente et al .,2009**)

Il a été démontré que l'administration orale d'acide ellagique réduisait l'expression du facteur de transcription NF-κB et des enzymes COX-2 et iNOS au cours de la carcinogenèse colique induite chimiquement chez le rat (**Umeslama .,2010**). De plus, la génistéine limite la croissance des tumeurs hormono-sensibles grâce à ses propriétés oestrogéniques, expliquant ainsi en partie l'effet protecteur des isoflavones observé dans des modèles de cancer du sein et de la prostate (**Lamartiner et al .,2002**).

7.2 Polyphénols et diabète

L'administration aiguë ou chronique de polyphénols a montré des effets sur la glycémie dans des modèles animaux : les polyphénols agissent par différents mécanismes, dont l'inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal (**Dembinskukiec et al .,2008**), ou son assimilation dans les tissus. Périphérique (inhibition de la gluconéogenèse, stimulation adrénergique de la captation du glucose par les cellules β pancréatiques ou stimulation de la libération d'insuline) (**Scalbert et al., 2005**). Par rapport aux animaux, il existe moins de données sur l'effet protecteur des polyphénols sur le diabète chez l'homme. Il a été démontré que la consommation de 400 ml de café décaféiné n'a aucun effet sur la glycémie lors de l'ingestion de glucose ; cependant, il diminue la sécrétion du polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) et augmente la sécrétion de glucagon, retardant ainsi l'absorption du glucose (**Johnston et al., 2003**). Chez les patients diabétiques de type II, l'administration pendant 2 mois d'un complément alimentaire contenant des anthocyanes, des flavonoïdes et de l'acide auranthénolique à raison de 50 mg par jour n'a eu aucun effet sur la glycémie (**Bonina et al ., 2002**). Cependant, certaines données épidémiologiques suggèrent que les polyphénols pourraient encore avoir un effet protecteur, la consommation de café (riche en acide chlorogénique) étant associée à un risque réduit de diabète de type II (**Van Dam et al .,2002**).

7.3 Polyphénols et inflammation

Les propriétés antioxydantes des polyphénols ont longtemps été considérées comme le principal phénomène expliquant leurs effets protecteurs. Cependant, de nombreuses études ont pu montrer que les polyphénols et leurs métabolites peuvent également agir comme modulateurs des voies de signalisation inflammatoires. Des études chez des individus sains ont montré

qu'une alimentation riche en fruits et légumes était inversement associée aux marqueurs inflammatoires plasmatiques (CRP, IL-6) (Salas ., 2008), tandis que l'apport en anthocyanes était associé à une diminution des taux de cytokines circulantes (IL-8, IL-13, et IFN- α) (Karshe et al. ,2007), ou une augmentation de la capacité antioxydante du plasma due à la consommation de jus de fruits concentrés a été associée à une réduction des cassures de brins d'ADN (Nantz et al. ,2006).

L'inflammation est la réponse immunitaire de l'organisme à une attaque par des agents pro-inflammatoires (par exemple, des lipoprotéines oxydées, des marqueurs de stress oxydatif) provenant de virus, de bactéries ou d'autres sources. L'inflammation est régulée avec précision pour limiter les modifications des biomolécules de l'hôte. Cependant, une régulation inappropriée de ce phénomène conduit à un état inflammatoire chronique (Bengmark et al .,2004), et la plupart des affections chroniques mentionnées ci-dessus ont une composante inflammatoire (Hotmisliligil et al .,2006). Diverses études sur le rôle protecteur des polyphénols dans ces contextes pathologiques ont montré qu'ils réduisent les marqueurs inflammatoires (Gonzalez et al., 2010) et agissent sur un certain nombre de cibles moléculaires centrales aux voies de signalisation inflammatoires (Santangelo et al., 2007).

Des études in vitro et in vivo ont montré que les polyphénols peuvent agir sur les activités enzymatiques de l'acide arachidonique (AA) μ phospholipase A2, du métabolisme de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase. Ils affectent également la production de NO en modulant l'activité de NOS. Des études in vitro ont également montré que les flavonoïdes tels que la lutéoline ou l'apigénine inhibent la production de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, et que la quercétine inhibe la production de TNF par les macrophages stimulés par les lipopolysaccharides (LPS) - α), le kaempférol inhibe l'expression et la sécrétion de TNF- α , IL-1 β ou IL-6 dans les mastocytes (Gonzalez et al., 2010). Par ailleurs, les polyphénols sont maintenant connus pour exercer leur activité anti-inflammatoire en agissant sur l'activation du facteur de transcription NF- κ B aussi bien in vitro qu'in vivo (Santangelo et al., 2007).

7.4 Polyphénols et autres pathologies

Les polyphénols ont montré des effets protecteurs dans d'autres affections telles que la sclérose en plaques, l'ostéoporose et les affections liées au vieillissement cérébral (maladie d'Alzheimer, autres démences, maladie de Parkinson, etc.) (Spencer et al .,2010). Les composés phénoliques peuvent également atténuer les infections d'origine virale ou bactérienne (Ghedira et al. ,2005).

Chapitre III : la relation entre les maladies cardiovasculaires et polyphénol

Diverses études portant sur des essais cliniques, des données épidémiologiques, et des études in vitro et in vivo ont été menées pour établir une relation causale entre une alimentation riche en PC et une meilleure santé, et d'autre part pour mieux comprendre ses mécanismes de protection, notamment Ces composés confèrent cardiovasculaire. Historiquement, les effets cardioprotecteurs des PC ont été largement attribués à leur capacité à moduler les mécanismes de défense antioxydante cellulaire. La CP agit en favorisant la synthèse d'enzymes antioxydantes telles que la SOD, la catalase, la glutathion transférase (GST) et la glutathion peroxydase (GPx). Au fil du temps, différents groupes de recherche ont démontré que les PC peuvent également réguler l'expression de certains gènes et certaines voies de signalisation intracellulaires dans le myocarde (**Khurana et al., 2013**). Ces derniers semblent activer les voies qui augmentent les enzymes antioxydantes (FOXO, AMPK, Nrf2), tout en inhibant les voies pro-inflammatoires, pro-fibrotiques et pro-apoptotiques (NF- κ B, PI3K/Akt, TGF- β /Smad, ERK 1 /2) (**Dai .,2012**). Le processus par lequel les PC activent ou inhibent les voies de signalisation myocardiques est détaillé dans les paragraphes suivants. Les effets antioxydants et bénéfiques des PC sur le système cardiovasculaire peuvent provenir d'effets vasodilatateurs, antithrombotiques, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, hypolipidémiques et anti-athérosclérotiques. Les effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires et anti-athérogéniques sont décrits ci-dessous.

8 Polyphénol et effets antiathérogéniques

L'un des effets bénéfiques les plus fréquemment étudiés des PC est leur capacité à améliorer le profil lipidique en inhibant l'accumulation de lipides dans les parois artérielles et l'occlusion artérielle subséquente. Lorsque le cholestérol sanguin transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL) pénètre dans les parois des vaisseaux sanguins, il s'oxyde. Ainsi, les vaisseaux sanguins réagissent, les cellules endothéliales attirent les monocytes et les monocytes

deviennent des macrophages. Les macrophages attaquent les LDL oxydées, ce qui conduit à la formation de cellules mousseuses (mousseuses). Face à cette attaque des vaisseaux sanguins, les cellules endothéliales répondent par une augmentation des cytokines (IL-1 et TNF- α), des chimiokines et une augmentation des facteurs de croissance qui attirent les monocytes pour qu'ils adhèrent aux cellules endothéliales. La CP agit en inhibant la sécrétion des molécules d'adhésion, l'entrée des LDL dans la paroi vasculaire et en stimulant l'efflux de cholestérol des macrophages qui se transforment en cellules spumeuses (**Scalbert et al., 2005**).

9 Polyphénol et hypertrophie cardiaque

Il a été démontré que de nombreux antioxydants inhibent l'hypertrophie cardiaque induite par les ROS in vivo et in vitro. L'effet protecteur de l'EGCG sur l'hypertrophie est associé à l'amélioration du stress oxydatif induit par la surcharge de pression. D'autre part, il a été suggéré que le mécanisme par lequel les flavonoïdes préviennent l'hypertrophie cardiaque est principalement dû à la prévention de l'apoptose chez les CMs (**Sheng et al., 2007**). Dans l'hypertrophie cardiaque, l'action de SERCA est affectée, de sorte que la concentration de Ca²⁺ dans le cytosol augmente, entraînant des lésions tissulaires, l'apoptose et la contractilité cardiaque. Certains flavonoïdes augmentent considérablement la viabilité du CM en raison de la préservation de la fonction SERCA, qui séquestre normalement le Ca²⁺ dans le réticulum sarcoplasmique, permettant la relaxation (**Horakova., 2011**).

10 Polyphénol et effet anti-inflammatoire

Un important processus inflammatoire prend place durant les maladies cardiovasculaires. Le stress oxydatif favorise une augmentation des enzymes oxydatives telles que COX et LPO, qui sont impliquées dans la libération de nombreux médiateurs inflammatoires, tels que les chimiokines, les cytokines, les leucotriènes et les thromboxanes (**Quinones et al., 2013**). Il a été démontré que la CP, en particulier la quercétine et la RVT, inhibe l'activité des enzymes COX-1 et COX-2 (**Crescente et al., 2009**). En réponse à divers stimuli inflammatoires (tels que TNF- α , IL-6 et CRP), les cellules endothéliales expriment des molécules d'adhésion spécifiques (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1) et molécule d'adhésion intracellulaire I (ICAM-1) (**Tangney et Rasmussen., 2013**). RVT a été montré pour réduire la surexpression de ces molécules d'adhésion en inhibant la voie du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) dans les cellules endothéliales, atténuant ainsi la réponse inflammatoire (**Deng et al., 2011**). Le NF- κ B pourrait être la principale cible moléculaire des effets anti-inflammatoires observés de la CP dans le système vasculaire. Cette protéine peut réguler le processus inflammatoire en

régulant l'expression de gènes pro-inflammatoires. Plusieurs CP ont été décrites comme des inhibiteurs de la voie NF- κ B, capables de moduler des points moléculaires en amont de la cascade de signalisation, affectant ainsi toutes les étapes ultérieures. L'activation de la voie NF- κ B nécessite la phosphorylation d'IKK (protéine kinase I κ B) (Aneja et al., 2004). La quercétine, le kaempférol, l'EGCG, la catéchine et l'épicatéchine ont réduit l'activité IKK. Normalement, une fois IKK activé, cette kinase phosphoryle I κ B, qui est alors ciblée pour la dégradation par le protéasome. RVT est l'un des nombreux CP qui empêchent la dégradation d'I κ B et par la suite l'activation de NF- κ B (Ma et al., 2015). La phosphorylation de p65 et sa translocation vers le noyau est également un point majeur d'activation de la voie NF- κ B. Les PC tels que l'acide caféique, l'apigénine et la quercétine inhibent la phosphorylation de p65 (Moon et al., 2009). Deux autres PC, la catéchine et l'épicatéchine, inhibent également le transport des protéines p50, qui font partie de la famille NF- κ B (Mackenzie et al., 2004). État de l'art 46 Certaines études ont montré que la CP peut également inhiber l'activation de MAPK (en particulier ERK 1/2), inhibant ainsi la stimulation de l'activité de NF- κ B et l'expression d'iNOS. Il a été rapporté que le cyanidine-3-O-glucoside et la quercétine peuvent inhiber l'activation de ERK1/2 (Pergola et al., 2006).

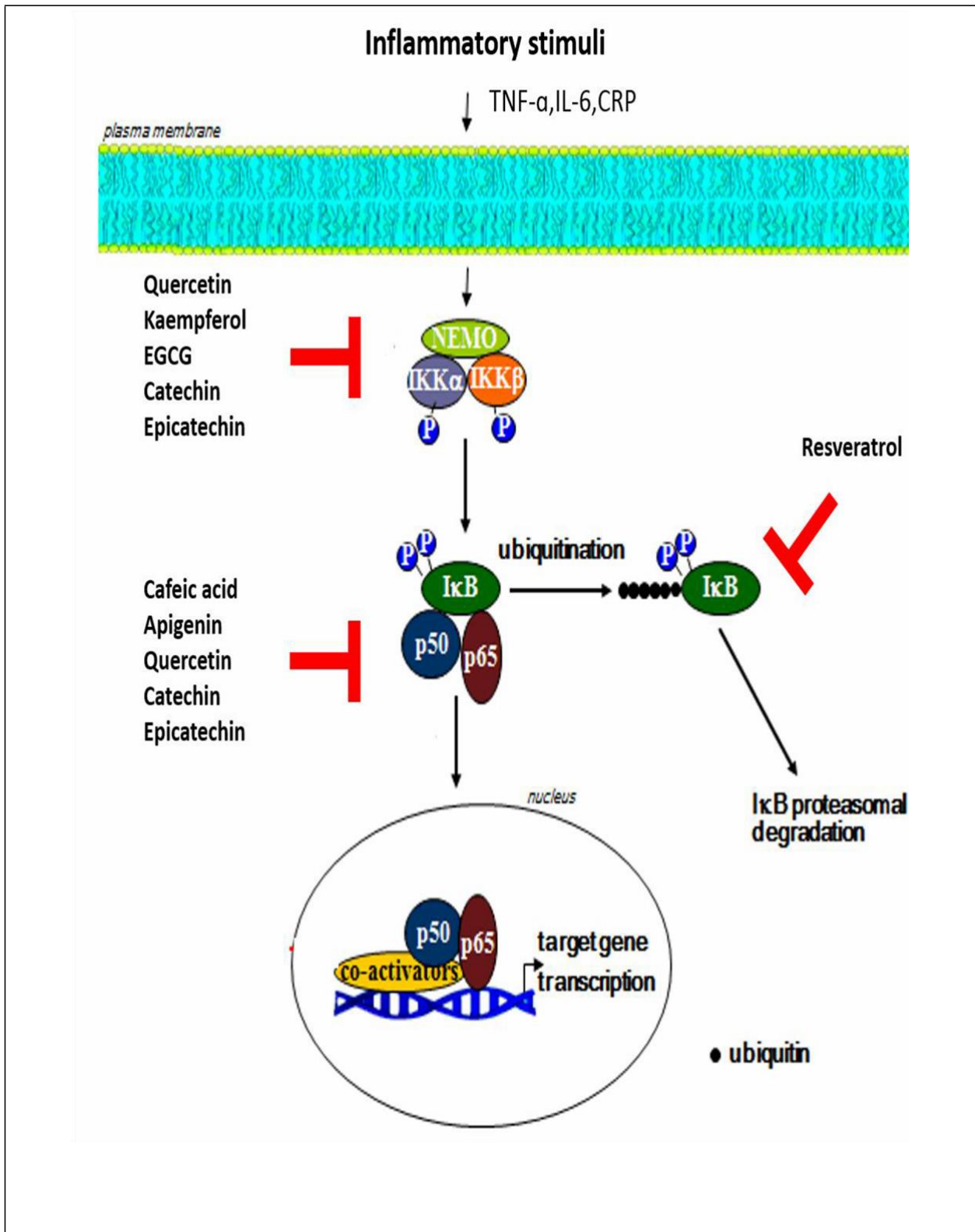


Figure 4: Modulation des CP de la cascadi de signalisation de NF- κ B

(Chacar et al., 2018).

11 Polyphénol et effet vasodilatateur

Lorsque la production et la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) sont en équilibre, on parle d'homéostasie vasculaire stable. Le NO est une molécule cardioprotectrice endogène qui joue un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire. En présence de radicaux libres, sa biodisponibilité diminue. Des études sur des anneaux artériels aortiques et mésentériques de rat ont montré que la PC dans le vin rouge peut induire une relaxation dépendante de l'endothélium. En fait, la PC du vin rouge peut induire l'activation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) par deux mécanismes (Figure 5) (**Perez et al., 2006**). Certaines PC, comme la delphinidine (une anthocyanine présente dans le vin rouge), déclenchent l'activation d'eNOS via le complexe Ca²⁺/calmoduline. Dans l'état de l'art des 44 cellules endothéliales quiescentes, eNOS est couplée à une protéine structurale : la protéine des petits vaisseaux. La delphinidine induit une augmentation de la concentration cytoplasmique de Ca²⁺ libre, favorisant ainsi la dissociation du complexe eNOS/protéine des petits vaisseaux. Ainsi, eNOS est activé en se liant au complexe Ca²⁺/calmoduline, entraînant la formation de NO. Alors que d'autres CP impliquent la voie phosphoinositide 3-kinase (PI3-Kinase)/AKT, conduisant à la phosphorylation d'eNOS, qui déclenche la libération de NO. Ainsi, la PC du vin rouge peut induire une relaxation dépendante de l'endothélium médiée par la libération de NO et implique principalement le GMP cyclique (cGMP) dérivé de l'hydrolyse du GTP par la guanylate cyclase (GC) soluble dans les cellules musculaires lisse (**Chataigneau et al., 2003**). Deux mécanismes par lesquels les composés phénoliques stimulent la formation de NO dans l'endothélium artériel (**Chataigneau et al., 2003**).

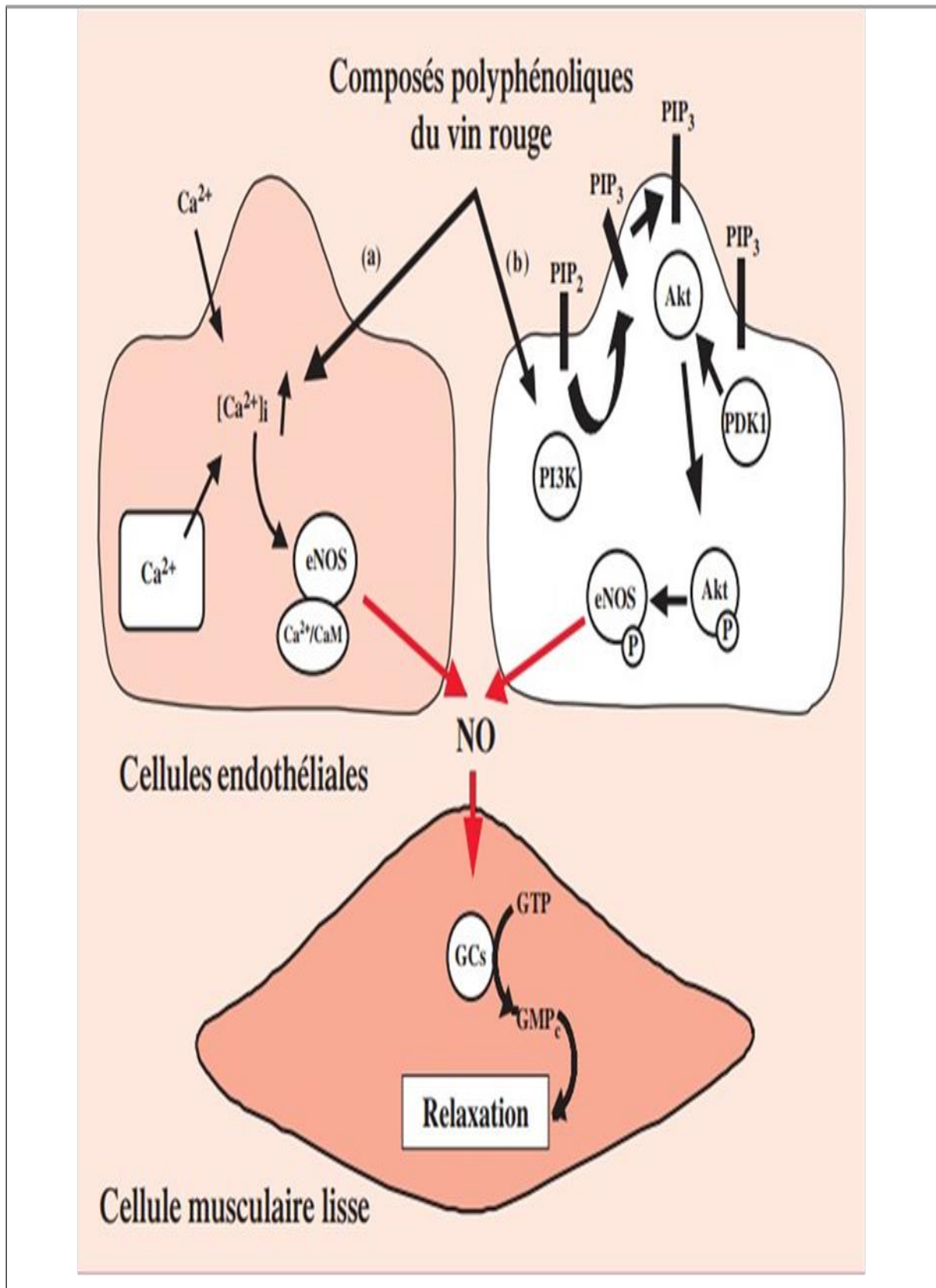


Figure 5: Les deux mécanismes par lesquels les composés phénoliques stimulent la formation endothéliale de NO dans les artères(Chataigneau et al.,2003)

Analyse des articles

Article 01 : Effect of Dietary Phenolic Compounds on Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Project; 10 Years of Follow-Up. Vázquez-Ruiz, Zenaida, Estefanía Toledo, Facundo Vitelli-Storelli, et al. 2022 Effect of Dietary Phenolic Compounds on Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Project; 10 Years of Follow-Up. Antioxidants 11(4): 783.

✓ **Objectif de la recherche**

Le but de cette étude était d'évaluer de manière prospective dans une population méditerranéenne l'association des IPP totaux et des sous-classes de (poly)phénols avec l'incidence des MCV dans la cohorte de diplômés universitaires de la Seguimiento Universidad de Navarra (SUN).

✓ **Matériel et méthodes :**

L'analyse comprend la population de 16 147 participants, avec un temps de surveillance moyen de 11,5 ans. Le FFQ semi-quantitatif vérifié par 136 dossiers alimentaires a été utilisé pour évaluer l'apport alimentaire précédent et 10 ans plus tard. La teneur en phénol (poly) fournie par les aliments est obtenue à partir de la version 3.6 du phénol-exploteur. Déterminez la somme de tous les IPP uniques de chaque enregistrement alimentaire de l'IPP (milligrammes de milligrammes de quotidien) comme le rapporte FFQ. Un groupe de groupes d'experts médicaux a révisé et confirmé l'affaire MCV. Ils ne comprenaient pas le régime alimentaire et le mode de vie des participants, et les ont classés en fonction de la classification des maladies internationales (CIM 10).

Les modèles de régression brute et multiple sont utilisés pour utiliser l'âge comme variables temporelles de base pour analyser les risques de MCV et PPI, et l'IPP contribue aux variables automatiques en fonction du nombre total d'énergie ou de catégories IPP. L'heure de saisie est définie comme la date du premier questionnaire, et l'heure de libération est la date de l'incident cardiovasculaire ou les participants remplissent leur dernier questionnaire de préoccupation ou la date de la date de décès causée par les décès non cardiovasculaires, les raisons non -cas. Une mesure répétée a été effectuée pour évaluer l'impact des changements de l'apport alimentaire sur les participants qui remplissent FFQ et l'analyse a été stratifiée et ajustée pour les mêmes facteurs de confusion que dans le modèle 1. La RR et la mesure répétée du modèle 1 sont calculées en excluant les participants âgés de 40 ans ou insuffisants pour évaluer cet effet. Chaque sous-catégorie du phénol (poly) répète toute analyse

Résultat

Au début, un-premier des participants à l'IPP a montré des médicaments cardiovasculaires plus élevés, une pression artérielle élevée et un diabète, mais c'était également la proportion la plus élevée de ne jamais fumer. L'apport de flavonoïdes est une classe de phénol, ce qui augmente le point total de cinq IPP. Les membres du régime méditerranéen sont progressivement passés d'un seul à la première à cinquième.

Dans le suivi de 185 652 suivis, un total de 123 nouvelles nouvelles confirmations médicales des cas de MCV (11,5 ans suivant -UL-UP) ont été observées. L'analyse de l'IPP total de faible niveau et élevé VS montre que le risque d'incidence de MCV est significativement plus élevé.

Ajustez l'énergie ± L'ET du PPI total était de 779,7±371,6 mg/jour, dont 55,5 % de flavonoïdes (432,8±271,6 mg/jour), 38,8 % d'acides phénoliques (302,9±151,9 mg/jour), 5 % d'autres (poly)phénols (40,5±33.1), 0,28% lignanes (2.2±1,0 mg/jour) et 0,15 % de stilbènes (1,2±2,6 mg/jour).

La meilleure contribution des composés phénoliques est liée à des risques MCV plus élevés. Par rapport à 4 chiffres minimum à cinq points, les variables de points les plus basses ajustent le rapport de risque: 1,85 (IC à 95%: 1 09 09-3,16). Dans le contexte du régime méditerranéen, un apport alimentaire modéré favorise les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, ce qui peut réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires. Le modèle de régression de Cox dépendante du temps a été utilisé pour évaluer la relation entre l'incidence du phénol (multi-) et des maladies cardiovasculaires majeures.

La meilleure contribution des composés phénoliques est liée à des risques MCV plus élevés. Par rapport à 4 chiffres minimum à cinq points, les variables de points les plus basses ajustent le rapport de risque: 1,85 (IC à 95%: 1 09 09-3,16). Dans le contexte du régime méditerranéen, la consommation alimentaire moyenne de composés phénoliques peut réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires. Le modèle de régression de Cox dépendante du temps a été utilisé pour évaluer la relation entre l'incidence du phénol (multi-) et des maladies cardiovasculaires majeures. La meilleure contribution des composés phénoliques est liée à des risques MCV plus élevés. Par rapport à 4 chiffres minimum à cinq points, les variables de points les plus basses ajustent le rapport de risque: 1,85 (IC à 95%: 1 09 09-3,16).

Article 2: Metabolomics strategy comprehensively unveils the effect of catechins intervention on the biomarkers of exposure to acrylamide and biomarkers of cardiometabolic risk

Wan, Xuzhi, Wei Jia, Qiao Wang, et al. 2022 Metabolomics Strategy Comprehensively Unveils the Effect of Catechins Intervention on the Biomarkers of Exposure to Acrylamide and Biomarkers of Cardiometabolic Risk. *Environment International* 169: 107517.

✓ **Objectif de la recherche**

Dans cette étude, Ils visent à étudier l'effet protecteur de thé (TP) et des catéchines sur la toxicité de l'exposition à l'acrylamide in vivo. Ils ont évalué les changements dans les biomarqueurs à court ou à long terme de l'acrylamide en réponse à la supplémentation en TP ou ses ingrédients antioxydants chez l'homme et le rat. De plus, son mécanisme protecteur potentiel sur le mode d'action de l'acrylamide in vivo a été étudiée plus en détail à l'aide de la méthode de métabolomique non ciblée.

✓ **Matériel et méthodes :**

▶ **Population étudié**

65 adultes ont été randomisés dans des groupes de polyphénols de thé (TP). Les critères d'inclusion étaient de 18 à 30 ans avec des indices de masse corporelle (IMC) allant de 19 à 25 kg/m².

44 rats mâles Sprague Dawley (SD) (âgés de six semaines, 190±20 g) ont été obtenus auprès de Laboratory Animal Co., Ltd. (Shanghai, Chine).

Ils ont été répartis au hasard dans le groupe des polyphénols du thé (TP) et dans le groupe témoin, et ont consommé des croustilles, équivalant à un apport d'acrylamide de 12,6 µg/kg de poids corporel, puis ont consommé des capsules de TP contenant 200 mg, 100 mg ou 50 mg. De phénol, ou un placebo équivalent. De plus, une analyse métabolomique urinaire non ciblée de rats exposés à l'acrylamide a été réalisée à l'aide d'une chromatographie liquide ultra-haute performance couplée à une spectrométrie de masse Orbitrap quadripolaire haute résolution.

1. Essai humain

Plus précisément, après une période de sevrage de 3 jours, chaque participant devait consommer un sac de croustilles individualisé correspondant au niveau d'exposition alimentaire estimé à l'acrylamide (12,6 µg/kg de poids corporel). Ensuite,

- ▶ Pour (groupe AA) le participant a reçu une capsule placebo contenant 350 mg d'amidon de maïs sans intervention,
- ▶ (groupe TPH) 200 mg de TP plus 150 mg d'amidon de maïs,
- ▶ (groupe TPL) 100 mg de TP plus 250 mg d'amidon de maïs
- ▶ (groupe TPM) ou 50 mg de TP plus 300 mg d'amidon de maïs.

Des échantillons d'urine des participants ont été prélevés avant le repas de croustilles (0 h) et 2, 4, 6, 8, 10, 14, 24, 36 et 48 h après l'ingestion et conservés à -4 °C jusqu'à l'analyse. Les participants étaient à jeun le matin, avant de prendre la puce (0j), 2j, 10j après avoir pris la puce, des échantillons de sang ont été prélevés par des infirmières professionnelles, et conservés.

2. Étude animale

Les rats du groupe témoin AA ont reçu 10 mg/kg Les rats des trois groupes d'intervention ont reçu en plus 20 mg/kg de TP (groupe TP), EC (groupe EC) ou EGCG (groupe EGCG) 30 min avant l'administration orale de 10 mg/kg d'acrylamide. Le groupe témoin a également reçu un volume égal d'eau avant l'exposition à l'acrylamide. Ensuite, au cours des 48 heures suivantes, tous les rats ont été transférés dans leurs cages métaboliques respectives pour recueillir des échantillons d'urine.

Après administration orale d'acrylamide et de catéchine pendant 15 jours, tous les rats ont été sacrifiés et des échantillons de sang ont été prélevés pour mesurer les concentrations d'HbAA et d'HbGA. Dans le même temps, 24 autres rats SD mâles ont été divisés au hasard en 4 groupes (6 rats dans chaque groupe) après une période d'adaptation d'une semaine. Plus précisément, 13 acrylamides ont été marqués avec l'isotope C (groupe AA) et un volume égal d'eau (groupe CK). Les rats des deux autres groupes d'intervention ont reçu 20 mg/kg EC (groupe EC) et 20 mg/kg EGCG (groupe EGCG) 30 minutes avant l'administration orale de 10 mg/kg de ¹³C₃-acrylamide, respectivement. Tous les rats ont ensuite été transférés dans leurs cages métaboliques individuelles pour le logement et des échantillons d'urine ont été collectés au cours des 48 heures suivantes.

✓ Résultats

Les résultats ont montré que la supplémentation en catéchine favorisait l'excrétion de N-acétyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyéthyl)-L-cystéine chez l'homme et le rat. Nous avons également constaté que l'intervention avec l'épigallocatechine gallate (EGCG) ou l'épicatéchine (EC) atténuait le rapport des adduits d'hémoglobine glycidylamide aux adduits d'hémoglobine

acrylamide dans le sang de rat. L'analyse métabolomique a révélé que l'intervention EGCG/EC régulait les métabolites exprimés de manière différentielle, notamment le L-glutamate, le 2-oxoglutarate, le citrate et la cystéinyglycine. L'analyse des voies de l'Encyclopédie des gènes et des génomes de Kyoto a en outre montré que la supplémentation en EGCG/EC, par le biais du métabolisme du glucose et des lipides (métabolisme de l'alanine, métabolisme de l'aspartate et du glutamate, métabolisme de la D-glutamine et du D-glutamate) et du métabolisme énergétique, les perturbations métaboliques induites par l'acrylamide étaient améliorées (cycle de l'acide tricarboxylique).

Notamment, la supplémentation en EGCG prévient le risque cardiométabolique après une exposition à l'acrylamide en modulant la phénylalanine et l'hippurate dans le métabolisme de la phénylalanine. Ici, nous démontrons les effets bénéfiques des catéchines en tant que principal composant antioxydant polyphénolique sur la toxicité de l'acrylamide grâce à des changements de biomarqueurs basés sur le profilage métabolique d'études humaines et animales.

Article 3 : Effect of a polyphenol-rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract on blood pressure in healthy adults: A parallel, randomized placebo-controlled trial

Ferguson, Jessica J.A., Christopher Oldmeadow, David Bentley, Shaun Eslick, and Manohar L. Garg 2022 Effect of a polyphenol-rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract on blood pressure in healthy adults: A parallel, randomized placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 71: 102896.

✓ **Objectif de la recherche**

L'hypertension artérielle (TA) est un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires et les taux de prévalence continuent d'augmenter avec le vieillissement des populations. La polymédication reste un fardeau chez les personnes âgées, des stratégies alternatives efficaces sont donc justifiées. Cette étude a examiné les effets d'un complément alimentaire riche en polyphénols contenant de l'extrait d'écorce de *Pinus massoniana* (PMBE) pour moduler la PA chez des adultes australiens en bonne santé.

✓ **Matériel et méthodes :**

➤ **Population étudiée**

62 adultes en bonne santé âgés de 55 à 75 ans ont été randomisés pour recevoir quotidiennement 50 ml de complément alimentaire contenant un placebo (0 mg de PMBE) ou du PMBE (1322 mg de PMBE) pendant 12 semaines.

La pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) en position assise ont été mesurées au départ, à 6 semaines et à 12 semaines. L'étude a également exploré l'effet du PMBE sur la régulation de la pression artérielle, stratifié par le statut SBP (optimalement élevé) et le statut médicamenteux SBP. Un modèle de régression à effets mixtes a été utilisé impliquant des effets catégoriels fixes du temps écoulé, de l'affectation du traitement et de leur interaction, et une interception aléatoire au niveau du **sujet** pour tenir compte des corrélations intra-sujet résultant des mesures. Étant donné que l'étude était une analyse secondaire, des modèles significatifs ont été vérifiés davantage en ajoutant des covariables et des calculs de puissance ont été effectués.

✓ **Résultats** :

Par rapport au départ, le PMBE a significativement réduit la PAS à 12 semaines (-3,29 mmHg, $p = 0,028$). Les personnes ayant une PAS normale à élever (> 120 mmHg) dans le groupe PMBE ont présenté une réduction de -6,46 mmHg par rapport au départ à 12 semaines ($p=0,001$). Il n'y avait pas de changement significatif chez ceux qui avaient des niveaux optimaux (≤ 120 mmHg). La pression artérielle systolique et diastolique n'a pas changé de manière significative dans les deux groupes d'étude. Parmi les personnes présentant des élévations normales de la PAS non médicamenteuse, il y avait une réduction significative de la PAS de 7,49 mmHg ($p = 0,001$) et de la DBP de 3,06 mmHg ($p = 0,011$) 12 semaines après le PMBE. Il n'y avait pas de différence statistique entre les groupes.

Article 4 : Efficacy of Dietary Polyphenols from Whole Foods and Purified Food Polyphenol Extracts in Optimizing Cardiometabolic Health: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Kiyimba, Tonny, Peter Yiga, Michael Bamuwanye, et al. 2023 Efficacy of Dietary Polyphenols from Whole Foods and Purified Food Polyphenol Extracts in Optimizing Cardiometabolic Health: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* 14(2): 270–282.

✓ **Objectif de la recherche**

Cette revue visait à déterminer l'effet combiné des polyphénols alimentaires sur les marqueurs de risque cardiométabolique et à comparer la différence d'efficacité entre les aliments riches en polyphénols entiers et les extraits de polyphénols alimentaires purifiés.

✓ Matériel et méthodes :

Population étudié

46 ECR impliquant 2 494 participants âgés en moyenne de 53,3 à 10 ans ont été inclus dans cette revue.

Les aliments riches en polyphénols entiers mais sans extraits de polyphénols alimentaires purifiés ont significativement réduit systolique (PAS, -3,69 mmHg ; IC à 95 % : -4,24, -3,15 mmHg ; P=0,00001) et diastolique (PAS, -1,44 mmHg ; IC à 95 % : - 2,56, -0,31 mmHg ; P = 0,0002) a entraîné un effet plus important (-3,04 cm ; IC à 95 % : -7,06, -0,98 cm ; P = 0,14). Pour le cholestérol total (-9,03 mg/dL ; IC à 95 % : -16,46, -1,06 mg/dL ; P=0,02) et les TG (-13,43 mg/dL ; IC à 95 % : -23,63, -3,23 ; P=0) et .01) ont été observées en considérant uniquement les extraits de polyphénols alimentaires purifiés. Aucun des matériaux d'intervention n'a affecté de manière significative le cholestérol LDL, le cholestérol HDL, le FBG, l'IL-6 et la CRP Lorsque des aliments entiers et des extraits ont été combinés, SBP, DBP, FMD, TG et cholestérol total ont été considérablement réduits.

✓ Résultat

Ces résultats suggèrent que les polyphénols, qu'ils soient sous forme d'aliments naturels ou d'extraits purifiés, pourraient être efficaces pour réduire le risque cardiométabolique. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la grande hétérogénéité entre les ECR et du risque de biais. L'étude est enregistrée en tant que CRD auprès de PROSP

DISCUSSION DES RESULTATS

Article 1 :

Ces résultats suggèrent que des apports sous-optimaux de (poly)phénols totaux (432,1 mg/jour ou moins) et de faibles apports de flavonoïdes (190,7 mg/jour ou moins) sont associés à un risque accru de MCV. Il peut maintenant être confirmé que l'effet cardioprotecteur persiste lorsque des mesures répétées sont prises à 10 ans de suivi. Il existe des preuves solides que, in vitro, la quercétine et les flavonols apparentés exercent des effets vasodilatateurs endothéliaux, des effets protecteurs sur la fonction endothéliale contre le stress oxydatif, des effets antiplaquettaires, une inhibition de l'oxydation des lipoprotéines, une faible densité et des molécules d'adhésion et une réduction d'autres marqueurs inflammatoires. (**mursurj et al .,2008**). De plus, il existe des preuves que la quercétine peut être un composé clé qui protège contre la forme la plus courante de maladie cardiovasculaire et contribue aux effets protecteurs fournis par les fruits et légumes, ceci est cohérent avec les **sources** alimentaires de flavonols rapportées dans la cohorte SUN (**douaire et al. ,2015**).

Des études antérieures ont montré qu'un apport élevé en lignanes à long terme réduit le risque global de maladie cardiovasculaire, bien que cet effet puisse être dû à un effet synergique avec l'apport en fibres (**Hu et al .,2021**).

Risque significativement accru de maladies cardiovasculaires dans le quintile d'apport le plus bas chez les personnes de plus de 40 ans, certaines preuves expliquant les mécanismes de protection endothéliale des acides hydroxycinnamiques , suggérant un rôle potentiel dans la prévention de la formation de thrombus ou du développement de lésions athérosclérotiques.

Article 2 :

De nouvelles preuves que les adduits d'hémoglobine de l'acrylamide et du glycidylamide sont associés à la prévalence des maladies cardiométaboliques (**Zhang et al., 2018a**). L'enrichissement en citrate dans le groupe exposé à l'acrylamide suggère que l'acrylamide peut perturber le métabolisme énergétique en interférant avec le cycle du TCA. En conclusion, la supplémentation en EGCG/EC améliorerait le métabolisme du glucose et des lipides et le métabolisme énergétique, et prévenait le risque cardiométabolique en modulant les métabolites essentiels impliqués dans le métabolisme du glutamate et le cycle du TCA.

Des études de cohorte antérieures ont également signalé des associations entre les concentrations de phénylalanine et le risque cardiovasculaire grâce au profilage des métabolites

(Wurtz et al., 2015). Les taux de phénylalanine sont significativement élevés chez les patients hypercholestérolémiques, ce qui suggère que la phénylalanine pourrait être un biomarqueur de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (Grimaldi et al., 2020).

Ce risque sous-jacent de MCV a été partiellement restauré par le traitement à l'EGCG, y compris des niveaux inférieurs de phénylalanine et d'hippurate. De plus, le traitement à l'EGCG a augmenté le concentré de tyrosine L, ce qui suggère que l'EGCG peut favoriser la conversion de la phénylalanine en tyrosine sous l'action de la phénylalanine-4-hydroxylase pour déttoifier l'exposition à l'acrylamide (Köpple., 2007). De plus, l'EGCG a amélioré le métabolisme des purines en augmentant l'abondance de xanthine et d'hypoxanthine par rapport au groupe exposé à l'acrylamide. Le superoxyde H₂O₂ se forme lors de l'oxydation de la xanthine, provoquant des dommages oxydatifs et un dysfonctionnement biologique (Xia et al., 2009). L'hypoxanthine est un métabolite du métabolisme de l'adénosine triphosphate et est un biomarqueur typique pour identifier l'ischémie myocardique aiguë (Farthing et al., 2015). Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que la supplémentation en EGCG pourrait sauver le risque cardiométabolique après une exposition à l'acrylamide en modulant le métabolisme de la phénylalanine et le métabolisme des purines.

Article3 :

L'intérêt thérapeutique du complément alimentaire PMBE pourrait être dû à sa richesse en polyphénols, avec une dose quotidienne apportant 432 mg de polyphénols totaux, dont 59,5 mg de PAC. Une revue systématique et une méta-analyse de six essais contrôlés randomisés humains (10 bras de traitement) impliquant 376 sujets sains, préhypertendus et légèrement hypertendus ont rapporté que la PAS, la PAD et la pression artérielle combinée étaient significativement associées à la diminution de la supplémentation en PAC. La réduction de la PAS était significativement plus faible dans les essais réalisés < 12 semaines par rapport à 12-16 semaines. L'effet de réduction de la PAS était bien inférieur à celui rapporté dans l'étude actuelle (-4,6 mmHg et -6,5 mmHg, respectivement), cependant, des doses plus élevées de PAS de 100 à 400 mg/jour ont été administrées dans les études incluses. Les six essais ont été complétés sous forme de comprimés/gélules, quatre avec du CAP de pépins/extrait de raisin, un avec de l'écorce de pin maritime français et un avec de l'extrait d'écorce. La gomme arabique. Les polyphénols alimentaires ont été proposés pour soulager l'hypertension et réduire la pression artérielle par des mécanismes tels que la réduction de l'expression médiée par le facteur nucléaire kB (NFκB) des cytokines inflammatoires ; en améliorant la superoxyde dismutase

(SOD), la catalase et en réduisant le stress oxydatif par l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase et réduction de la peroxydation lipidique ; Activation de la voie phosphoinositide 3-kinase/Akt sensible à l'oxydoréduction, entraînant une augmentation de la formation d'oxyde nitrique. Inhibe l'activité PAC. (Davinellis et al., 2016).

Une inhibition significative de l'ECA et du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase a été démontrée après l'intervention de l'SAA et peut contribuer aux mécanismes biologiques antihypertenseurs. Il a été démontré qu'il a des effets antihypertenseurs attribués à des effets antioxydants protecteurs contre le dysfonctionnement endothélial et la vasodilatation dépendante de l'endothélium médiée par l'activation de eNOS (feng et al., 2010).

Article 4 :

Cette méta-analyse visait à consolider les données existantes sur les effets des polyphénols alimentaires sur la tension artérielle, les lipides sanguins, la glycémie, le tour de taille, la fonction vasculaire et les marqueurs de l'inflammation. Dans l'ensemble, les polyphénols ont montré des effets bénéfiques sur certains résultats par rapport au placebo. De plus, des réductions significatives de la pression artérielle, des triglycérides et du cholestérol total ont été observées.

De même, il y a eu une nette amélioration de la fonction vasculaire, marquée par une augmentation de la fièvre aphteuse. Aucun effet substantiel sur le tour de taille et l'homéostasie du glucose n'a été observé. Une grande hétérogénéité a été observée pour tous les critères de jugement, à l'exception du PAS. De par leurs propriétés antioxydantes, les polyphénols alimentaires peuvent atténuer les dommages oxydatifs des lipides sanguins (I. Mdinavera et al., 2021). L'oxydation du cholestérol LDL en oxLDL est une étape critique dans l'athérosclérose, la dysfonction endothéliale et l'inflammation associée. L'USDA considère les anthocyanes comme les flavonoïdes anti-oxydation des LDL les plus puissants (Bhagnat et al., 2014).

Dans le même temps, les flavonoïdes réduisent l'inflammation postprandiale aiguë associée à un régime alimentaire occidental (Joseph et al., 2016).

En fait, l'Autorité européenne de sécurité des aliments a confirmé qu'un apport quotidien de 200 mg de flavanols de cacao améliore la fonction endothéliale et l'inflammation (Balzert et al., 2008).

Discussion des résultats

Les polyphénols ont des effets antihypertenseurs, notamment une augmentation de la biodisponibilité du NO et une régulation à la hausse de l'activité endothéliale de la NO synthase. Le NO est un puissant vasodilatateur qui abaisse la tension artérielle. De plus, les flavonoïdes, en particulier les flavanols, peuvent bloquer l'activité de l'ECA et abaisser la tension artérielle (Ried et al., 2012).

Conclusion

En conclusion, la consommation régulière de polyphénols maintient l'homéostasie de l'organisme au niveau cardiaque à long terme, les polyphénols restaurent la fonction cardiaque et contrecarrent les effets de l'âge sur le myocarde. L'hypertrophie, l'inflammation et la fibrose ont toutes été démontrées aux niveaux cellulaire et moléculaire. Les articles examinés montrent clairement que l'apport quotidien de polyphénols composés (CP) protège le cœur du remodelage lié à l'âge, ce qui suggère que l'apport quotidien de dérivés présentant les mêmes caractéristiques que le CP dans notre alimentation agira en ralentissant l'hypertrophie cardiaque pour protéger le cœur et fibrose et maintenir des performances fonctionnelles optimales. Les aliments riches en polyphénols, les plus abondants dans les fruits, les légumes et le cacao, suppriment une variété de risques cardiométaboliques. L'ampleur de l'effet du traitement variait selon le marqueur de risque.

Références bibliographiques

A

- **Aneja, R., Hake, P.W., Burroughs, T.J., Denenberg, A.G., Wong, H.R., Zingarelli, B.(2004).** Epigallocatechin, a green tea polyphenol, attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats. *Molecular medicine* 10, 55-62.
- **Amiot. M-J, Riollet. C, Landrier. J-F.(2009).** Polyphénols et syndrome métabolique. Université Aix-Marseille I & II, Nutriments lipidiques et prévention des maladies Métaboliques, Marseille. France.

B

- **Bruneton, J. (1993).** Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 2ème édition, Lavoisier Techniques & Documentation, Paris.
- **Bahorun, T. (1997).** Substances naturelles actives : La flore mauricienne, une source d’approvisionnement potentielle. *Food. Agric. Res. Council, Réduit, Mauritius*, 83-94.
- **Bonina F.P., Leotta C., Scalia G., Puglia C. (2002).** Evaluation of oxidative stress in diabetic patients after supplementation with a standardised red orange extract. *Diabetes Nutrition and Metabolism*. 15: 14-19.
- **Bengmark S. (2004).** Acute and "chronic" phase reaction-a mother of disease. *Clinical Nutrition*. 23: 1256-1266.
- **Balzer, T. Rassaf, C. Heiss, P. Kleinbongard, T. Lauer, M. Merx, et al., (2008).** Bénéfices durables de la fonction vasculaire grâce au cacao contenant des flavanols chez les patients diabétiques médicamenteux à double masque, essai contrôlé randomisé, *J. Am. Coll. Cardiol* 51 (22) (2008) 2141–2149, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.059>.

C

- **Cowan, M.M. (1999).** Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol Re*, 12 (4): 564- 582.
-
- **Chataigneau, T., Ndiaye, M., Schini-Kerth, V.B., (2003).** Effets vasodilatateurs des composés polyphénoliques du vin : rôle de NO et EDHF. *STV* 15, 433-441.
- **Crozier, A., Clifford, M.N., Ashihara, H. (2006).** Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Edt Blackwell Publishing Ltd.

Références bibliographiques

- **Crescente, M., Jessen, G., Momi, S., Holtje, H.D., Gresele, P., Cerletti, C., de Gaetano, G., (2009).** Interactions of gallic acid, resveratrol, quercetin and aspirin at the platelet cyclooxygenase-1 level. Functional and modelling studies. *Thrombosis and haemostasis* 102, 336-346.
- **Carrère, P., M. Héryn, J. Hélène-Pelage, A. Atallah, J. Inamo, et T. Lang, décembre. (2015).** « P4-29: Cardiovascular risk management in the French Caribbean : better coordination needed ». *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 35es Journées de l'Hypertension Artérielle 9th International Meeting of the French Society of Hypertension, 64,Supplement 1 (): S33.
- **Chacar, Stéphanie. s. d. (2018).** « Effet des composés phénoliques sur le vieillissement cardiaque et rénal: étude expérimentale chez le rat ».
- **Cheung-Toi-Cheung, Thomas (2019).** La prévention des maladies cardiovasculaires dans,un contexte de double insularité (île de Mariegalante): rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient. *DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE. Université bordeaux U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.1Avril2019.*

D

- **Dembinska-Kiec A., Mykkänen O., Kiec-Wilk B., Mykkänen H. (2008).** Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*. 99: ES109-ES117.
- **Deng, Y.H., Alex, D., Huang, H.Q., Wang, N., Yu, N., Wang, Y.T., Leung, G.P., Lee, S.M., (2011).** Inhibition of TNF-alpha-mediated endothelial cell-monocyte cell adhesion and adhesion molecules expression by the resveratrol derivative, trans-3,5,4'-trimethoxystilbene. *Phytotherapy research : PTR* 25, 451-457.
- **Dai, D.-F., Chen, T., Johnson, S.C., Szeto, H., Rabinovitch, P.S.(2012)a.** Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease. *Antioxidants & redox signaling* 16, 1492-1526.
- **DB Bhagwat, JM Haytowitz, Holden, (2014).** base de données USDA pour la teneur en flavonoïdes de certains aliments, version 3.1. Département de l'agriculture des États-Unis, Service de recherche agricole [Internet], Nutrient Data Laboratory (2014). Disponible depuis,<http://www.ars.usda.gov/nutrient data/flav>.

Références bibliographiques

- **Douaire, JI ; Geleijnse, JM; Gijbers, L.; Zock, P.; Kromhout, D.; Hollman, (2015).** PCH Effets des flavonoïdes purs épicatechine et quercétine sur la fonction vasculaire et la santé cardiométabolique : essai croisé randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *Suis. J.Clin. Nutr.* **2015**,101, 914–921. [RéfCroisée] [PubMed]
- **Dr. Luc Demaison & Pr. Kasra Azarnoush. (2019).** Influence de l'acide eicosapentaénoïque sur l'activité cardiaque et sa modulation par le stress oxydant – Perspectives pour l'obésité et l'endocardite aigüe humaines. These doctorat. Université - Clermont-Ferrand.2019.

E

- **Edenharder, R., Grünhage, D. (2003).** Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res*, 540: 1–18

F

- **Faller , A. L. K., &Fialho, E. F. N. U. (2010).** Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods. *Journal of Food Composition and Analysis*, **23** (6), 561-568.
- **Feng Z, Wei R, Hong Q, Cui S, Chen X. (2010).** L'extrait de pépins de raisin améliore l'expression de eNOS et la production de NO en régulant la phosphorylation de l'AKT médiée par le calcium dans l'endothélium traité au H₂O₂. *Cell Biol Int.* 2010;34(10).
- **Farthing, DE, Farthing, CA, Xi, L., (2015).** Inosine et hypoxanthine comme biomarqueurs de l'ischémie cardiaque : du laboratoire au point de service. *Exp. Biol. Méd.* 240 (6), 821–831.<https://doi.org/10.1177/1535370215584931>.

G

- **Garcia-Lafuente A., Guillamon E., Villares A et al. (2009).** Flavonoids as antiinflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation Research*. **58**: 537-552.
- **Ghedira K. (2005).** Les flavonoïdes: structures, propriétés biologiques, rôles prophylactiques et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*. **04**: 162-169.

Références bibliographiques

- **Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla M.V., Sanchez-Campos S., Tunon M.J. (2010).** Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *British Journal of Nutrition*. **104**: S15-S27.
- **Grimaldi, M., Palisi, A., Marino, C., Montoro, P., Capasso, A., Novi, S., Tecce, MF, D'Ursi, AM, Pastore, A(2020).** Profil métabolomique basé sur la RMN des sérums humains hypercholestérolémiques : Relation avec l'expression génique in vitro ? PLoS ONE 15 (4), e0231506.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231506>. Hartmann, EC, Boettcher, MI, Bolt,

H

- **Haslam, E. (1996).** Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J. Nat Pro*, 59: 205 215.
- **Havsteen, B.H. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therapeut*, 96: 67– 202
- **Hotamisligil G-S. (2006).** Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 444: 860-867.
- **HAS. (2008).** Artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs. . 1.
- **Horakova, L. (2011).** Flavonoids in prevention of diseases with respect to modulation of Ca-pump function. *Interdisciplinary toxicology* 4, 114-124
- **Hu, Q., & Luo, Y. (2016).** Polyphenol-chitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications. *Carbohydrate Polymers*, 151, 624-639.
- **Hu, Y. ; Li, Y.; Sampson, L.; Wang, M.; Manson, JE; Rimm, E.; Sun, Q.(2021)** Apport de Lignan et risque de maladie coronarienne.Confiture. *Coll. Cardol*.2021,78, 666–678. [RéfCroisée] [PubMed]

J

- **Johnston K.L., Clifford M.N., Morgan L.M. (2003).** Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *American Journal and Clinical Nutrition*. **78**: 728-733.

K

- **Kuhnau J. The flavonoids. (1976).** A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 1976;24:117-91.

Références bibliographiques

- **Karlsen A., Retterstol L., Laake P et al. (2007).** Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of proinflammatory mediators in healthy adults. *Journal of Nutrition*. **137**: 1951-1954.
- **K. Ried, TR Sullivan, P. Fakler, OU Frank, NP Stocks, (2012).** Effet du cacao sur la tension artérielle, *Cochrane Database Syst. Rev* (2012), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008893.pub2>, 8.
- **Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., Tai, T.C.(2013).** Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* **5**, 3779-3827.

L

- **Lamartiniere C.A., Cotroneo M.S., Fritz W.A Wang J., Mentor-Marcel R., Elgavish A. (2002).** Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *Journal of Nutrition*. **132** (3): 552S-558S.

M

- **Mukohata, Y., Nakabayashi, S., & Higashida, M. (1978).** Quercetin, an energy transfer inhibitor in photophosphorylation. *FEBS Lett*, **85**: 215– 218.
- **Mackenzie, G.G., Carrasquedo, F., Delfino, J.M., Keen, C.L., Fraga, C.G., Oteiza, P.I.,(2004).** Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF-kappaB activation at multiple steps in Jurkat T cells. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology **18**, 167-169.
- **Mursu, J. ; Voutilainen, S.; Nurmi, T.; Tuomainen, T.-P.; Kurl, S.; Salonen, JT(2008)** Apport en flavonoïdes et risque d'AVC ischémique et de mortalité par MCV chez les hommes finlandais d'âge moyen : étude sur les facteurs de risque de cardiopathie ischémique de Kuopio. *Br. J. Nutr.* **2008**, **100**, 890–895. [RéfCroisée] [PubMed].
- **Moon, M.K., Lee, Y.J., Kim, J.S., Kang, D.G., Lee, H.S.(2009).** Effect of caffeic acid on tumor necrosis factor-alpha-induced vascular inflammation in human umbilical vein endothelial cells. *Biological & pharmaceutical bulletin* **32**, 1371-1377
- **Ma, C., Wang, Y., Dong, L., Li, M., Cai, W.(2015).** Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF-kappaB and JAK/STAT signaling pathways. *Acta biochimica et biophysica Sinica* **47**, 207-213.

Références bibliographiques

- **Molino, S., Dossena, M., Buonocore, D., Ferrari, F., Venturini, L., Ricevuti, G., & Verri, M. (2016).** Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials. *Life Sciences*, 161, 69-77
- **Medina-Vera, L. Go - mez-de-Regil, AL Guti-errez-Solis, R. Lugo, M. Guevara-Cruz, J. Pedraza-Chaverri, et al., (2021)** Stratégies diététiques par les aliments à effet antioxydant sur la gestion nutritionnelle des dyslipidémies : une revue systématique. *Antioxydants*, Bâle 10 (2) (2021) 225, <https://doi.org/10.3390/antiox10020225>.

N

- **Nantz M.P., Rowe C.A., Nieves C.J et al. (2006).** "Immunity and antioxidant capacity in humans is enhanced by consumption of a dried, encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *Journal of Nutrition*. 136: 2606-2610.

O

- **Onem, E.; Gulumser, G.; Akay, S.; Yesil-Celiktas, O. (2014).** Optimization of Tannin Isolation from Acorn and Application in Leather Processing. *Ind. Crop Prod.* 2014, 53, 16–22. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.12.014.

P

- **Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., Andriantsitohaina, R. (2006).** Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free radical research* 40, 1054-1065.
- **Pergola, C., Rossi, A., Dugo, P., Cuzzocrea, S., Sautebin, L. (2006).** Inhibition of nitric oxide biosynthesis by anthocyanin fraction of blackberry extract. *Nitric oxide : biology and chemistry* 15, 30-39.
- **Perez-Jimenez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. (2010).** Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr* 2010;64 Suppl 3:S112-S120.

Q

- **Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységou, L.(2011).** Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2011, 50(3), 586–621. DOI: 10.1002/anie.201000044.

S

- **Scalbert A, Williamson G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000;130:2073S-85S.
- **Scalbert A., Manach C., Morand C., Remesy C., Jimenez L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. **45**: 287-306.
- **Sheng, R., Gu, Z.L., Xie, M.L., Zhou, W.X., Guo, C.Y.(2007).** EGCG inhibits cardiomyocyte apoptosis in pressure overload-induced cardiac hypertrophy and protects cardiomyocytes from oxidative stress in rats. *Acta pharmacologica Sinica* 28, 191-201
- **Santangelo C., Vari R., Scazzocchio B et al. (2007).** Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. **43**(4): 394-405.
- **Salas-Salvado J., Fernandez-Ballart J., Ros E et al. (2008).** Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of Internal Medicine*. **168** (22): 2449-2458.
- **Spencer J.P. (2010).** Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *The Proceedings of the Nutrition Society*. **69**: 244–260.
- **SV Joseph, I. Edirisinghe, BM Burton-Freeman, (2016)** Polyphénols de fruits : un examen des effets anti-inflammatoires chez l'homme, Crit. Rév. Nourriture. Sci. Nutr 56 (3) (2016) 419–444, <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.767221>.

T

- **Tsimogiannins, D.I., Oreopoulou, V. (2006).** The contribution of flavonoid C-ring on DPPH free radical scavenging efficiency. A kinetic approach for the 3', 4'-hydroxy substituted members. *Innovat Food Sci Emerg Tech*, 7: 140-146.

U

- **Umesalma S., Sudhandiran G. (2010).** Differential inhibitory effects of the polyphenol ellagic acid on inflammatory mediators NF- κ B, iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 in 1,2- dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*. **107**: 650-655.

V

Références bibliographiques

- **Van Dam R.M., Feskens E.J. (2002).** Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. **360**: 1477-1478.7.

W

- **Würtz, P., Havulinna, AS, Soininen, P., Tynkkynen, T., Prieto-Merino, D., Tillin, T., Ghorbani, A., Artati, A., Wang, Q., Tiainen, M., Kangas, AJ, Kettunen, J., Kaikkonen, J., Mikkilä, V., Jula, A., Kähönen, M., Lehtimäki, T., Lawlor, DA, Gaunt, TR, Hughes, AD, Sattar, N., Illig, T., Adamski, J., Wang, TJ, Perola, M., Ripatti, S., Vasani, RS, Raitakari, OT, Gerszten, RE, Casas, JP, Chaturvedi, N., Ala-Korpela, M., Salomaa, V., (2015).** Profilage des métabolites et risque d'événement cardiovasculaire : une étude prospective de 3 cohortes basées sur la population. *Circulation* 131 (9), 774–785. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.013116>

X

- **Xia, JF, Liang, QL, Hu, P., Wang, YM, Li, P., Luo, GA, 2009.** Corrélations de six métabolites puriques apparentés et néphropathie diabétique chez les patients chinois diabétiques de type 2. *Clin. Biochimie*. 42 (3), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.10.009>.

Y

- **Yao, L.H., Jiang, Y.M., SHI, J., Tomas-Barberan, F.A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.S. (2004).** Flavonoids in Food and their health benefits. *Plant. Food Hum. Nutr*, 59 : 113-122.

Z

- **Zhang, Y., Huang, M., Zhuang, P., Jiao, J., Chen, X., Wang, J., Wu, Y., (2018a).** Exposition à l'acrylamide et le risque de maladies cardiovasculaires dans l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition 2003-2006. *Environ. Int.* 117, 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.047>.

Annexes



Article

Effect of Dietary Phenolic Compounds on Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Project; 10 Years of Follow-Up

Zenaida Vázquez-Ruiz ^{1,2}, Estefanía Toledo ^{1,2}, Facundo Vitelli-Storelli ³, Leticia Goni ^{1,2}, Víctor de la O ^{1,2}, Maira Bes-Rastrollo ^{1,2} and Miguel Ángel Martínez-González ^{1,2,4,*}

- ¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), University of Navarra, 31008 Pamplona, Spain; zvazquez@unav.es (Z.V.-R.); etoledo@unav.es (E.T.); lgoni@unav.es (L.G.); vdelao@unav.es (V.d.l.O.); mbes@unav.es (M.B.-R.)
- ² Biomedical Research Network Centre for Pathophysiology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Carlos III Health Institute, 28029 Madrid, Spain
- ³ Grupo de Investigación en Interacciones Gen-Ambiente y Salud (GIIGAS), Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, 24071 León, Spain; fvits@unileon.es
- ⁴ Department of Nutrition, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Harvard University, Boston, MA 02115, USA
- * Correspondence: mamartinez@unav.es



Citation: Vázquez-Ruiz, Z.; Toledo, E.; Vitelli-Storelli, F.; Goni, L.; de la O, V.; Bes-Rastrollo, M.; Martínez-González, M.Á. Effect of Dietary Phenolic Compounds on Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Project; 10 Years of Follow-Up. *Antioxidants* **2022**, *11*, 783. <https://doi.org/10.3390/antiox11040783>

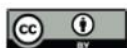
Academic Editor: Stefania D'Angelo

Received: 30 March 2022

Accepted: 13 April 2022

Published: 14 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The health benefits of plant-based diets have been reported. Plant-based diets found in Spain and other Mediterranean countries differ from typical diets in other countries. In the Mediterranean diet, a high intake of phenolic compounds through olives, olive oil, and red wine may play an important role in cardiovascular prevention. Prospective studies carried out in Mediterranean countries may provide interesting insights. A relatively young Mediterranean cohort of 16,147 Spanish participants free of cardiovascular disease (CVD) was followed (61% women, mean (SD) age 37(12) years at baseline) for a median of 12.2 years. Dietary intake was repeatedly assessed using a 136-item validated food frequency questionnaire, and (poly)phenol intake was obtained using the Phenol-Explorer database. Participants were classified as incident cases of CVD if a medical diagnosis of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death was medically confirmed. Time-dependent Cox regression models were used to assess the relationship between (poly)phenol intake and the incidence of major CVD. A suboptimal intake of phenolic compounds was independently associated with a higher risk of CVD, multivariable-adjusted hazard ratio for the lowest versus top 4 quintiles: 1.85 (95% CI: 1.09–3.16). A moderate-to-high dietary intake of phenolic compounds, especially flavonoids, is likely to reduce CVD incidence in the context of a Mediterranean dietary pattern.

Keywords: (poly)phenols; flavonoids; cardiovascular disease; cardioprotective; SUN cohort

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the largest cause of mortality in Western countries, and 17.9 million people globally died in 2019 from CVDs (32% of all-cause global mortality), mostly from coronary heart disease and stroke [1]. According to the World Health Organization, most CVDs can be avoided by addressing risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes, tobacco use, sedentary lifestyle, alcohol abuse, and high consumption of ultra-processed foods [2,3]. Nutritional compounds present in foods have a key influence on human health, even though the relationship between different dietary compounds and health is complex and intertwined with each other, as well as with other health determinants. Available evidence supports that some dietary strategies, such as the traditional Mediterranean dietary pattern, rich in extra-virgin olive oil, fruit, and vegetables may delay or prevent chronic illness, such as CVD or type 2 diabetes (T2D) [4–8]. The high concentration of bioactive compounds, such as (poly)phenols, present in this



Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

Full length article

Metabolomics strategy comprehensively unveils the effect of catechins intervention on the biomarkers of exposure to acrylamide and biomarkers of cardiometabolic risk

Xuzhi Wan^{a,b}, Wei Jia^{a,b}, Qiao Wang^b, Xinyu Chen^b, Anli Wang^{a,b}, Li Zhu^{a,b}, Xiaohui Liu^c, Lange Zhang^c, Pan Zhuang^{a,b}, Jingjing Jiao^c, Yu Zhang^{a,b,*}

^a Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

^b National Engineering Laboratory of Intelligent Food Technology and Equipment, Zhejiang Key Laboratory for Agro-Food Processing, College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China

^c Department of Nutrition, School of Public Health, Department of Clinical Nutrition, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, Zhejiang, China



ARTICLE INFO

Handling Editor: Shoji Nakayama

Keywords:

Acrylamide
Catechins
Cardiometabolic risk
Metabolomics
Phenylalanine metabolism

ABSTRACT

Polyphenolic antioxidants have been suggested to control the generation of acrylamide during thermal reactions. However, their role in protecting against the toxicity of acrylamide and the mechanism of action regarding profile alteration of biomarkers and metabolome remains unclear. A total of 65 adults were randomized into tea polyphenols (TP) and control groups and served with potato chips, which corresponded to an intake level of 12.6 µg/kg-bw of acrylamide, followed by capsules containing 200 mg, 100 mg or 50 mg TP, or equivalent placebo. Moreover, nontargeted urinary metabolomics analysis in acrylamide exposed rats was conducted using ultra-high performance liquid chromatography linked with a quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry. Our results showed that supplementation with catechins promoted the excretion of *N*-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cysteine in both humans and rats. We also found that epigallocatechin gallate (EGCG) or epicatechin (EC) intervention attenuated the ratio of hemoglobin adduct of glycidamide to hemoglobin adduct of acrylamide in rat blood. Metabolomics analysis revealed that EGCG/EC intervention regulated the differential expressed metabolites, including L-glutamic acid, 2-oxoglutarate, citric acid, and cysteinylglycine. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway analysis further showed acrylamide-induced metabolic disorders were improved after EGCG/EC supplementation by glycolipid metabolism (alanine, aspartate and glutamate metabolism, and D-Glutamine and D-glutamate metabolism) and energy metabolism (tricarboxylic acid cycle). Notably, the supplement use of EGCG prevented the cardiometabolic risk after exposure to acrylamide by mediating the phenylalanine and hippuric acid in phenylalanine metabolism. Here we showed the beneficial effect of catechins as major polyphenolic antioxidant ingredients on the toxicity of acrylamide by the changes in biomarkers from metabolic profile analysis based on human and animal studies. These findings shed light into the catechins as natural polyphenolic antioxidants that could be a therapeutic ingredient for preventing acrylamide-induced cardiometabolic toxicity.

1. Introduction

Acrylamide, an α , β -unsaturated (conjugated) organic carbonyl compound, is commonly used in water purification, cosmetics and plastics, and oil refining industry (Andersen, 2005). A considerable level

of acrylamide was discovered in carbohydrate-rich heat-processed foods and generated from the Maillard reaction (Mottram et al., 2002). Given its well-known and comprehensive toxicity, International Agency for Research on Cancer has categorized acrylamide as a Group 2A probable human carcinogen (IARC, 1994). Recent meta-analyses reported that

* Corresponding author at: Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang, China; National Engineering Laboratory of Intelligent Food Technology and Equipment, Zhejiang Key Laboratory for Agro-Food Processing, College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China
E-mail address: y.zhang@zju.edu.cn (Y. Zhang).

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107517>

Received 15 April 2022; Received in revised form 13 July 2022; Accepted 10 September 2022

Available online 12 September 2022

0160-4120/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Contents lists available at ScienceDirect

Complementary Therapies in Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ctim

Effect of a polyphenol-rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract on blood pressure in healthy adults: A parallel, randomized placebo-controlled trial

Jessica J.A. Ferguson^a, Christopher Oldmeadow^b, David Bentley^c, Shaun Eslick^a,
Manohar L. Garg^{a,*}

^a Nutraceuticals Research Program, School of Biomedical Sciences & Pharmacy, University of Newcastle, 305C Medical Science Building, Callaghan NSW 2308, Australia

^b Clinical Research Design, Information Technology and Statistical Support Unit, Hunter Medical Research Institute, University of Newcastle, New Lambton, NSW 2300, Australia

^c School of Exercise and Sports Science, University of Newcastle, Ourimbah, NSW 2258, Australia

ARTICLE INFO

Keywords:

Ageing
Pine bark extract
Proanthocyanidins
Polyphenols
Systolic blood pressure
Diastolic blood pressure

ABSTRACT

Objectives: High blood pressure (BP) is a major risk factor for cardiovascular disease and prevalence rates continue to rise with ageing populations. Polypharmacy remains a burden among the ageing, thus alternative effective strategies are warranted. This study investigated the effects of a polyphenols rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract (PMBE) for modulating BP in healthy Australian adults.

Design: This study is a secondary analysis of data from a double-blinded, placebo-controlled clinical trial.

Methods: Sixty-two healthy adults aged 55–75 years were randomized to receive 50 mL dietary supplement containing placebo (0 mg PMBE) or PMBE (1322 mg PMBE) daily for 12 weeks. Seated systolic BP (SBP) and diastolic (DBP) were measured at baseline, 6 weeks and 12 weeks. Effects of PMBE on modulating BP was also explored in this study stratified for SBP status (optimal v high) as well as by SBP medication status. Mixed effect regression modelling was employed involving fixed categorical effects for elapsed time, treatment assignment and their interaction as well as random subject-level intercept to account for within-subject correlations resulting from repeated measurements. Significant models were further examined by addition of covariates and power calculations were performed since this study was a secondary analysis.

Results: SBP significantly reduced (-3.29 mmHg, $p = 0.028$) after PMBE at 12 weeks compared to baseline. SBP in individuals with normal-high SBP (>120 mmHg) in the PMBE group reduced by -6.46 mmHg ($p = 0.001$) at 12 weeks compared to baseline. No significant changes were reported for individuals with optimal (≤ 120 mmHg) SBP nor did DBP significantly change in either study groups. In individuals with non-medicated normal-high SBP, SBP significantly reduced by -7.49 mmHg ($p = 0.001$) and DBP by -3.06 mmHg ($p = 0.011$) at 12 weeks compared to baseline after PMBE. Cross-group comparisons were not statistically different.

Conclusions: A polyphenol-rich dietary supplement derived from PMBE led to a clinically and statistically significant reduction in SBP in adults. Future studies to investigate the effects of PMBE-polyphenol supplementation on BP are warranted to confirm and explore optimal dose and impact on hypertension.

1. Introduction

Elevated blood pressure (BP) is a major risk factor for heart disease.¹

Over 5 % of the total burden of disease in Australia in 2018 was due to high BP, and this was the 4th leading risk factor contributing to disease burden.² Diets high in sodium were the culprit for one-fifth of the high

Abbreviations: ACE, angiotensin I-converting enzyme; BP, blood pressure; CHO, carbohydrates; CVD, cardiovascular disease; DA5H, Dietary Approaches to Stop Hypertension; DBP, diastolic blood pressure; DXA, dual-energy x-ray absorptiometry; MDA, malondialdehyde; PAC, proanthocyanidins; PMBE, *Pinus massoniana* bark extract; SBP, systolic blood pressure; SOD, superoxide dismutase.

* Correspondence to: 305C Medical Science Building, University of Newcastle, Callaghan, NSW 2308, Australia.

E-mail addresses: Jessica.Ferguson@uon.edu.au (J.J.A. Ferguson), bent-ley.dj@gmail.com (D. Bentley), Manohar.Garg@newcastle.edu.au (M.L. Garg).

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102896>

Received 10 July 2022; Received in revised form 26 September 2022; Accepted 20 October 2022

Available online 21 October 2022

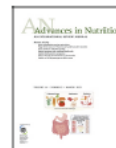
0965-2299/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Advances in Nutrition

AN INTERNATIONAL REVIEW JOURNAL

page d'accueil Journal: www.journals.elsevier.com/advances-in-nutrition



Examen

Efficacité des polyphénols alimentaires provenant d'aliments entiers et d'extraits de polyphénols alimentaires purifiés dans l'optimisation de la santé cardiometabolique : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés

Tonny Kiyimba^{1,2}, Peter Yiga^{1,2}, Michael Bamuwamey¹, Patrick Ogwok¹, Bart Van der Schueren^{2,3}, Christophe Matthys^{2,3,*}

¹Département des sciences et technologies alimentaires, Université de Kyambogo, Kampala, Ouganda ; ²Endocrinologie clinique et expérimentale, Département des maladies chroniques et du métabolisme, KU Leuven, Louvain, Belgique ; ³Département d'endocrinologie, Hôpitaux universitaires de Louvain, Louvain, Belgique

ABSTRACT

Les preuves issues des essais cliniques concernant l'efficacité des polyphénols alimentaires sur la santé cardiometabolique sont divergentes. Par conséquent, cette revue visait à déterminer l'effet combiné des polyphénols alimentaires sur les marqueurs de risque cardiometabolique et à comparer la différence d'efficacité entre les aliments riches en polyphénols entiers et les extraits de polyphénols alimentaires purifiés. Nous avons mené une méta-analyse de modèles à effets aléatoires d'essais contrôlés randomisés (ECR) sur l'effet des polyphénols sur la pression artérielle, le profil lipidique, la dilatation médiée par le flux (FMD), la glycémie à jeun (FBG), le tour de taille et les marqueurs de inflammation. La taille de l'effet a été exprimée sous forme de différence moyenne pondérée et d'IC à 95 %. Les ECR publiés en anglais entre 2000 et 2021 impliquant des participants adultes présentant des risques cardiometaboliques ont été recherchés dans des bases de données électroniques. Quarante-six ECR impliquant 2 494 participants âgés en moyenne de 53,3 à 10 ans ont été inclus dans cette revue. Les aliments riches en polyphénols entiers, mais pas les extraits de polyphénols alimentaires purifiés, ont significativement réduit la pression artérielle systolique (PAS, -3,69 mmHg ; IC à 95 % : -4,24, -3,15 mmHg ; P% 0,00001) et la pression artérielle diastolique (PAD, -1,44 mmHg ; IC à 95 % : -2,56, -0,31 mmHg ; P% 0,0002). Concernant le tour de taille, les extraits de polyphénols alimentaires purifiés ont conduit à un effet plus important (-3,04 cm ; IC 95 % : -7,06, -0,98 cm ; P% 0,14). Effets significatifs sur le cholestérol total (-9,03 mg/dL ; IC 95 % : -16,46, -1,06 mg/dL ; P% 0,02) et TG (-13,43 mg/dL ; IC à 95 % : -23,63, -3,23 ; P% 0,01) ont été observés lorsque les extraits de polyphénols alimentaires purifiés ont été considérés séparément. Aucun des matériaux d'intervention n'a affecté de manière significative le cholestérol LDL, le cholestérol HDL, le FBG, l'IL-6 et la CRP. Lorsque les aliments entiers et les extraits ont été regroupés, il y a eu une réduction significative de la SBP, de la DBP, de la fièvre aphteuse, des TG et du cholestérol total. Ces résultats suggèrent que les polyphénols, à la fois sous forme d'aliments entiers et d'extraits purifiés, peuvent être efficaces pour réduire les risques cardiometaboliques. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la forte hétérogénéité et du risque de biais parmi les ECR. Cette étude a été enregistrée sur PROSPERO en tant que [CRD42021241807](https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.01.002).

Mots clés: polyphénols, risques cardiometaboliques, dyslipidémie, tension artérielle, inflammation, fonction vasculaire, adiposité centrale, glycémie

Déclarations d'importance

À notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse à faire une comparaison entre les aliments riches en polyphénols entiers et les extraits de polyphénols purifiés. En outre, il résume les données actuelles sur l'effet des polyphénols alimentaires sur plusieurs marqueurs de risque cardiometabolique.

Abréviations : DBP, tension artérielle diastolique ; FBG, glycémie à jeun ; FMD, dilatation médiée par le flux ; ECR, essai contrôlé randomisé ; RoB, risque de biais ; PAS, tension artérielle systolique ; DMP, différence moyenne pondérée.

* Auteur correspondant : Département d'endocrinologie, Hôpitaux universitaires de Louvain, Louvain, Belgique. Adresse e-mail: christophe.matthys@uzleuven.be (C. Matthys).

<https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.01.002>

Reçu le 21 août 2022 ; Reçu sous forme révisée le 17 novembre 2022 ; Accepté le 6 janvier 2023 ; Disponible en ligne le 1er février 2023

2161-8313/©2023 Le(s) Auteur(s). Publié par Elsevier Inc. au nom de l'American Society for Nutrition. Ceci est un article en libre accès sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Résumé :

Titre : place des polyphénols dans la prévention des maladies cardiovasculaire

L'augmentation actuelle des risques cardiométaboliques dans le monde nécessite des investissements dans des interventions préventives et thérapeutiques. L'importance des polyphénols en tant que modulateurs MCV potentiels a connu une croissance exponentielle au cours des 2 dernières années (2000-2020). Cela augmente donc la quantité de polyphénols dans l'alimentation humaine, sous forme d'aliments riches en polyphénols ou d'extraits purifiés souvent utilisés comme compléments.

Dans ce travail, les polyphénols ont atténué de nombreux marqueurs de risque cardiométabolique, tels que la pression artérielle, la glycémie et l'obésité abdominale, ainsi que des marqueurs lipidiques, oxydatifs, inflammatoires et vasculaires. Ces bienfaits pour la santé sont largement attribuables aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des polyphénols alimentaires.

Mots clé : santé , polyphénols, les maladies cardiovasculaires.

Abstract:

Title: place of polyphenols in the prevention of cardiovascular diseases

The current increase in cardiometabolic risks worldwide requires investments in preventive and therapeutic interventions. The importance of polyphenols as potential CVD modulators has grown exponentially over the past 2 years (2000-2020). This therefore increases the amount of polyphenols in the human diet, in the form of polyphenol-rich foods or purified extracts often used as supplements.

In this work, polyphenols attenuated many cardiometabolic risk markers, such as blood pressure, blood sugar, and abdominal obesity, as well as lipid, oxidative, inflammatory, and vascular markers. These health benefits are largely attributable to the antioxidant and anti-inflammatory properties of dietary polyphenols.

Keys word: health, polyphenols, cardiovascular disease

ملخص :

العنوان: مكان البوليفينول في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية

تتطلب الزيادة الحالية في مخاطر استقلاب القلب في جميع أنحاء العالم استثمارات في التدخلات الوقائية والعلاجية. نمت أهمية البوليفينول كمعدلات محتملة لأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل كبير خلال العامين الماضيين (2000-2020). وبالتالي فإن هذا يزيد من كمية البوليفينول في النظام الغذائي للإنسان ، في شكل أغذية غنية بالبوليفينول أو مستخلصات نقية تستخدم غالبًا كمكملات.

في هذا العمل ، خففت مادة البوليفينول العديد من علامات مخاطر استقلاب القلب ، مثل ضغط الدم وسكر الدم والسمنة في منطقة البطن ، وكذلك علامات الدهون والأكسدة والالتهابات والأوعية الدموية. تُعزى هذه الفوائد الصحية إلى حد كبير إلى الخصائص المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات للبوليفينول الغذائي.

الكلمات الأساسية: الصحة ، البوليفينول ، أمراض القلب والأوعية الدموية