



# Les polyphénols et leurs propriétés



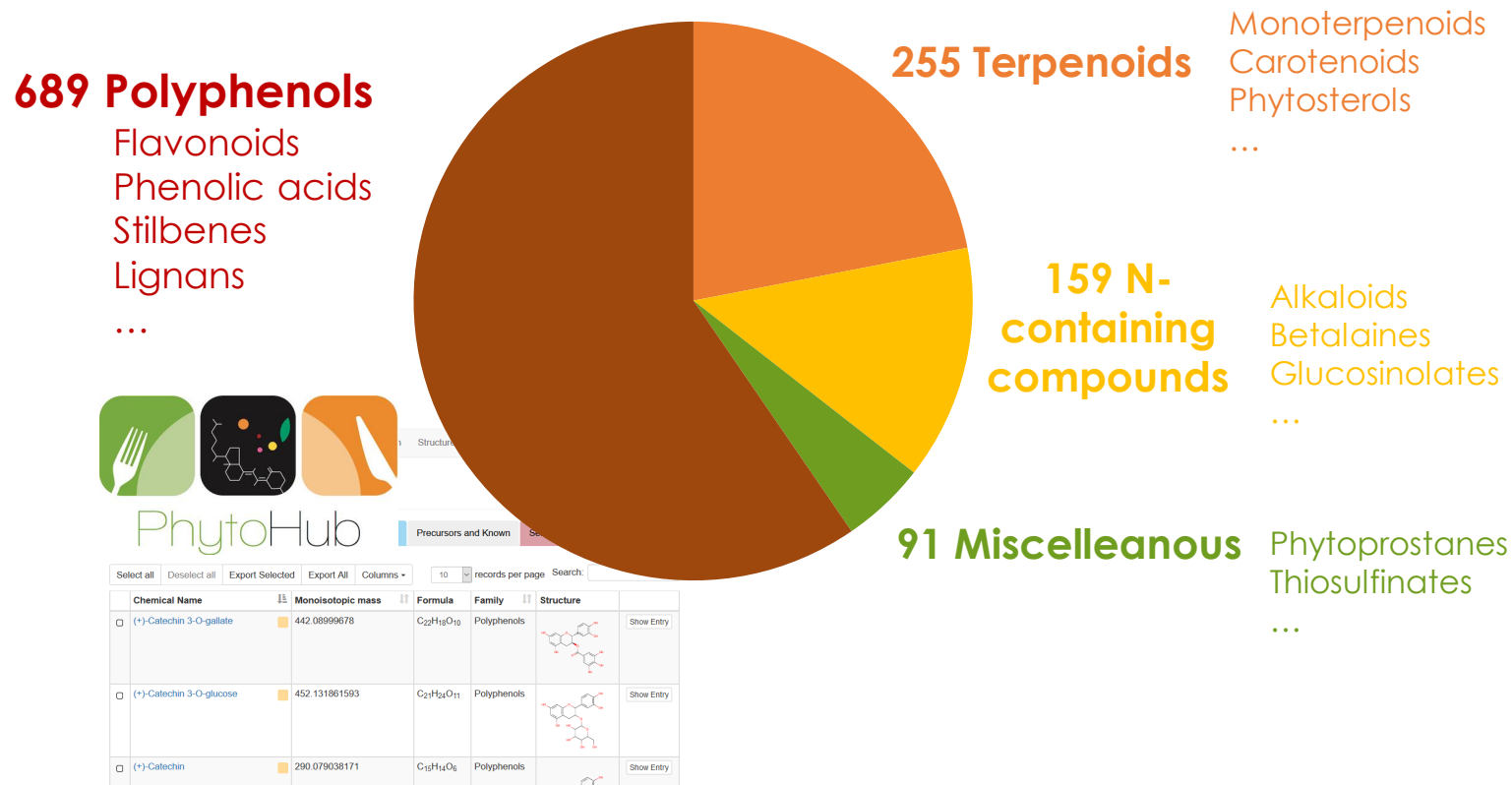
Claudine MANACH  
Human Nutrition Unit, UMR1019 Clermont-Ferrand

# Sources et niveaux de consommation des polyphénols



# POLYPHENOLS: DE QUOI PARLE-T-ON?

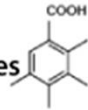
- Les polyphénols représentent une **classe majeure de bioactifs végétaux**
- >680 polyphénols dans les aliments couramment consommés



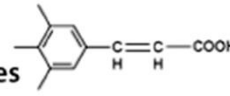
# POLYPHENOLS: UNE TRES GRANDE DIVERSITE CHIMIQUE

**ACIDES PHÉNOLIQUES**

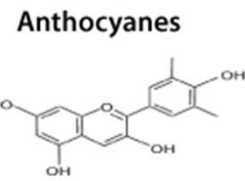
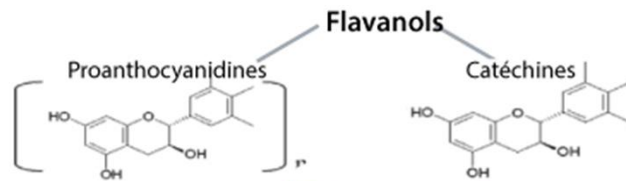
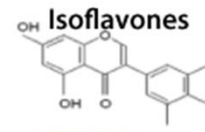
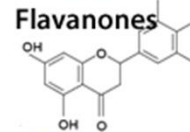
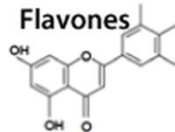
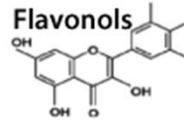
Acides hydroxybenzoïques



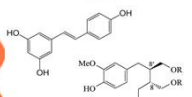
Acides hydroxycinnamiques



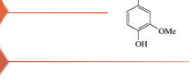
**FLAVONOÏDES**



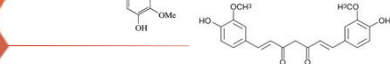
**LIGNANES**



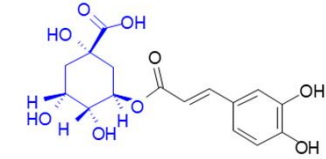
**STILBÈNES**



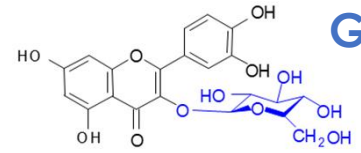
**CURCUMINOÏDES**



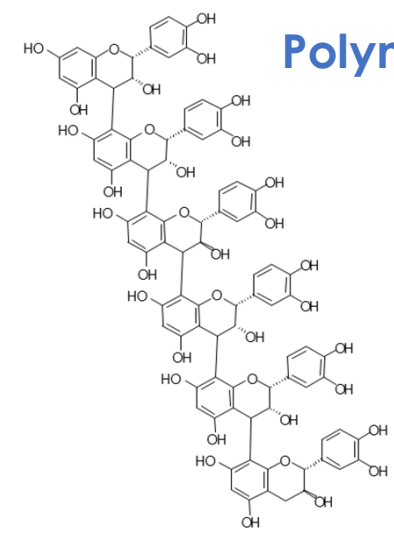
**Esterification**



**Glycosylation**

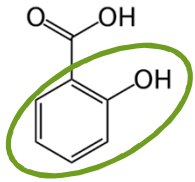


**Polymérisation**

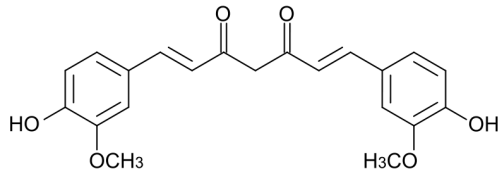


# POLYPHENOLS: PRENDRE EN COMPTE LA DIVERSITE CHIMIQUE

- Acide Salicylique, précurseur de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

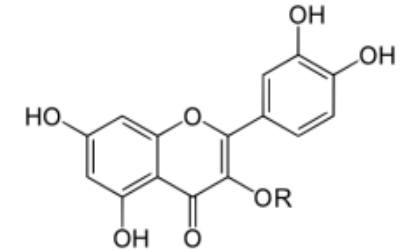


- Curcumin, dans le curcuma

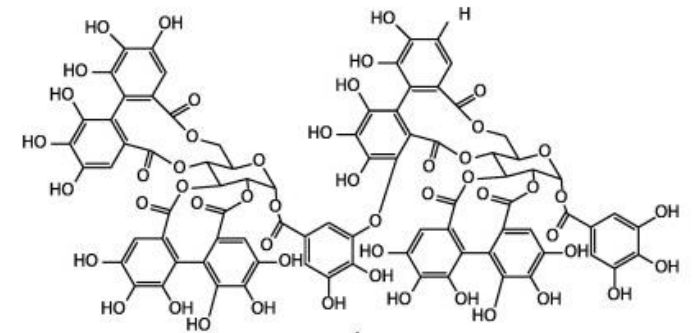


Différences de biodisponibilité  
Différences de bioactivités

- Quercetin, abondante dans l'oignon



- Sanguin-H6, ellagitanin présent dans la fraise et la framboise



# SOURCES ALIMENTAIRES DE POLYPHENOLS

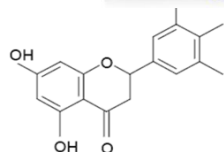
- Certaines familles sont très spécifiques de groupes d'aliments

## Flavanones

*Naringénine, Hespérétine  
Eriodictyol*



- Agrumes



## Isoflavones

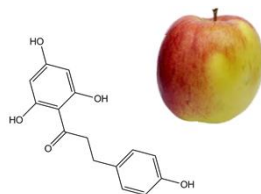
*Daidzéine, Génistéine*



- Soja et produits dérivés

## Dihydrochalcones

*Phlorétine*



- Pomme uniquement

## Stilbènes

*Resvératrol*



- Raisin et vin rouge

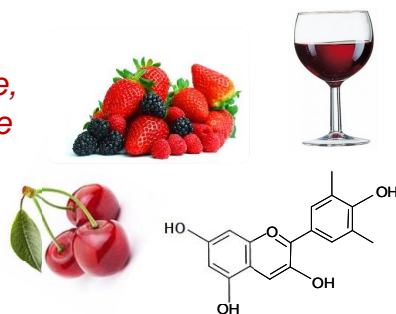
# SOURCES ALIMENTAIRES DE POLYPHENOLS

- D'autres ont une distribution plus large

## **Anthocyanins**

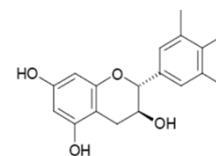
*Cyanidine, Delphinidine, Peonidine, Pelargonidine, Malvidine, Petudine*

- Baies, raisin, vin rouge, aubergines

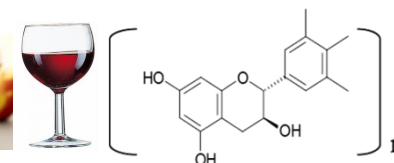


## **Flavanols**

*Flavan-3ols (C, EC)  
monomères*



*Proanthocyanidins  
Polymères = tanins*

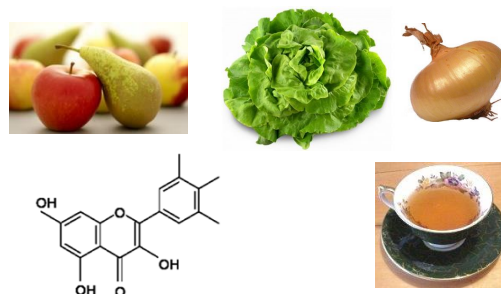


- Chocolat, thé, fruits, vin rouge

## **Flavonols**

*Quercétine, Kaempférol*

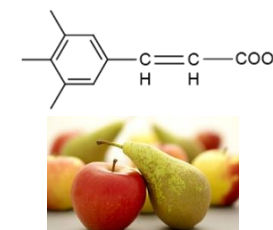
- Ubiquitaire



## **Hydroxycinnamic acids**

*Acides chlorogénique, caféique, férulique*

- Café, fruits



# TABLES DE COMPOSITION DES ALIMENTS EN POLYPHENOLS

## ■ Phenol-Explorer

Search foods and polyphenols

Overview Search Foods Polyphenols Reports Publications Credits Feedback Login

**Phenol-Explorer**  
Database on polyphenol content in foods

Flavonoids									
Flavonols	(+)-Catechin	20.50 mg/100 g FW	10.75	50.00	13.82	10	16	2	
	(-)-Epicatechin	70.36 mg/100 g FW	32.74	125.00	29.54	16	22	3	
	(-)-Epicatechin-(2a-7)(4a-8)-epicatechin 3-O-galactoside	5.17 mg/100 g FW	4.00	8.00	1.60	6	6	1	
	Cinnamtannin A2	53.83 mg/100 g FW	29.00	86.00	20.09	6	6	1	
	Procyanidin dimer B2	36.50 mg/100 g FW	21.00	54.00	11.69	6	6	1	
	Procyanidin trimer C1	26.00 mg/100 g FW	13.00	44.00	10.94	6	6	1	
Flavonols	Quercetin	25.00 mg/100 g FW	25.00	25.00	0.00	1	1	1	
Phenolic acids									
Hydroxycinnamic acids	Ferulic acid	24.00 mg/100 g FW	24.00	24.00	0.00	1	1	1	
Stilbenes									

Phenol-Explorer Version 1.5.2 - This project was developed by INRA in collaboration with the Wishart Research Group.

## ■ USDA databases

- “ Flavonoids, Release 3.3, March 2018
- “ Isoflavones, Release 2.1, November 2015
- “ Proanthocyanidins , Release 2.1 March 2018

09 - Fruits and Fruit Juices										
99594	Acai, berries, purple, fresh	Anthocyanidins	Cyanidin	53.64	4	21.31	7.07	110.42	C	162
99595	Acai, berries, purple, frozen	Anthocyanidins	Cyanidin	61.94	6	20.95	23.75	161.74	C	162
99596	Acai, berries, white, frozen	Anthocyanidins	Cyanidin	0.48	1		0.48	0.48	C	162
99577	Acai, fruit pulp/skin, powder	Anthocyanidins	Cyanidin	200.96	1		200.96	200.96	C	244
			Peonidin	3.91	1		3.91	3.91	C	244
09001	Acerola, (west indian cherry), raw ( <i>Malpighia emarginata</i> )	Anthocyanidins	Cyanidin	15.71	2	5.18	10.53	20.89	C	54
			Pelargonidin	6.84	2	2.45	4.40	9.29	C	54
		Flavones	Apigenin	0.00	14		0.00	0.00	B	230
			Luteolin	0.00	14		0.00	0.00	B	230
		Flavonols	Kaempferol	1.05	14	0.26	0.90	1.20	B	230
			Myricetin	0.00	14		0.00	0.00	B	230
			Quercetin	4.74	14	1.16	4.10	5.30	B	230
99002	Apple, skin only	Anthocyanidins	Cyanidin	5.50	8	1.84	0.00	13.32	C	270
		Flavan-3-ols	(-)-Epicatechin	28.73	8	5.73	7.81	59.16	C	270
			(+)-Catechin	7.40	8	1.54	0.00	12.39	C	270
		Flavonols	Quercetin	19.36	8	1.04	14.76	23.49	C	270
09504	Apples, Fuji, raw, with skin	Anthocyanidins	Cyanidin	0.79	14	0.16	0.00	1.83	B	11, 85, 110, 283, 294
			Delphinidin	0.01	6	0.00	0.00	0.02	B	85, 110
			Malvidin	0.00	4		0.00	0.00	B	110
			Pelargonidin	0.01	6	0.00	0.00	0.02	B	85, 110
			Peonidin	0.00	4		0.00	0.00	B	110
			Petunidin	0.00	4		0.00	0.00	B	110

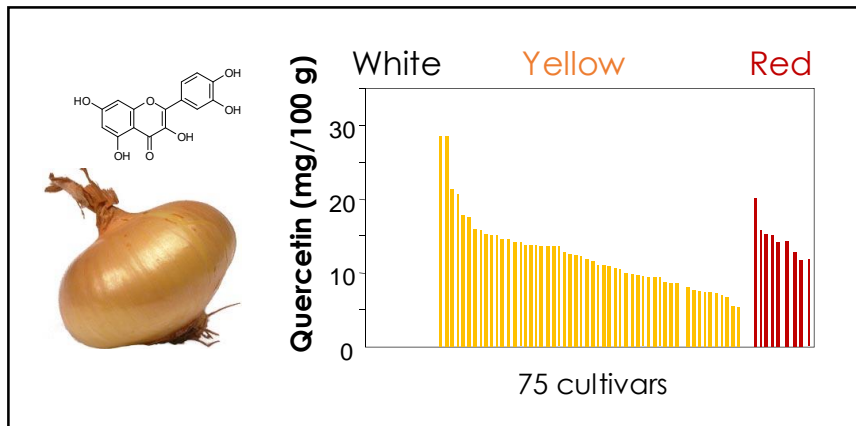
- Compilent les données de la littérature
- Indiquent les sources principales de chaque polyphénol
- Donnent les teneurs en différents polyphénols de chaque aliment
  - “ Moyenne, min, max



## TABLES DE COMPOSITION DES ALIMENTS EN POLYPHENOLS

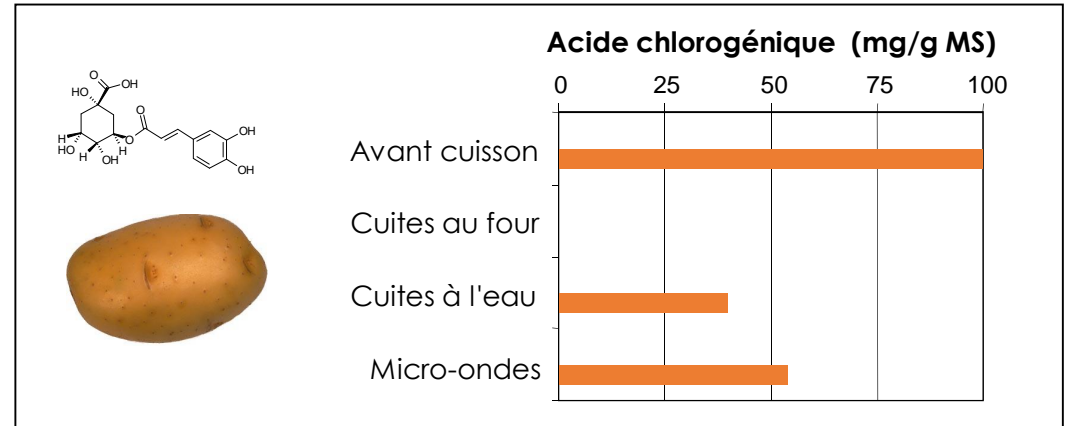
- Nombreuses **données manquantes**
- **Incertitudes**: les teneurs varient selon les cultivars, les conditions de culture, les conditions climatiques, le stade de maturité à la récolte, le mode de préparation (épluchage, transformation industrielle, cuisson)

- Différences entre cultivars



(Patil et al., 1995)

- Mode de cuisson

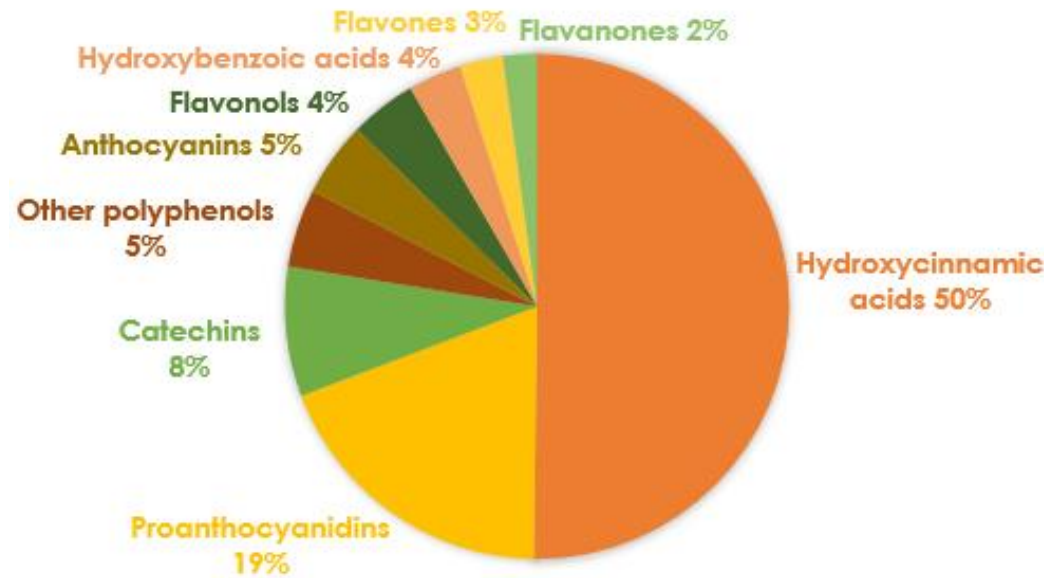
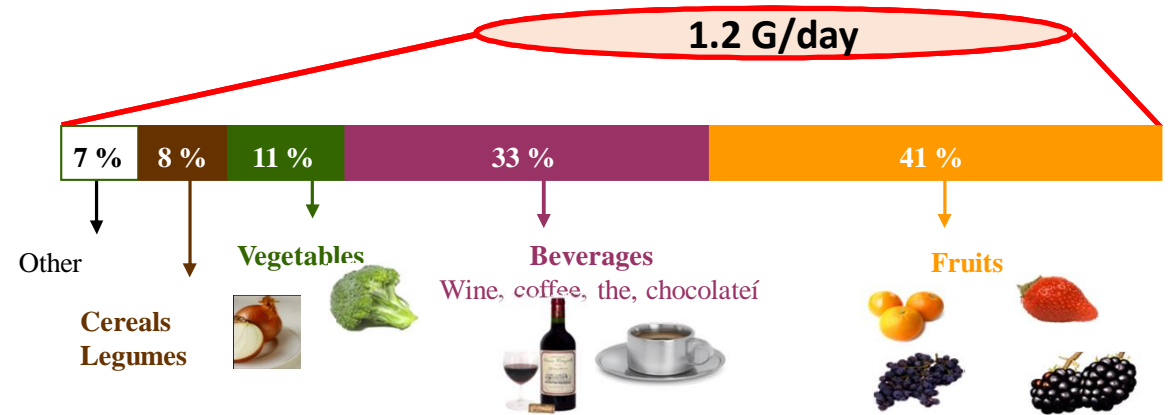


(Dao et Friedman, 1992)

- Facteurs de rétention introduits dans Phenol-Explorer pour les modes de cuisson (données parcellaires)

# QUELS NIVEAUX DE CONSOMMATION?

- Population Française en 2005-2010
- Cohorte SUVIMAX, 4,942 hommes & femmes
- 6 rappels de 24h



## QUELS NIVEAUX DE CONSOMMATION?

- Revue récente des consommations dans différents pays (**45 études** en Europe, Amériques du Nord et du Sud, Asie, Australie)

➤ **Consommation moyenne = 900 mg/d (600-1800 mg/d)**

Finlande:  
Plus d'anthocyanins (Baies)  
Plus d'acide chlorogénique (café)

USA:  
Plus de flavanones  
(Agrumes)

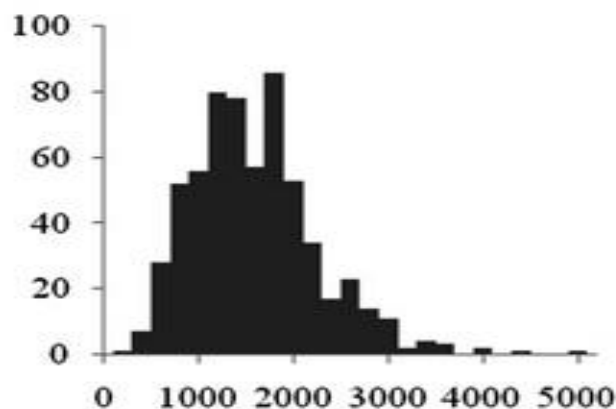


Japon:  
Plus d'isoflavones (soy)  
Plus d'épigallocatechine  
gallate (thé vert)

- Pas encore de comparaison directe possible entre les pays (Différences de méthodologie selon les études; populations pas toujours représentatives du pays)
- Mais des variations liées aux habitudes alimentaires

## QUELS NIVEAUX DE CONSOMMATION?

- Grande variabilité au sein de chaque population
- Ex: 610 sujets japonais
- Consommation moyenne = 1492 mg/j



- Large distribution: 183 – 4854 mg/j

- Quelques exemples de portions



- 100-350 mg d'anthocyanes dans 100g de mûres



- 200–300 mg de flavanones pour une orange



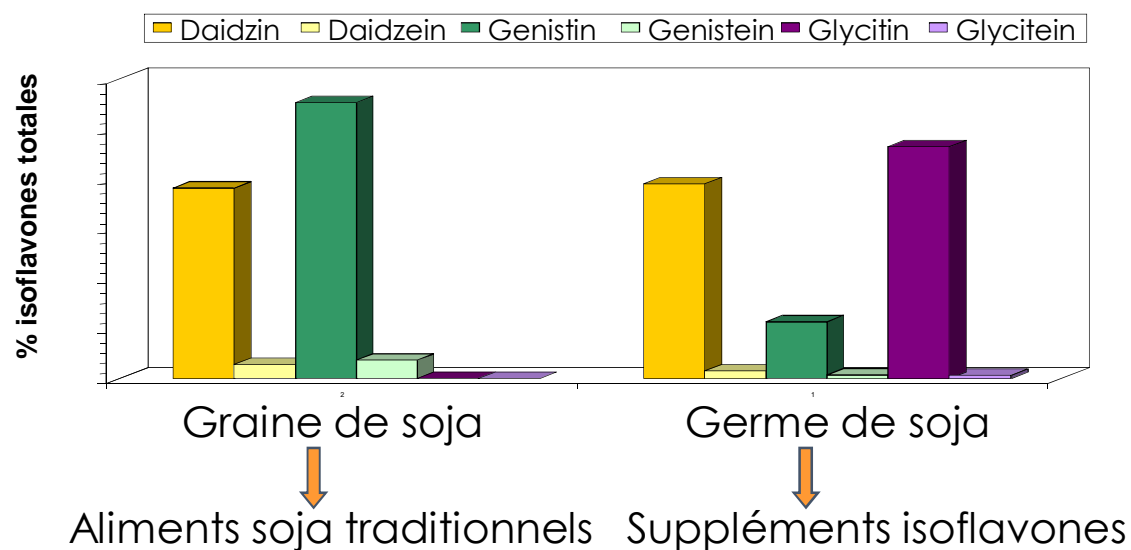
- 70-350 mg d'acides hydroxycinnamiques dans une tasse de café



- 50-200 mg de flavanols pour 100g de chocolat noir

## APPORT DE POLYPHENOLS PAR LES SUPPLEMENTS

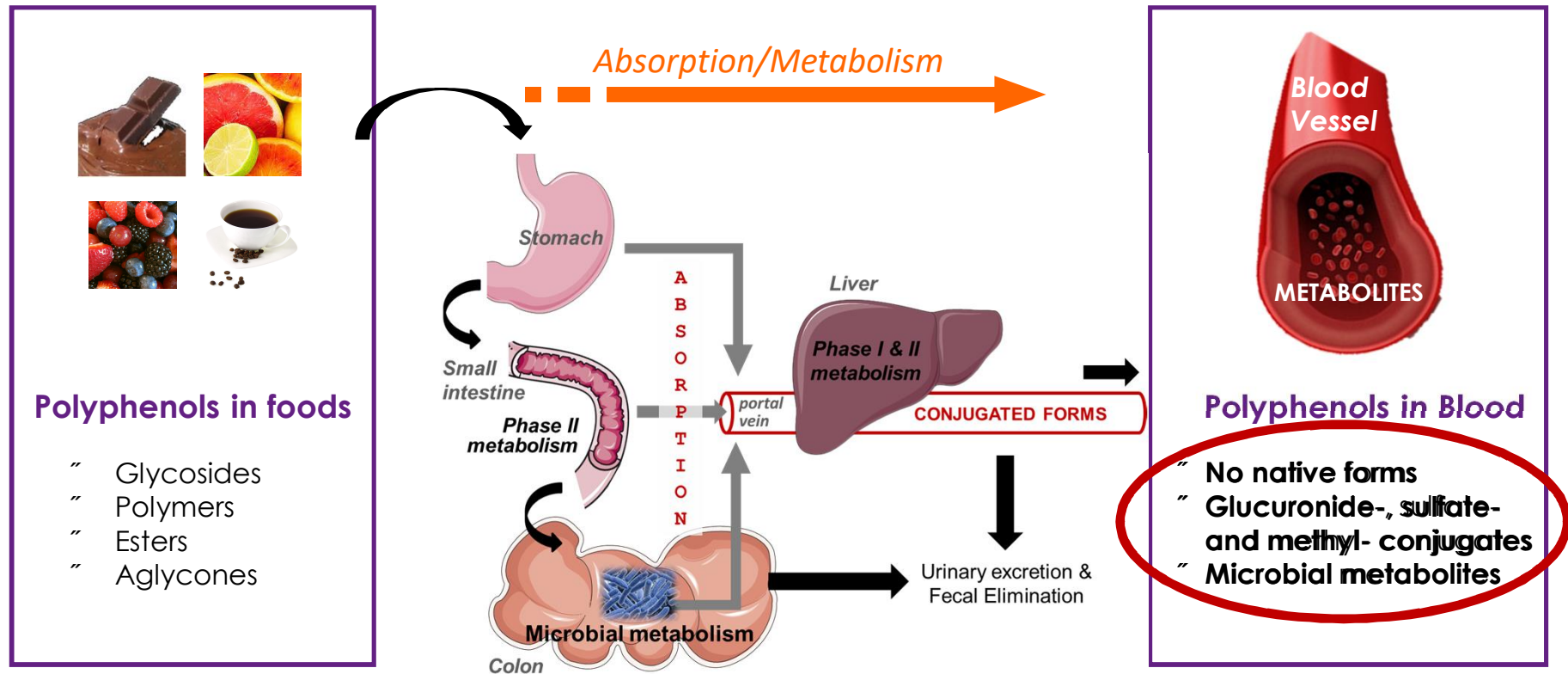
- **Pas d'information précise sur la consommation de suppléments** dans les études épidémiologiques, pas de base de données sur les teneurs
- **Composition exacte souvent inconnue**, tous les composés présents ne sont pas indiqués
- Le fractionnement et les procédés industriels peuvent changer la composition par rapport au matériel de départ



# Biodisponibilité des polyphénols



# QUEL DEVENIR DANS L'ORGANISME?

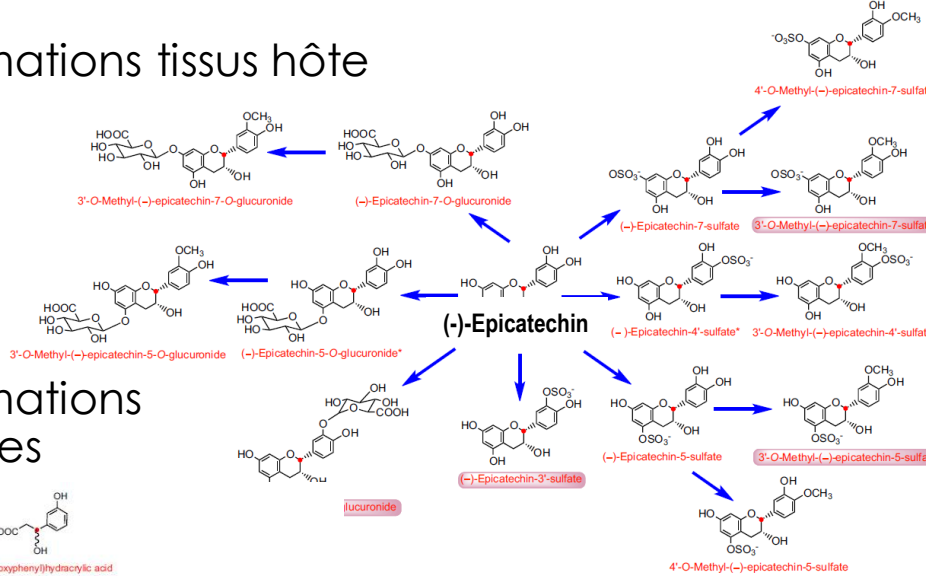


- Certains polyphénols abondants sont très mal absorbés
- Les métabolites circulants sont très différents des composés ingérés

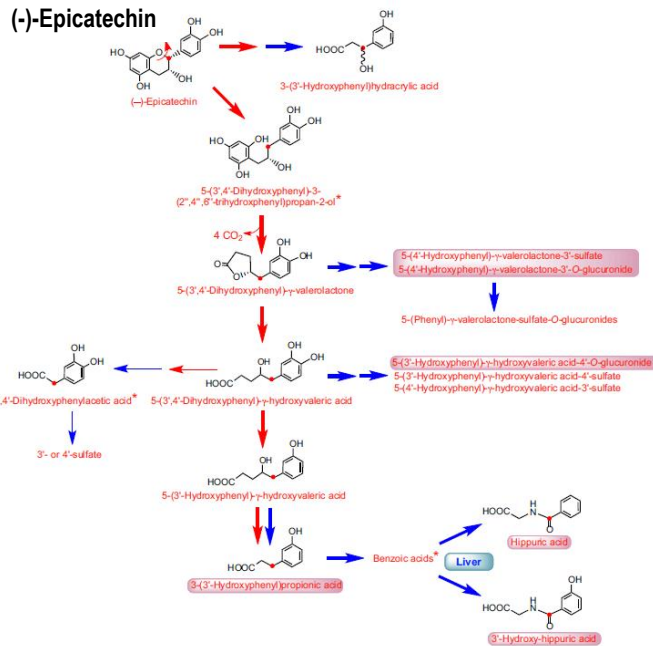


# METABOLISME DE L'(-)-EPICATECHINE

## ■ Biotransformations tissus hôte

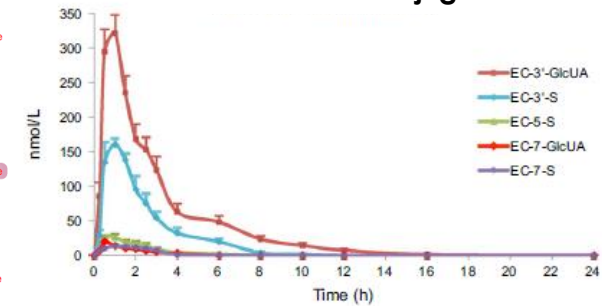


## ■ Biotransformations microbiennes

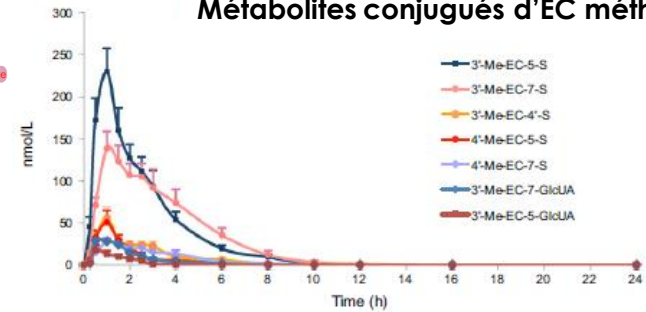


17 métabolites

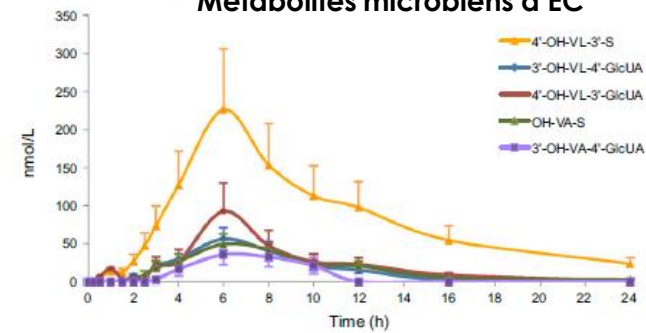
### Métabolites conjugués d'EC



### Métabolites conjugués d'EC méthylée

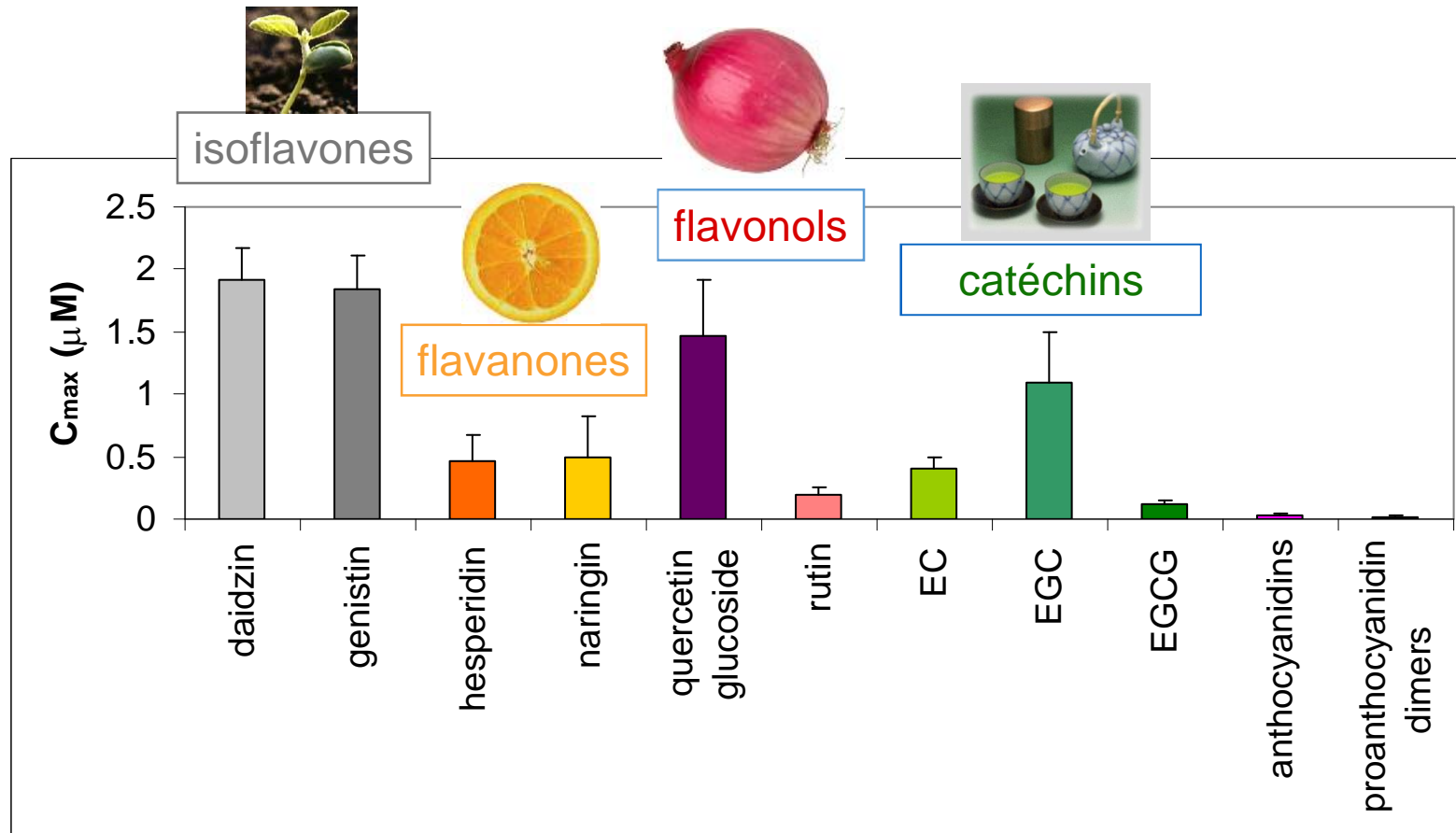


### Métabolites microbiens d'EC





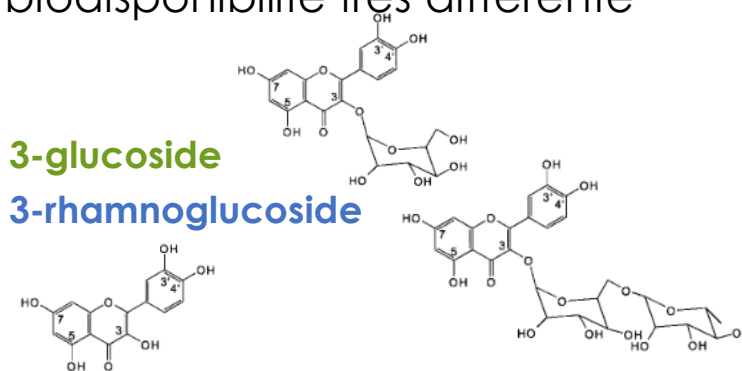
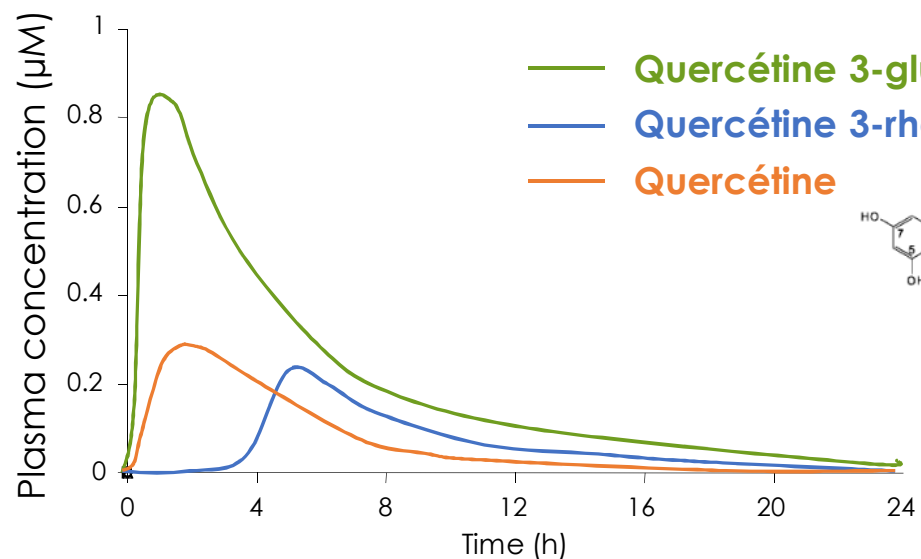
## CONCENTRATION PLASMATIKUES POUR 50 MG (eq aglycones) INGERES



➤ Concentrations circulantes: nM – quelques  $\mu\text{M}$

## QUEL DEVENIR DANS L'ORGANISME?

- Des composés de structure similaires peuvent avoir une biodisponibilité très différente



Principalement  
glucosides

>



Mélange de glycosides

>



Principalement  
rhamnoglucosides



## BIODISPONIBILITE DES POLYPHENOLS

---

- Nombreux métabolites (microbiens ou conjugués par les enzymes hépatiques) pour chaque polyphénol
- Pas toujours tous connus
- Certains, notamment microbiens peuvent être communs à plusieurs polyphénols
- Concentrations circulantes: nM – quelques  $\mu$ M



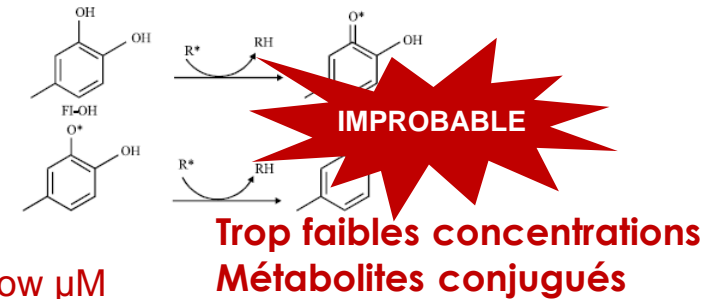
Malheureusement de très nombreuses études mécanistiques sur modèles cellulaires ont été réalisées avec des doses et des métabolites non physiologiques

---

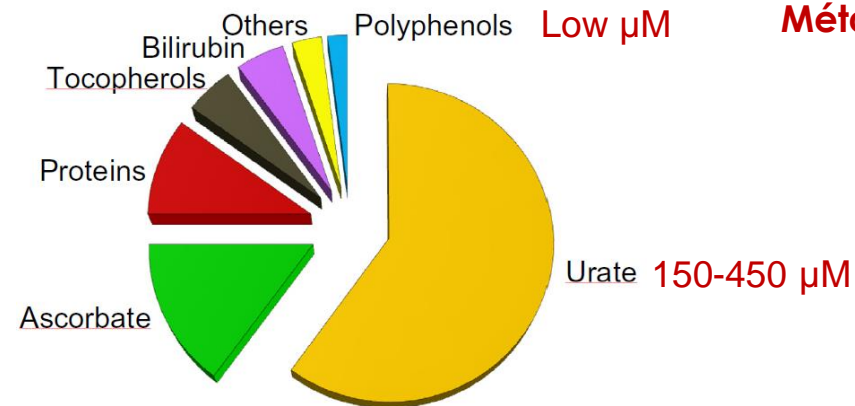


# LES POLYPHENOLS N'AGISSENT PAS COMME DES ANTIOXIDANTS DIRECTS

- Pendant longtemps, les polyphénols ont été considérés comme des puissants anti-oxydants, capable de piéger les radicaux libres



- **MAIS** la contribution des polyphénols à la capacité anti-oxydante totale du plasma est <2%
- Même chose dans les cellules avec 1-10 mM de glutathion



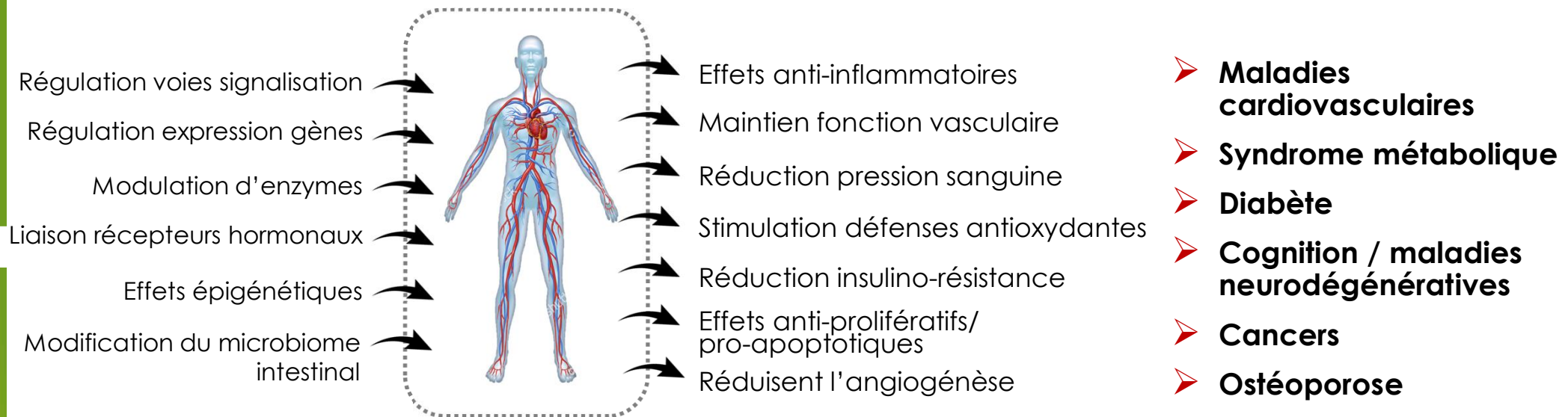
- Cependant ils peuvent **agir de manière indirecte** pour stimuler les systèmes de défense endogènes
  - ” inhibition des enzymes pro-oxydantes (NADPH-oxydase , lipoxygénases)
  - ” modulation des voies de signalization qui contrôlent l'expression des enzymes anti-oxydantes

# Effets santé

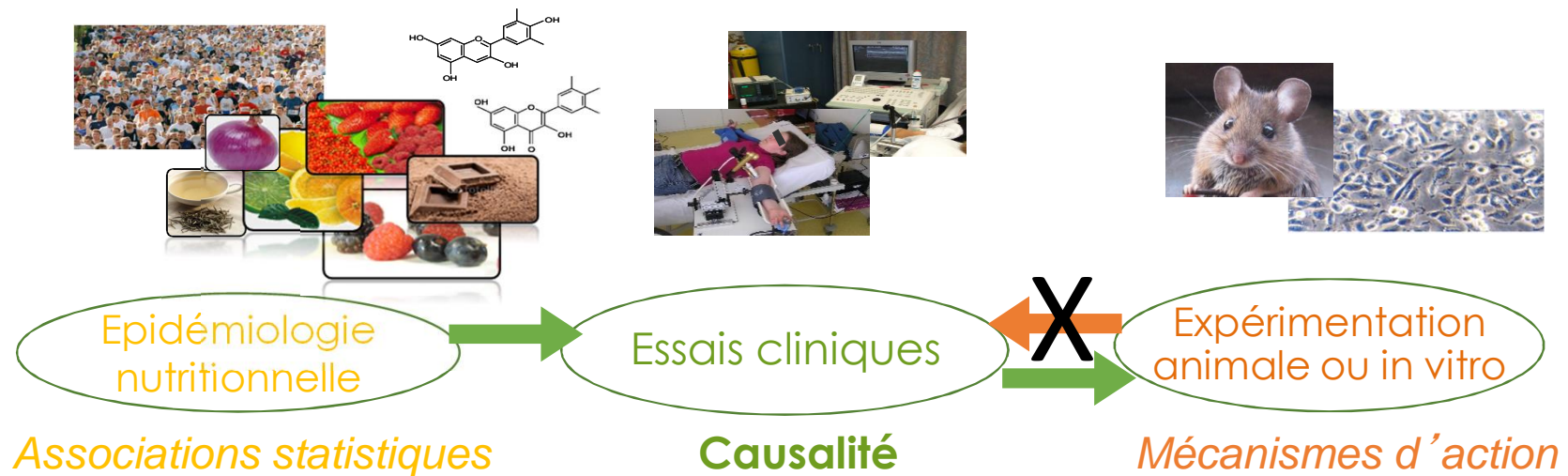


## DES EFFETS SANTES PLEIOTROPIQUES

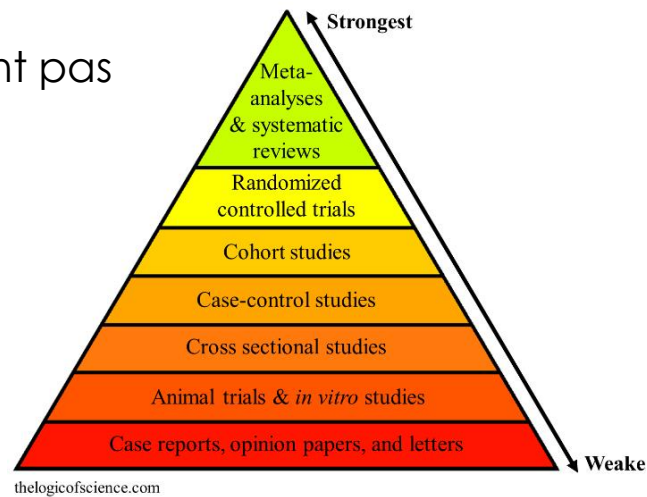
- Très nombreux effets santé décrits pour les polyphénols et leurs aliments source



## EVALUATION DES EFFETS SANTE



- Les études isolées ne sont pas suffisantes: **regarder les conclusions des meta-analyses**



- Doses d'exposition et métabolites doivent correspondre à ceux observés in vivo



# Données épidémiologiques



## ALIMENTATION RICHE EN PRODUITS VEGETAUX

- **Données solides pour** montrer un risque diminué de mortalité et d'incidence de nombreuses pathologies pour les consommateurs de **régimes riches en produits végétaux**
  - ” Diète méditerranéenne, Nouvelle diète Nordique...
  - ” Multiples études dans de nombreuses populations indépendantes

### ➤ Politiques de santé publique sur fruits et légumes



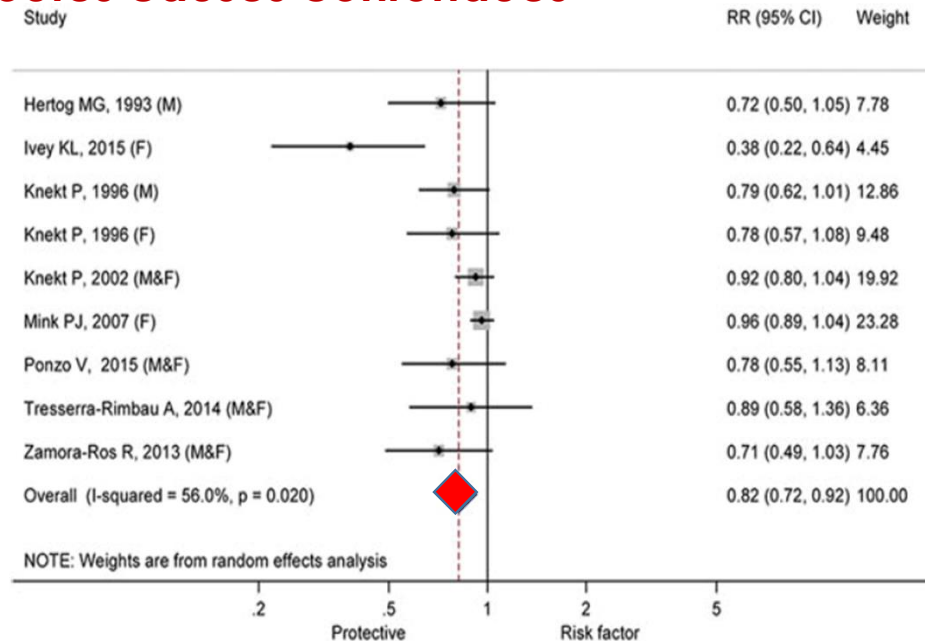
### ➤ Quelle contribution des polyphénols à ces effets?

## META-ANALYSES (ETUDES PROSPECTIVES) SUR LES FLAVONOÏDES

### ■ Meta-analyse **Flavonoïdes** – **mortalité toutes causes confondues**

- “ 10 études prospectives
- “ Suivi 5 -30 years

➤ **Le risque relatif risk (RR) de mortalité toutes causes confondues pour les plus forts vs les plus faibles consommateurs de flavonoïdes était de 0.82 (95% IC: 0.72–0.92)**



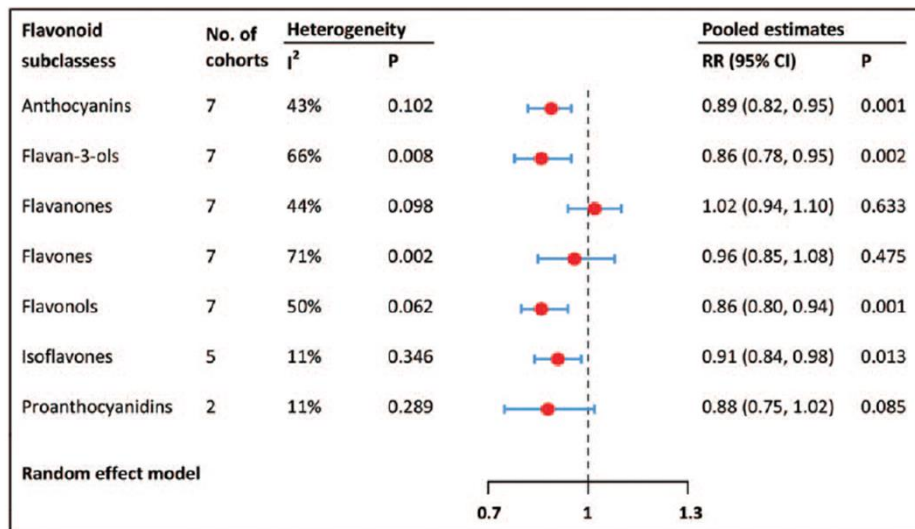
### ■ D'autres meta-analyses solides montrent qu'une forte consommation de **Flavonoïdes** réduit le risque de:

- “ **Maladies cardiovasculaires** (14 études prospectives, >345000 sujets)
- “ **Diabète de type 2** (8 études, >312000 sujets, RR: 0.89, 95% IC, 0.82-0.96)

## DES EFFETS DIFFERENTS SELON LES FAMILLES

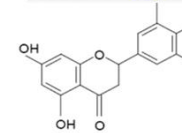
### ■ Meta-analyse **Flavonoïdes – Diabète de type 2**

- “ N=8 études (US, Europe)
- “ >312,000 participants , 28-75 ans
- “ Suivi: 4-28 ans (>19,500 cas )



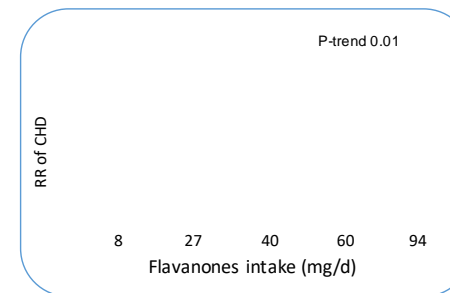
- **Anthocyanes, Flavanols, Flavonols**  
association inverse avec Diabète Type 2

### ■ **Flavanones des agrumes – Maladies cardiovasculaires**

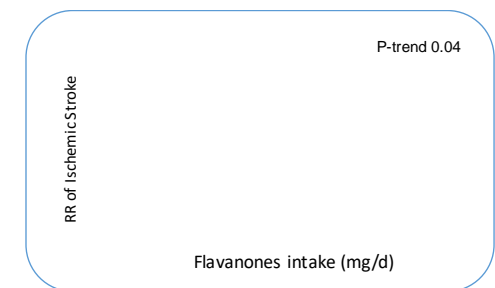


- “ **Plusieurs études concordantes**
- “ (Cassidy et al, *Stroke*, 2012 ; Mink et al, *AJCN*, 2007, Mizrahi et al, *BJN*, 2009, Goetz et al, *J Nutr.*, 2016, Cassidy et al, *AJCN*, 2016)

- “ Association inverse entre consommation de flavanones et risque de maladie coronarienne (-22%) et d'AVC ischémique (-19%)



Mink et al. *AJCN*, 2007



Cassidy et al, *Stroke*, 2012

## POLYPHENOLS ET CANCER: L'ÉPIDÉMIOLOGIE

---

- Pas d'association significative entre risque de cancers et polyphénols ou flavonoïdes totaux
- Etudes les plus convaincantes (méta-analyses) portent sur **isoflavones et cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre, et du tractus gastrointestinal**
  - Mais démontré **seulement dans les populations asiatiques** avec une forte consommation d'**aliments à base de soja** (20-60 mg IF/j)
- D'autres données prometteuses par exemple pour
  - ” Catéchines du thé vert et cancers du sein et de la prostate
  - ” Flavonols et cancer estomac et de l'ovaire
- Mais besoin de **plus d'études prospectives** avec une **meilleure évaluation des consommations** des différentes classes de polyphénols

## MAIS PEUT-ON SE FIER AUX ESTIMATIONS DES CONSOMMATION?

### ■ Erreurs d'évaluation des consommations d'aliments,

“ Méthodes de questionnaires imprécises (biais de mémoire, difficultés à estimer la taille des portions...)

### ■ Erreur de conversion en quantités de polyphénols ingérés,

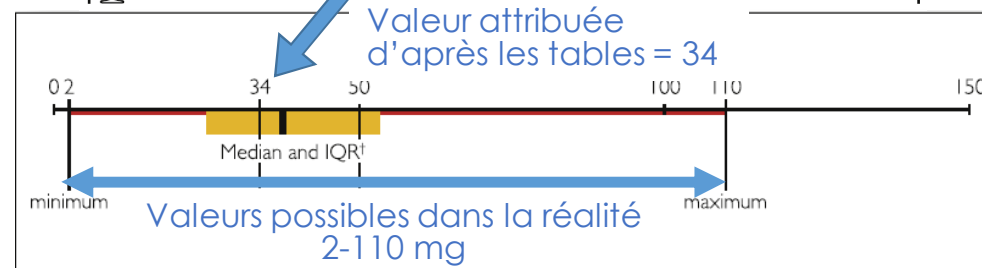
“ Variations de teneurs dans les aliments  
 “ Tables de composition incomplètes

➤ L'imprécision peut masquer des associations existantes avec des pathologies ou paramètres santé

➤ Recherche active de biomarqueurs d'exposition (métabolomique)

	Never	2-3 per month	Weekly	2-3 per week	Daily	2 per day
Wine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fresh Apples or Pears	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Food composition database: 24 mg	Food Composition Database: 10 mg
Cabernet Sauvignon, California 82 mg	Rhode Island Greening 28 mg
Chardonnay, California 30 mg	Cooking pear 16 mg
Bordeaux 20 mg/glass	Granny Smith 14 mg
Riesling, Czech Republic 10 mg/glass	Golden Delicious 10 mg
Cotes-du-Rhone 10 mg/glass	Fuji 6 mg
Cabernet Sauvignon, Chile 4 mg/glass	Conference 6 mg
Carignon, France 2 mg/glass	Braeburn 2 mg
Pinot Grigio, Italy 0 mg/glass	Williams 2 mg



# ETUDES CLINIQUES



## QUELS EFFETS SANTE OBSERVES DANS LES ETUDES CLINIQUES?

- **Nombreux essais randomisés contrôlés (RCTs)** réalisés avec des aliments riches en polyphénols
  - ” **Chocolat, thé, café, soja** (intérêt industriel important)
  - ” **De plus en plus sur des fruits** riches en flavonoïdes: baies, agrumes, pomme
- Les RCTs et les méta-analyses disponibles indiquent notamment des effets protecteurs (en aigu ou en chronique) sur la fonction vasculaire:



- **Fonction endothéliale**
- **Pression sanguine**
- **Rigidité artérielle**
- Amélioration de biomarqueurs de risque cardiovasculaire
  - Inflammation
  - profil lipidique sanguin
  - insulino-résistance

*Meta-analysis: Hooper et al., AJCN, 2008, 2012 ; Shrime et al, J Nutr, 2011; Clark et al, Nutr Rev, 2015*

*RCTs: Morand et al, AJCN, 2011 ; Rodriguez-Mateos et al, AJCN, 2013 ; Hernández Á et al, J Nutr, 2015 ; Dower et al, AJCN, 2015, Rodriguez-Mateos, J Gerontol, 2019 ...*



## AMELIORATION DE LA FONCTION ENDOTHELIALE

- La dysfonction endothéliale a une valeur prédictive reconnue pour l'incidence de maladies cardiovasculaires
- **FMD** (Flow mediated dilation) mesure la capacité de l'artère brachiale à se dilater en réponse à un stress (garrot) et reflète la bonne fonction vasculaire
- Méta-analyse **Polyphénols totaux**: 8 études (568 patients)

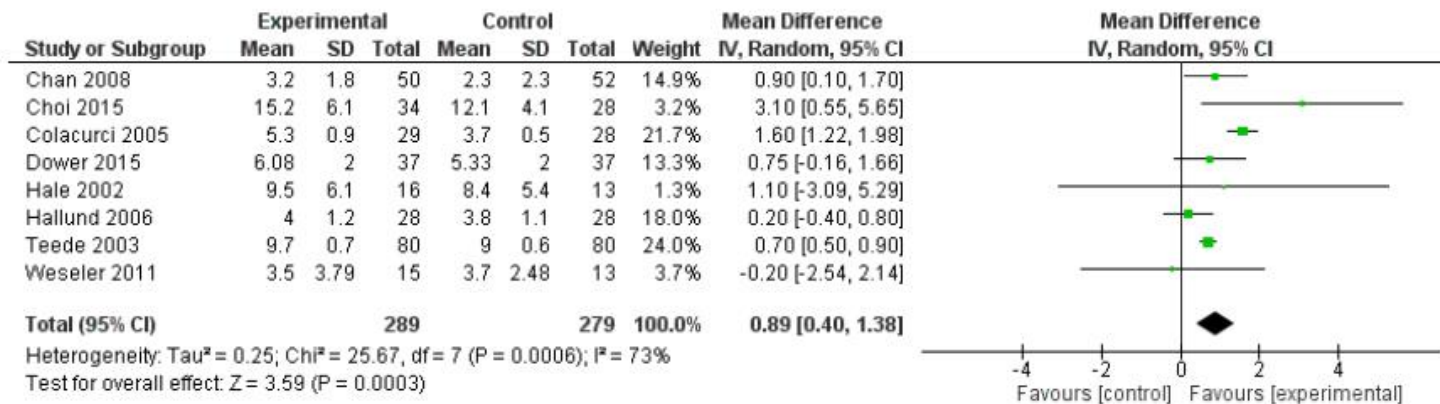
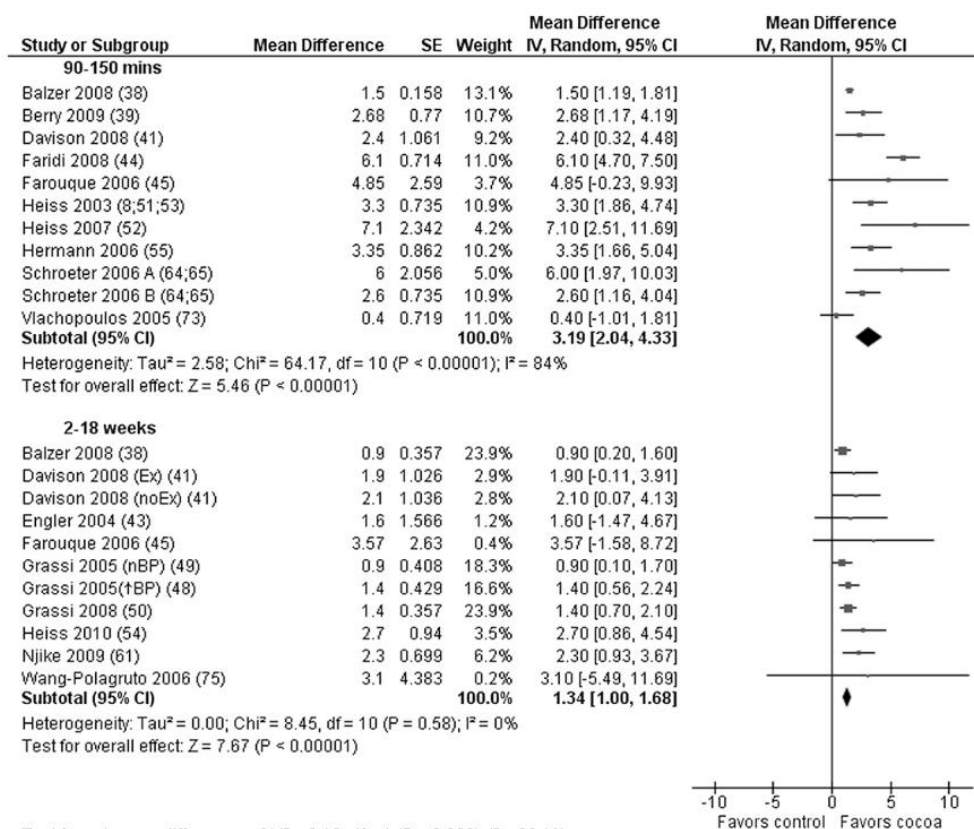
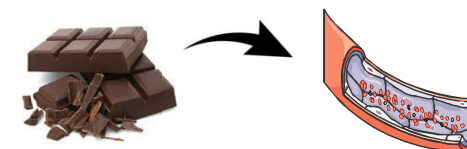


Figure 6. Pooled analysis of association between polyphenol intake and flow mediated dilation (FMD).

- Des effets **également bien démontrés pour les flavanols du chocolat, les flavanones des agrumes, les anthocyanes des baies**

# FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET FMD - Etudes randomisées contrôlées

- Cette méta-analyse montre que les flavan-3-ols du chocolat améliorent la FMD



➤ Amélioration **en aigu** de la FMD 2 h après ingestion de chocolat  
**+3.19%** (95% CI: 2.04%, 4.33%)  
**(11 études, 373 participants)**

➤ Amélioration après **consommation chronique** (2-18 semaines)  
**+1.34%** (95% CI: 1.00%, 1.68%)  
**(11 études, 382 participants)**

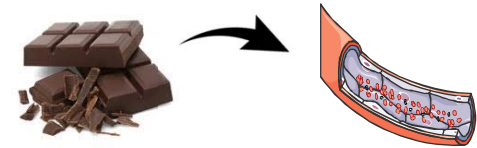
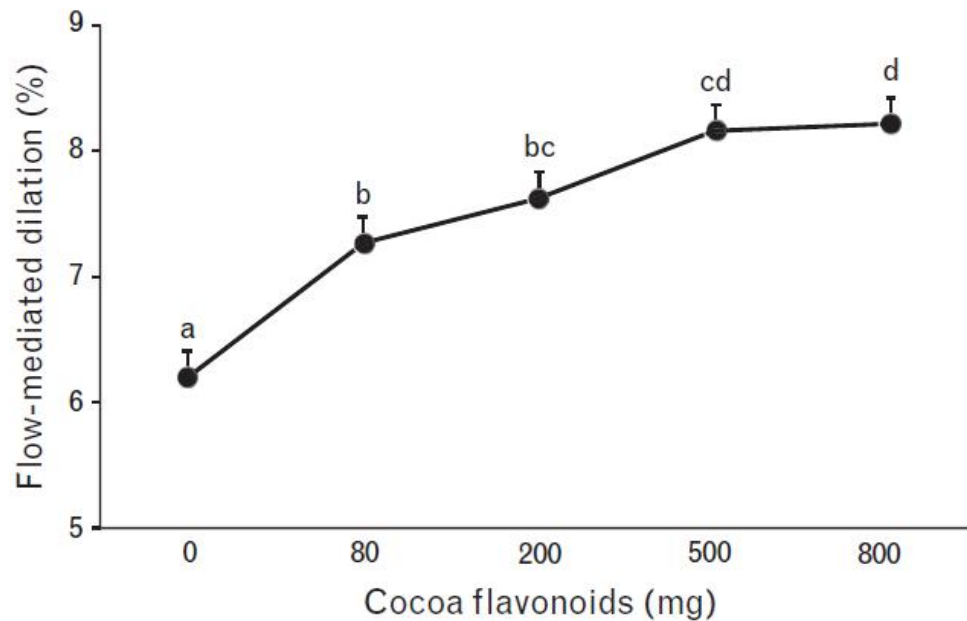
FMD ( flow-mediated dilation) = biomarqueur de la fonction vasculaire (vasodilatation)

Hooper et al. Am J Clin Nutr, 2012

## FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET FMD

- **Effet dose-réponse du chocolat sur la FMD** chez 20 sujets sains (étude randomisée contrôlée en cross-over et double aveugle)

“ Apport journalier de chocolat apportant 0, 80, 200, 500 et 800mg de flavonoids /jour) en 5 périodes d'1 semaine



- Augmentent la synthèse et limitent la dégradation de l'oxyde nitrique (NO), puissant vasodilatateur produit par l'endothelium vasculaire

# FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET FONCTION VASCULAIRE

- Une des rares allégations santé délivrées par l'EFSA (application de Barry Callebaut)



## SCIENTIFIC OPINION

**Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006<sup>1</sup>**













EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)<sup>2,3</sup>

**“cocoa flavanols help maintain endothelium-dependent vasodilation, which contributes to normal blood flow”**

**“200 mg of cocoa flavanols should be consumed daily.** ...could be provided by 2.5 g of high-flavanol cocoa powder or **10 g of high-flavanol dark chocolate**, in the context of a balanced diet.”

- Niveau de preuve suffisant chez l'homme
- Relation de cause à effet démontrée
- Mécanisme identifié
- 200 mg/j de flavanols de chocolat doivent être consommés

# FRUITS RICHES EN FLAVONOÏDES ET FMD - Etudes randomisées contrôlées

	Study	Flavonoid Source and Dose	Duration	Sample	Effects	
 Flavonols, Flavanols, Dihydro- chalcones	Bondonno et al. (2012) [45]	Apples 180 mg epicatechin, 184 mg quercetin	Acute	Healthy subjects (n = 30)	1.1% increase in FMD	
	Bondonno et al. (2017) [46]	Apples 48 mg epicatechin, 306 mg total polyphenols	Acute and 4 weeks	Subjects at risk of CVD (n = 30)	0.8% (acute) and 0.5% (chronic) increase in FMD	
	Saarenhovi et al. (2017) [76]	Apple 100 mg epicatechin	Acute and 4 weeks	Borderline hypertensive subjects (n = 60)	No significant effect	
 Anthocyanes, Proanthocyanidines	Barona et al. (2012) [52]	Grape 35 mg anthocyanins, 267 mg total polyphenols	1 month	Subjects with metabolic syndrome (n = 24)	1.7% increase in FMD	
	Stein et al. (1999) [82]	Grape	14 days	Subjects with CAD (n = 15)	4.2% increase in FMD	
	Rodriguez-Mateos et al. (2013) [53]	Blueberry 766, 1278, 1791 mg polyphenols	Acute	Healthy males (n = 10)	2.4% increase in FMD	
	Rodriguez-Mateos et al. (2016) [54]	Cranberry 409, 787, 1238, 1534, 1910 mg total polyphenols	Acute	Healthy males (n = 10)	2.6% increase in FMD	
	Dohadwala et al. (2011) [55]	Cranberry 835 mg total polyphenols	4 weeks	Subjects with CAD (n = 44)	No significant effect	
 Flavanones	Rendeiro et al. (2016) [58]	Orange 128, 272, 452 mg total flavonoids	Acute	Healthy males (n = 28)	Recovery in % FMD to baseline levels following a high fat meal	
	Rizza et al. (2011) [83]	Hesperidin 500 mg hesperidin	3 weeks	Subjects with metabolic syndrome (n = 24)	2.5% increase in FMD	
	Habauzit et al. (2015) [59]	Grapefruit 210 mg naringenin	6 months	Postmenopausal women (n = 48)	No significant effect	
	Morand et al. (2011) [57]	Orange juice 292 mg hesperidin	4 weeks	Overweight males (n = 24)	Increase in endothelial dependant microvascular reactivity	

➤ Amélioration dans la plupart des cas (aigu, chronique, sujets sains ou à risque CV)

Adapté de Rees et al, Nutrients 2018

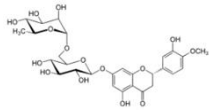


# PEUT-ON PROUVER LES EFFETS PROPRES DES POLYPHENOLS?

- Etude contrôlée et randomisée, en cross-over
- 24 Hommes sains, 50-65 ans ; IMC: 25-30
- 4 semaines



500 mL/jour

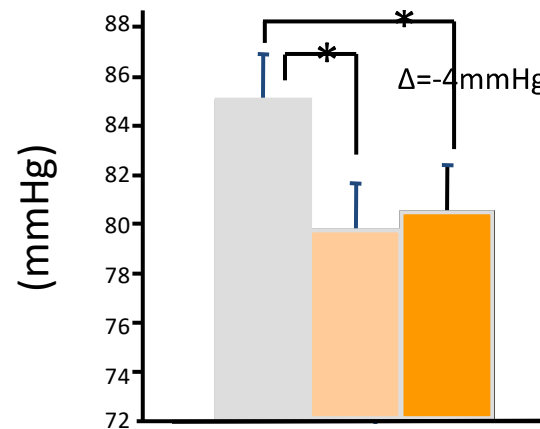


**Hespéridine**  
(même dose  
que dans jus)

- Placebo + Boisson contrôle
- Boisson contrôle + Hesperidin
- Jus d'orange

## Diastolic Blood Pressure

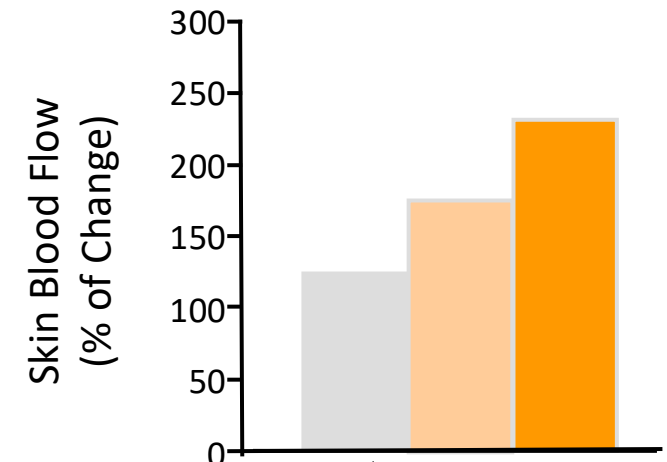
4-weeks supplementation



✓ L'hespéridine réduit la pression diastolique

## Endothelial Function

Acute Study



✓ Elle contribue à l'amélioration de la réactivité vasculaire postprandiale induite par le jus orange

## FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET **HYPERTENSION**

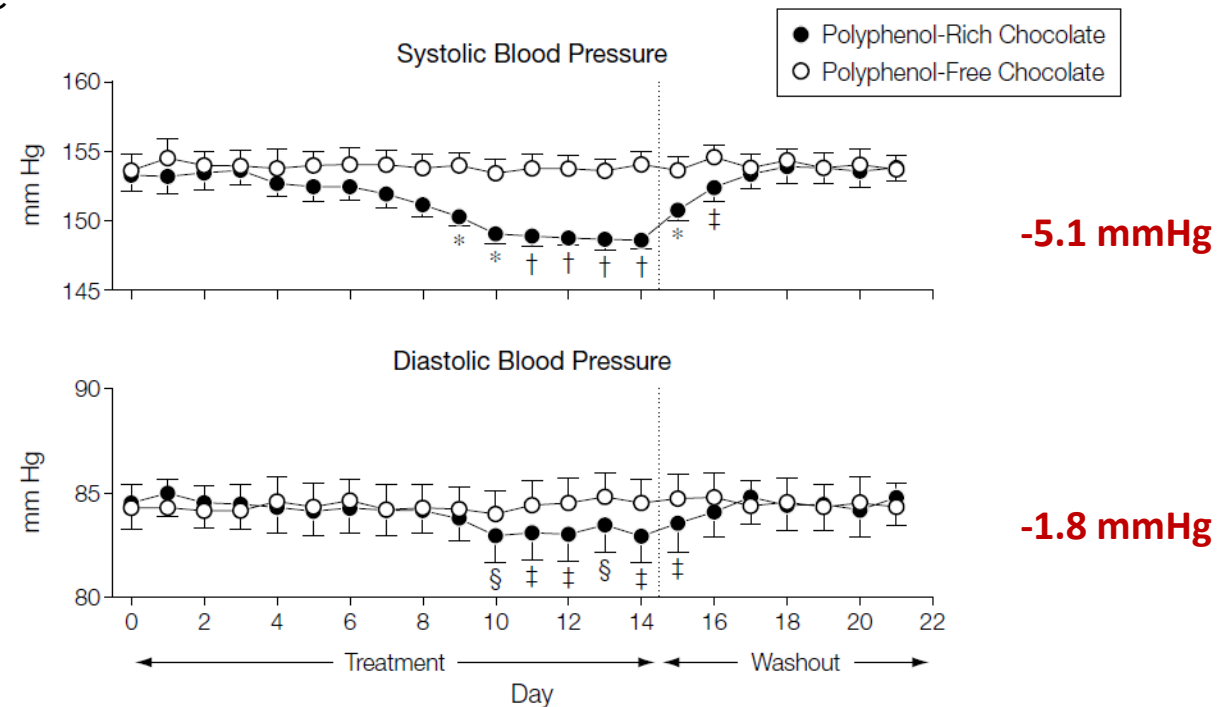
- 13 sujets hypertendus (55-64 y) (tension systolique > 170 mm Hg)
- Cross-over (périodes de 2 semaines)
- Chocolat noir vs. chocolat blanc  
(100 g/day, Même apport d'énergie)



500 mg  
Polyphénols



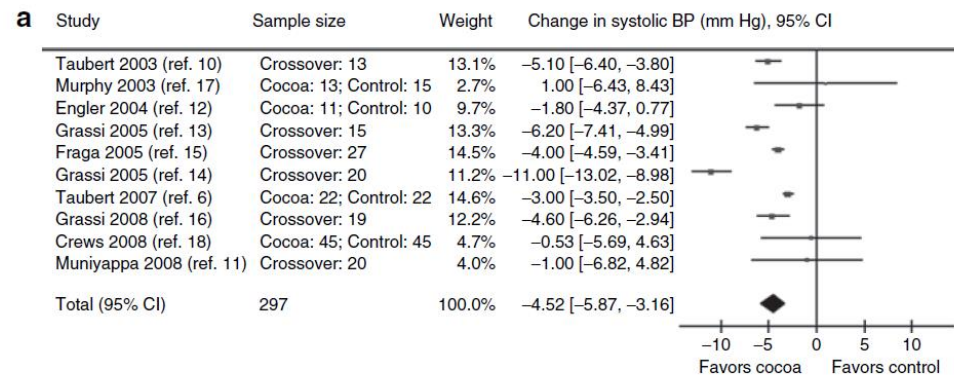
0 mg  
polyphénols



➤ **La consommation de 100 g de chocolat noir a réduit l'hypertension**

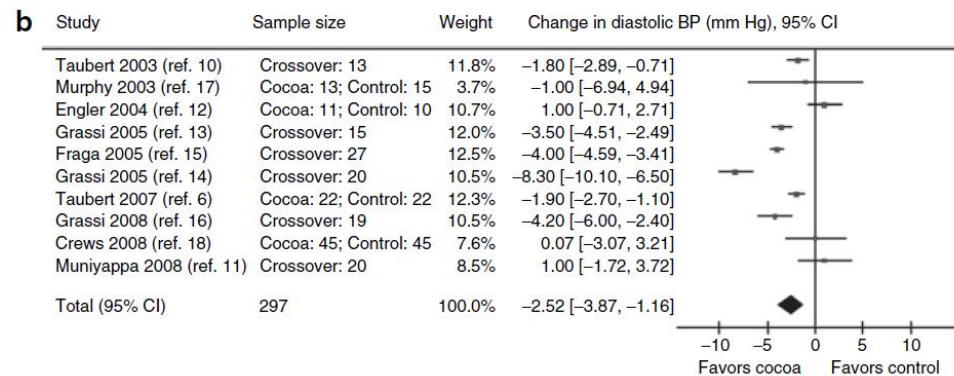
# FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET HYPERTENSION

- Méta-analyse de 10 études randomisées contrôlées: 297 individus
- Adultes normo-tendus ou patients avec préhypertension



- 2 à 18 semaines de supplémentation

➤ Pression systolique  
**-4.5 mm Hg** (95% CI, -5.9 to -3.2)



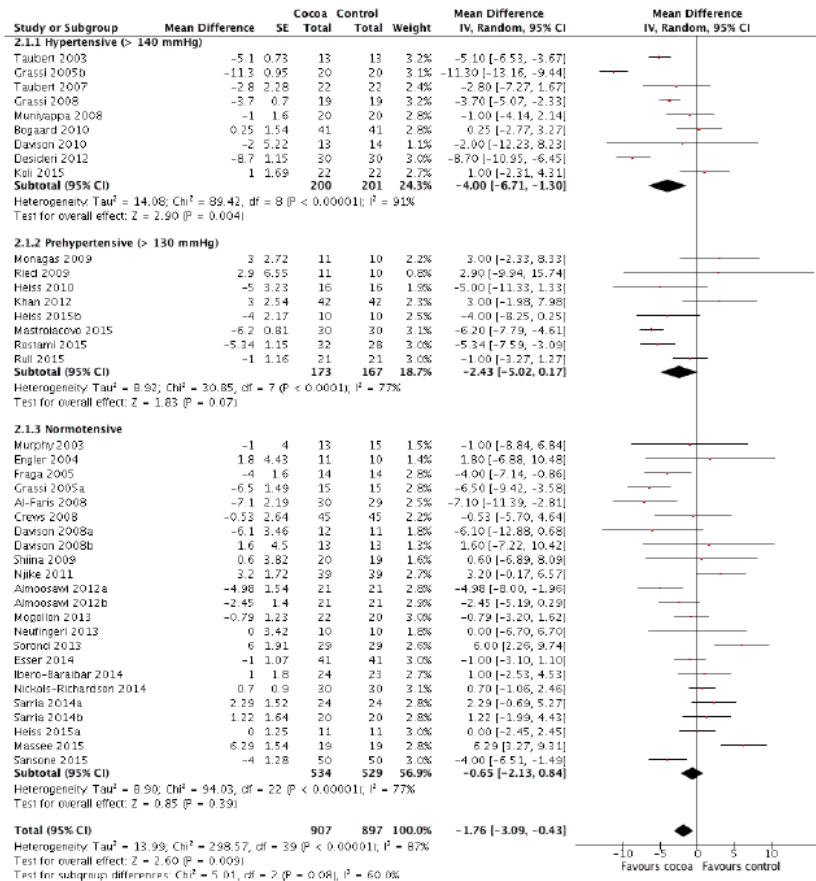
➤ Pression diastolique  
**-2.5 mm Hg** (95% CI, -3.9 to -1.2)



# FLAVANOLS DU CHOCOLAT ET HYPERTENSION



## ■ Revue systématique Cochrane



>140 mmHg **-4.00** (-6.71 to -1.30) mmHg  
(9 études, 401 participants)

>130 mmHg **-2.43** (-5.02 to 0.17) mmHg  
(8 études, 340 participants)

Normotendus **-0.65** (-2.13 to 0.84) mmHg,  
(23 études, 1063 participants)

➤ **L'effet est plus marqué chez les patients hypertendus**

# FRUITS RICHES EN FLAVONOÏDES ET PRESSION SANGUINE

Flavonols,  
Flavanols,  
Dihydrochalcones



Anthocyanes,  
Proanthocyanidines



Flavanones

Author	Flavonoid Source and Dose	Duration	Sample	Effects
Bondonno et al. (2012) [45]	Apple 180 mg epicatechin, 184 mg quercetin	Acute	Healthy subjects (n = 30)	-3.3 mmHg SBP, no significant effect on DBP
Bondonno et al. (2017) [46]	Apple 48 mg epicatechin, 306 mg total polyphenols	Acute and 4 weeks	Subjects at risk of CVD (n = 30)	No significant effect
Barona et al. (2012) [52]	Grape 35 mg anthocyanins, 267 mg total polyphenols	1 month	Subjects with metabolic syndrome (n = 24)	-6 mmHg SBP, no significant effect on DBP
Rodriguez-Mateos et al. (2013) [53]	Blueberry 766, 1278, 1791 mg polyphenols	Acute	Healthy males (n = 10)	No significant effect
Rodriguez-Mateos et al. (2016) [54]	Cranberry 409, 787, 1238, 1534, 1910 mg total polyphenols	Acute	Healthy males (n = 10)	No significant effect
Dohadwala et al. (2011) [55]	Cranberry 94 mg anthocyanins, 835 mg total polyphenols	4 weeks	Subjects with CAD (n = 44)	No significant effect
Curtis et al. (2009) [56]	Elderberry 500 mg anthocyanins	12 weeks	Postmenopausal women (n = 52)	No significant effect
Morand et al. (2011) [57]	Orange juice 292 mg hesperidin	4 weeks	Overweight males (n = 24)	-5.5 mmHg DBP, no significant effect on SBP
Rendeiro et al. (2016) [58]	Orange juice 128, 272, 452 mg total flavonoids	Acute	Healthy males (n = 28)	No significant effect
Habauzit et al. (2015) [59]	Grapefruit 210 mg naringenin	6 months	Postmenopausal women (n = 48)	No significant effect

CAD: coronary artery disease, CVD: cardiovascular disease, DBP: diastolic blood pressure, MCI: mild cognitive impairment, SBP: systolic blood pressure.

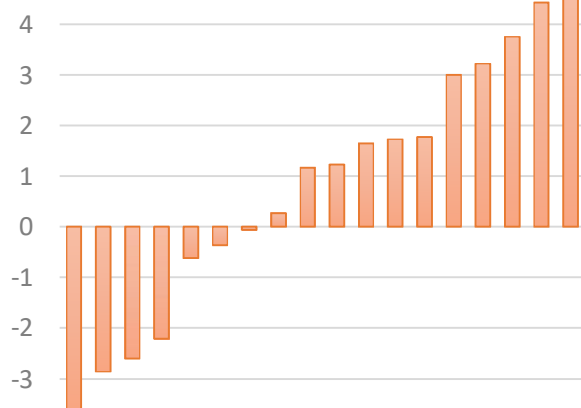
## ➤ Résultats contradictoires

➤ Les études en aigu ne sont pas les plus appropriées pour l'effet sur la pression sanguine

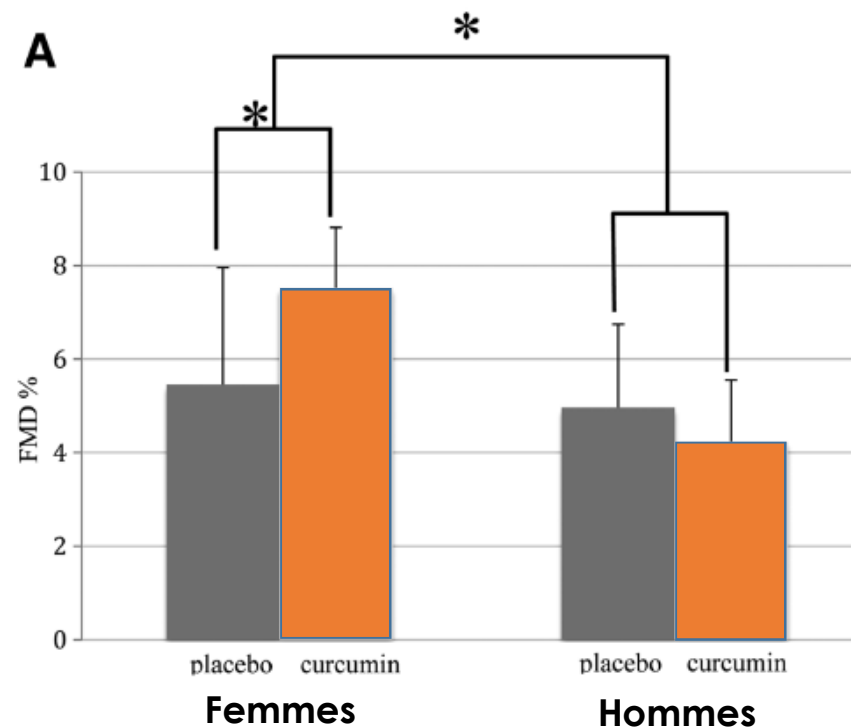
## DIFFERENCES INTER-INDIVIDUELLES

### Curcumin et fonction endothéliale

Données individuelles de la réponse FMD à la prise de 5g curcumin (18 sujets)



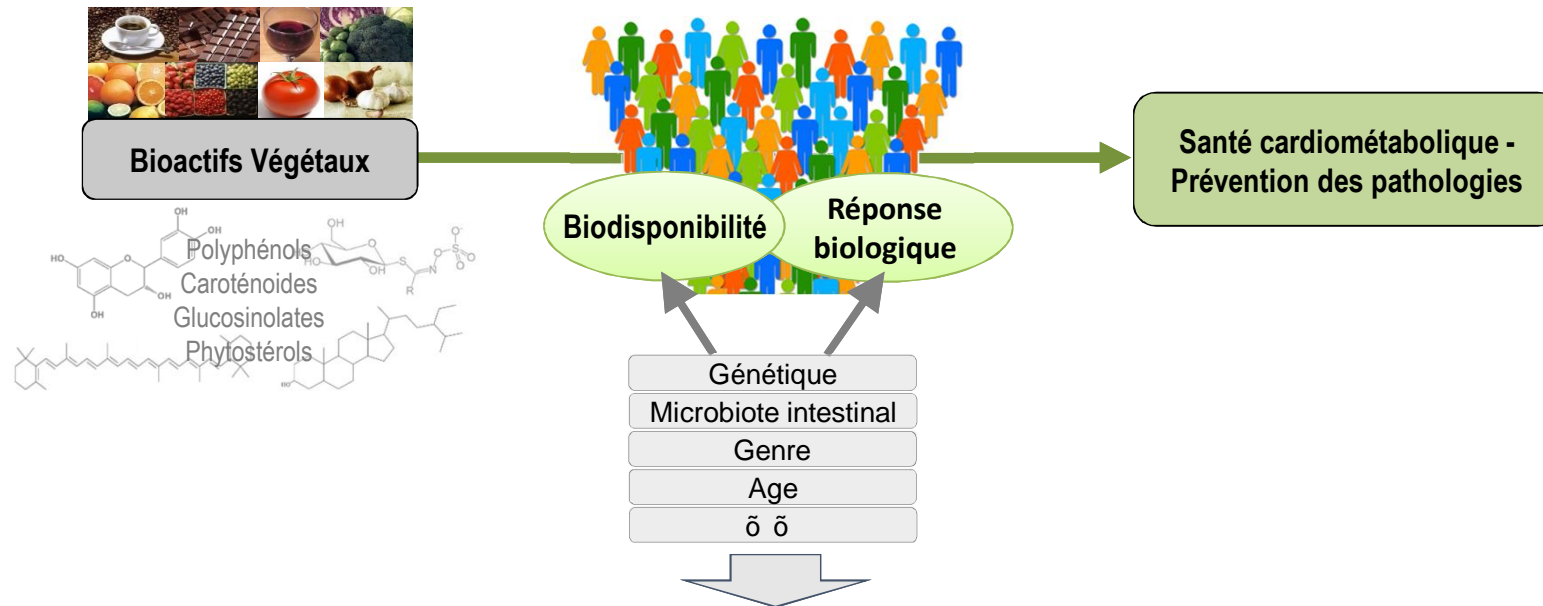
- Grande variabilité de réponse
- Pas d'effet significatif sur la FMD pour la population totale



- Le curcumin a amélioré la FMD **seulement chez les femmes**

# DIFFERENCES INTER-INDIVIDUELLES

- Les déterminants de la variabilité sont très mal connus



**Pas assez de données**  
**Recommandations pour les futures études**  
**Rôle important du microbiote intestinal pour la biodisponibilité**

# COSMOS: UNE LARGE INTERVENTION SUR FLAVANOLS DU CHOCOLAT

- Etude randomisée contrôlée en double aveugle
- La **première intervention de cette ampleur** pour les polyphénols : **22 000 sujets**
- **600 mg/j flavanols de cacao** (2 capsules extraits de cacao ou placebo + 1 tablette multi-vitamines ou placebo)
- Cible primaire= santé cardiovasculaire



## COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study

COSMOS Trial

Why is COSMOS important?

Study Participation

Ancillary Studies

Q&A

For COSMOS Investigators

COSMOS Connection

## Welcome to the COSMOS Trial!

### The COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS)

at Brigham and Women's Hospital – an affiliate of Harvard Medical School (Boston, MA) and the Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, WA) is a clinical trial that will randomize approximately 22,000 men and women across the U.S. The study will investigate whether taking daily supplements of cocoa flavanols (600 mg/day) or a common multivitamin reduces the risk for developing heart disease, stroke, and cancer.



Although results from previous studies have been promising, the health benefits of taking these supplements have not yet been proven. The only way to determine whether or not cocoa flavanol and multivitamin supplements help maintain health is by conducting a large-scale trial, such as COSMOS.

To learn more about this important research endeavor, please click on the links in the left column.

## Résultats en attente !

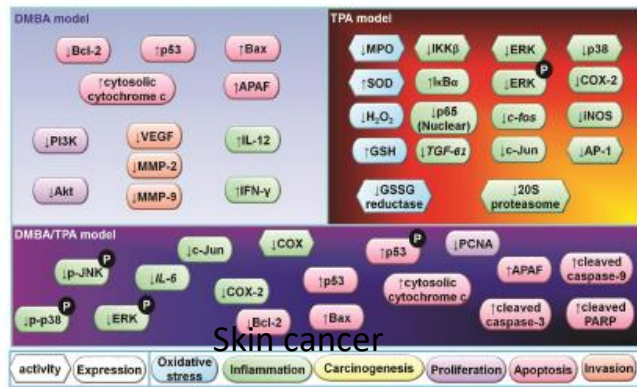
# Mécanismes d'action



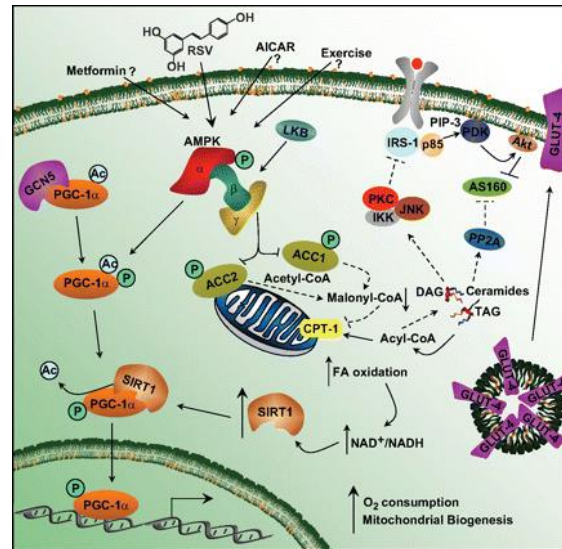


# DES EFFETS MULTI-CIBLES

- **Tous les polyphénols étudiés ont des effets multi-cibles complexes**
- Ex: Resvératrol, une multitude de voies de signalisation selon les contextes

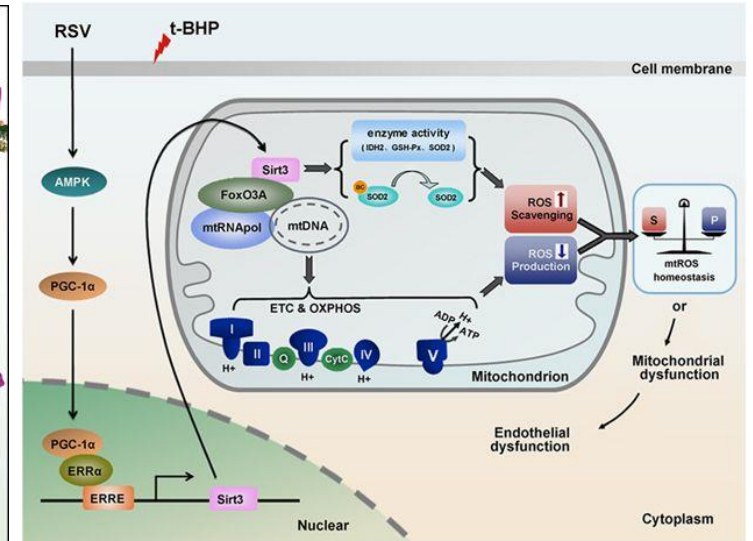


Pezzuto et al. 2019



Insulin sensitivity

Fullerton et al., Diabetes 2010



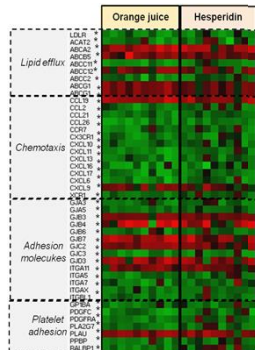
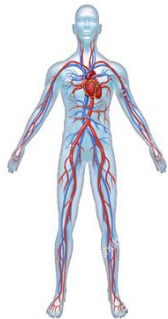
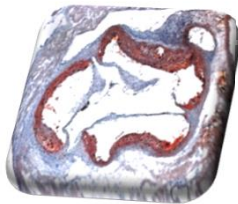
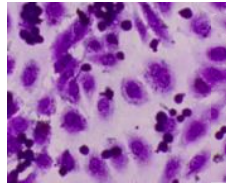
mitochondrial ROS homeostasis in vascular endothelial cells

Zhou et al., Cell death and disease 2014

- Quels effets réellement observés avec les métabolites et des doses physiologiques?
- **Pertinence des approches omiques**

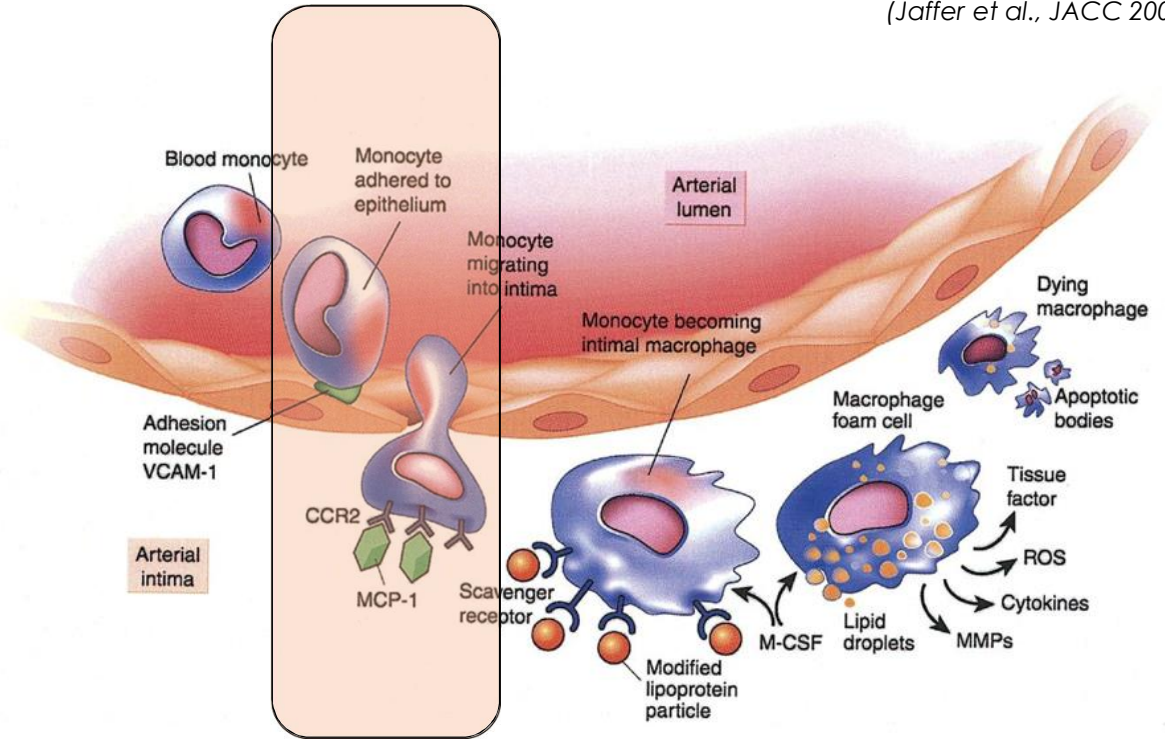
# MECANISMES D'ACTION POUR LA PROTECTION VASCULAIRE

Métabolites et doses appropriées



Approches omiques

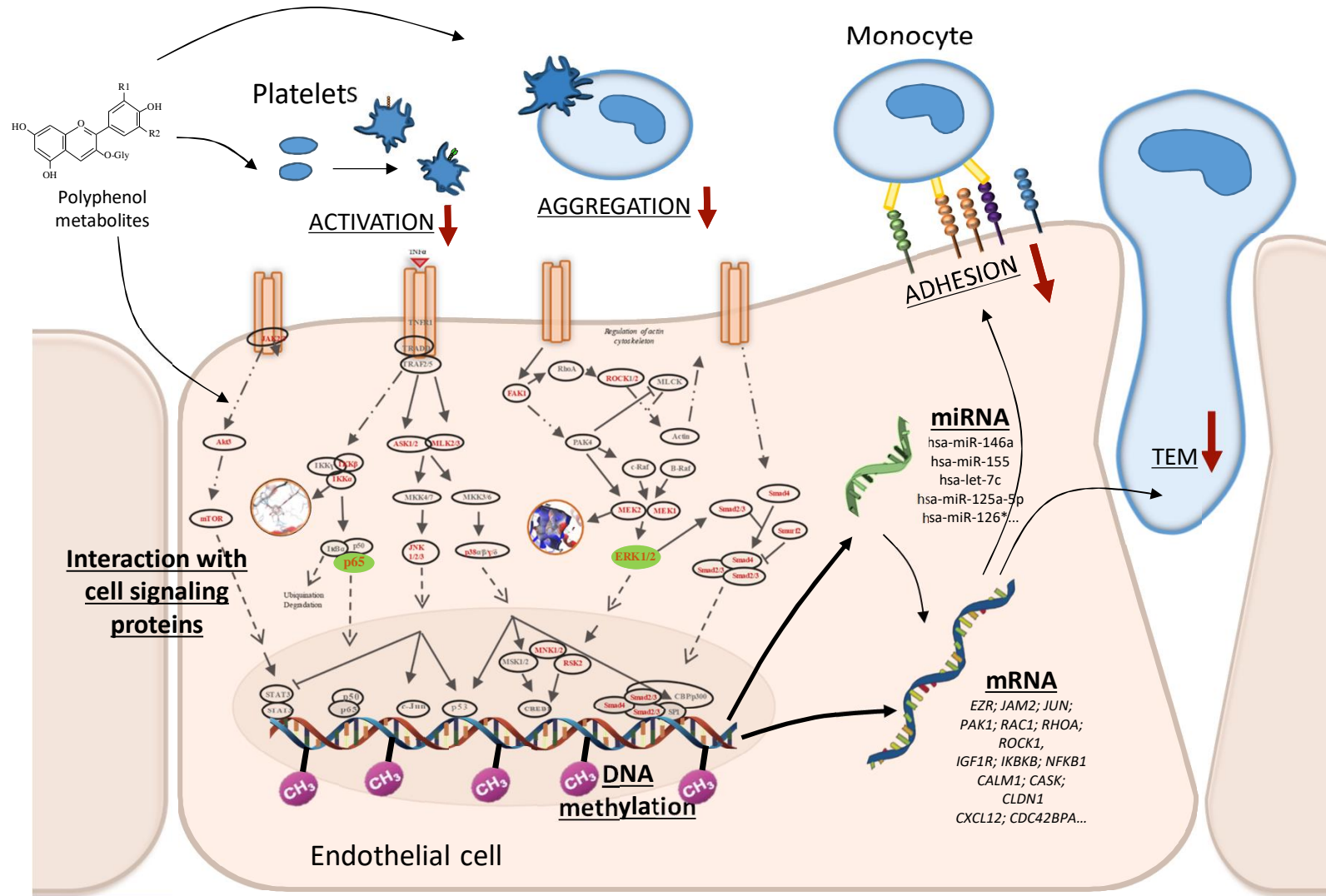
Initiation et progression athérosclérose  
(Jaffer et al., JACC 2006)



Adhésion monocytes & Migration transendothéliale



# MECANISMES D'ACTION POUR LA PROTECTION VASCULAIRE



## CONCLUSION

---

- Les polyphénols sont **très divers** et doivent être considérés séparément
  - Les **études épidémiologiques montrent des effets protecteurs** en particulier sur les maladies cardiométaboliques, **mais sont limitées par l'imprécision des méthodes d'évaluation** des consommations
  - Des **effets santé sont démontrés en clinique** notamment sur flavonoïdes du chocolat et des fruits sur **la fonction vasculaire**
  - La **variabilité inter-individuelle** qui doit être prise en compte dans les futures études cliniques
  - De nombreuses études mécanistiques publiées ont été réalisées dans des conditions éloignées de la physiologie ce qui a limité notre compréhension
  - On sait aujourd'hui que les polyphénols ne sont pas des antioxydants directs mais qu'ils **peuvent agir comme des molécules signal pour réguler l'expression de nombreux gènes**
  - Une consommation importante de polyphénols est facilement atteignable avec une **alimentation riche en produits végétaux**
- 



## REMERCIEMENTS

---



UMR 1019 INRA Univ. Clermont-Auvergne  
Human Nutrition Unit

- **Christine MORAND**
- **Dragan MILENKOVIC**
- André MAZUR
- Laurent-Emmanuel MONFOULET
- Aurelien LEBRETON
- Nicolas BARBER-CHAMOUX
- Irena KRGA
- Marie-Anne VERNY
- Pierre MICHEAU
- Sylvie MERCIER

Merci pour votre attention !

---

