



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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



Département de Biologie

# MÉMOIRE

Présenté par

*Deffou Khalil Soufyane*

*Boubekeur Omar*

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Sciences Alimentaires, Option : Biologie de la Nutrition

**Thème**

*Effets des polyphénols au  
Cours de L'hypertension*

Soutenu le 30/06/2022, devant le jury composé de :

Président	MERZOUK Hafida	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	MERZOUK Amel Zoubeyda	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	BENMANSOUR Yamina	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

# Remerciements

Nous remercions tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience, la puissance et la volonté pour réaliser ce mémoire.

Nous adressons, notre profonde gratitude et tout notre amour à nos parents, nos sœurs et frères, qui ont su nous faire confiance et nous soutenir en toutes circonstances,

Nous tenons particulièrement à remercier notre promoteur, **Madame Merzouk Amel Zoubeyda**, MCB à l'université de Tlemcen pour avoir accepté la charge d'être rapporteur de ce mémoire, nous la remercions pour sa disponibilité, ses pertinents conseils sa patience et pour les efforts qu'elle a consenti durant la réalisation de ce mémoire. Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury d'avoir honoré notre soutenance de Master Merci pour votre présence.

Ainsi qu'à tous nos proches amis qui nous ont toujours soutenus et encouragés même dans les périodes les plus difficiles.

« *Merci* »

# Dedicace

Je dédie ce travail à :

Ma famille , elle m'a donné une éducation digne , son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mon père , à ma mère disparus trop tôt. J'espère que du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour les saluts de leurs âmes. Puisse Dieu, le tout puissant, les avoir en sa sainte miséricorde . Je vous aime fort.

A ma grande mère qui m'a soutenu qu'elle est toujours à mes côtés , ma force que dieu te garde en bonne santé je t'aime .

A mes sœurs **NAWAL** , **SAMAH** ; et mon frère **MOHAMMED** merci pour m'avoir toujours supporté dans mes décisions. Merci pour tout votre amour et votre confiance, pour m'avoir aidé à ranger mon éternel désordre et pour votre énorme support pendant la rédaction de mon projet!

Je vous aime beaucoup

## A TOUTE MA FAMILLE

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes amis , Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensés, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. En particulier **MADANI** qui m'a aidé à terminer ce modeste travail.

**Khalil**

## **Dedicace**

Je tiens à remercier et témoigner mon amour en premier lieu :

A mes très chers parents Qui m'ont tout appris dans la vie et sans qui je n'en serais sûrement pas la aujourd'hui. Aucun mot ne serait assez fort pour leur rendre hommage. Que dieu les préserve et leur accorde santé et bonheur.

A mes chers frères, Nabil, Abd elhakime, A ma très chère sœur, Saadia Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me souffler des mots d'espoir et d'amour.

A mes chères Amis : Bilal, Belkhier, A toute ma famille, et mes proches

A mon huméral binôme « Khalil » pour son soutien moral, sa patience, et sa compréhension tout au long de notre travail.

Je vous aime. A toutes les personnes citées, cette réussite est aussi la votre.

**Omar**

# Sommaire

---

Remerciements .....	
Dedicace .....	
Liste des figures .....	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations .....	
Introduction .....	1
Généralité : .....	5
1. Les polyphénols .....	5
1.1. Principales sources alimentaires .....	5
1.2. Principales classes .....	6
1.2.1. Les acides phénoliques .....	6
1.2.2. Les acides hydroxybenzoïques .....	6
1.2.3. Les autres classes principales des polyphénols et leurs sources alimentaires : .....	7
1.2.4. Les acides hydroxycinnamiques .....	8
1.2.5. Les flavonoïdes : .....	8
1.2.6. Les tannins .....	14
2. Les effets des polyphénols.....	15
3. Effets des polyphénols au cours de l’hypertension .....	16
3.1. Mécanismes protecteurs de la santé cardiovasculaire.....	16
3.2. Effets sur la santé cardiométabolique et mécanismes impliqués.....	18
3.3. Données probantes sur les polyphénols et l’hypertension .....	20
Analyse d’articles:.....	24
Article 1 : Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism (HANHINEVA et al 2010) .	24
Article 2 : Association between Polyphenol Intake and Hypertension in Adults and Older Adults: A Population-Based Study in Brazil.....	28
Article 3 : Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies .....	31
References bibliographiques :.....	33

# Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : structure du noyau phénolique .....	5
<b>Figure 2</b> : Quelques exemples d'acides phénols dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1) .....	6
<b>Figure 3</b> : Quelques exemples d'acides phénols dérivés de l'acide cinnamique .....	8
<b>Figure 4</b> : Structure générale d'un flavonoïde. ....	10
<b>Figure 5</b> : Voies de biosynthèse des flavonoïdes adaptées .....	11
<b>Figure 6</b> : Structure du noyau Flavones ou Flavonols. ....	12
<b>Figure 7</b> : Structure du noyau Flavanones ou Dihydroflavanones .....	13
<b>Figure 8</b> : Structure du noyau flavylum ou 2- phénylbenzopyrylium. ....	14
<b>Figure 9</b> : Exemple d'un tanin hydrolysable (pentagalloylglucose à gauche) et un autre condensé (proanthocyanidine R1, R2 = H, OH à droite).....	15
<b>Figure 10</b> : Effets biologiques des polyphénols .....	15
<b>Figure 11</b> : Mécanisme d'action des polyphénols sur la santé endothéliale .....	21

# Liste des tableaux

---

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif des principales sources alimentaires des polyphénols. ....8

# Liste des Abréviations

---

## Liste des abréviations

*AS* : aurone synthase,

*CHI* : chalcone isomérase,

*CHS* : chalcone synthase,

*DFR* : dihydroflavonol 4-réductase ,

*FHT* : flavanone 3-hydroxylase,

*FLS* : flavonol synthase,

*FNSI/FNSII* : flavone synthase,

*IFS* : isoflavone synthase,

*LDOX* : leucoanthocyanidin dioxygenase,

*LCR* : leucoanthocyanidin reductase

*CHI* : la chalcone isomérase



# **Introduction**

# Introduction

---

Les maladies cardiovasculaires sont la cause de décès la plus fréquente dans le monde. L'hypertension artérielle est également un problème de santé important. Tandis que une consommation accrue de fruits et légumes est associée à un risque réduit de maladies cardiovasculaires, les preuves s'accumulent que la consommation de polyphénols peut réduire la tension artérielle (**GROSSO et al, 2022**).

L'hypertension artérielle est la situation où la pression artérielle (PA) est habituellement élevée. Le risque de complication cardiovasculaire est d'autant plus élevé que la PA est plus haute et d'autant plus réduit qu'elle est plus basse (**RAY, 2021**).

Selon les termes de la recommandation de la Haute Autorité de Santé, « l'HTA est définie de façon consensuelle par une PA systolique  $\geq 140$  mm Hg et/ou une PA diastolique  $\geq 90$  mm Hg, confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

L'hypertension artérielle est une pathologie individuelle et une condition de comorbidité du syndrome métabolique, puisqu'elle est le plus fréquemment associée au diabète de type 2 ou à l'obésité, et réciproquement (**RAY, 2021**). Elle est causée par une multitude de facteurs dont les effets s'accumulent avec les années. Les principaux sont liés à l'âge, à l'hérédité (surtout pour les hommes) et aux habitudes de vie. Ainsi, l'obésité, la sédentarité, le tabagisme, l'abus d'alcool et le stress contribuent à l'hypertension artérielle. Une forte consommation de sel est également associée à une élévation de la pression artérielle (**WHELTON et al., 2018**).

L'hypertension peut être secondaire à un autre problème de santé, altération rénale ou endocrinienne. Elle peut aussi provenir de l'usage fréquent de certains médicaments, comme les anti-inflammatoires avec une rétention d'eau et de sel, et les bronchodilatateurs, qui stimulent sur le cœur. Le traitement médicamenteux repose sur quatre classes de médicaments, à savoir les bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), les antagonistes du calcium, les diurétiques et les bêtabloquants (**RAY, 2021**).

Les facteurs alimentaires jouent aussi un rôle important dans la prévention et/ou le traitement de l'hypertension et des efforts importants sont déployés dans le développement d'aliments fonctionnels avec activité antihypertensive. Les polyphénols consommés dans le cadre d'une alimentation saine, peut présenter un intérêt fonctionnel à la fois dans le traitement et la prévention des hypertensions et dyslipidémies (**LANDETE, 2012**). Plusieurs études chez des

# Introduction

---

adultes en bonne santé avec une possibilité de participer à des enquêtes sur la nutrition humaine aideront à identifier les effets biologiques des composants bioactifs établissant davantage la valeur des polyphénols comme un aliment nutritif et favorable à la santé.

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale (**DANGLES, 2006**). L'effet santé des polyphénols est attribué à leurs propriétés antioxydantes, capables de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires à l'origine de diverses maladies graves (cancers, diabète, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, hypertension.....) (**GROSSO et al., 2022**).

De nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité des processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, antithrombotiques, anti-carcinogéniques et neuroprotectrices (**LANDETE, 2012 ; GROSSO et al., 2022**). Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comme l'hyperglycémie, le taux de lipides élevé, l'insulinorésistance, l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle (**ZHAO et al., 2012 ; GROSSO et al., 2022**). Cependant, les mécanismes moléculaires des polyphénols restent jusqu'à ce jour mal définis.

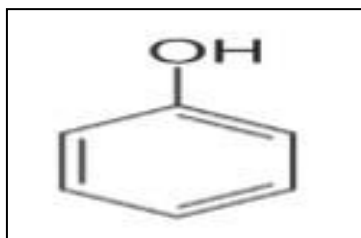
Dans le cadre du Master en Biologie de la Nutrition, nous réalisons une recherche bibliographique approfondie afin d'éclaircir les effets des polyphénols sur l'hypertension artérielle. Le but final est de mettre en relief la prévention de l'hypertension artérielle par la consommation des polyphénols.

# **Rappels bibliographiques**

### Généralité :

#### 1. Les polyphénols

Les composés phénoliques, communément appelés polyphénols (PP), sont des métabolites secondaires (BALASUNDRAM *et al.*, 2006), dont la structure est caractérisée par la présence d'un cycle aromatique portant au moins un groupement hydroxyle (OH) libre (Figure 1). Ils constituent le groupe le plus représenté et le plus largement distribué dans le royaume des végétaux (LUGASI *et al.*, 2003) et ils sont ainsi une partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (MARTIN *et* ANDRIANTSITOHAINA, 2002; MEHINAGIC *et al.*, 2011).



**Figure 1. Structure du noyau phénolique (CHYNIER,2005)**

Actuellement, plus de 8000 structures phénoliques sont connues, allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tanins (MARTIN *et* ANDRIANTSITOHAINA, 2002; LUGASI *et al.*, 2003; BALASUNDRAM *et al.*, 2006 ; FALLEH *et al.*, 2008). Ils peuvent être conjugués avec un ou plusieurs résidu(s) sucré(s) ou d'autres composés chimiques, tels que des acides carboxyliques, des amines, des lipides ou avec d'autres phénols (MARTIN *et* ANDRIANTSITOHAINA, 2002)

#### 1.1. Principales sources alimentaires

Les fruits et les boissons sont les principales sources alimentaires de polyphénols, qui varient selon la variété. Par exemple, les pommes, les raisins et les poires contiennent jusqu'à 200 à 300 mg de polyphénols pour 100 grammes de poids frais (PF). Les céréales, le chocolat et les légumineuses contribuent également à l'apport en polyphénols (SCALBERT *et al.*, 2005). Les principales sources alimentaires de polyphénols sont résumées dans le tableau 1.

# Rappels bibliographique

## 1.2. Principales classes

### 1.2.1. Les acides phénoliques

Le terme acide-phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques ayant au moins une fonction carboxyle et hydroxyle phénolique (BRUNETON, 1999). Il est courant en phytochimie de réserver ce terme aux dérivés des acides benzoïque et cinnamique. Les acides hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique sont rarement présents sous forme libre, mais sont généralement présents sous des formes conjuguées d'esters et de glycosides (HAGER et HOWARD, 2009).

Les acides phénoliques sont directement impliqués dans les réponses aux stress environnementaux, tels que les infestations de ravageurs, et contribuent au processus de guérison des plantes en lignifiant les tissus endommagés (MANACH et al., 2004).

### 1.2.2. Les acides hydroxybenzoïques

La concentration d'acide hydroxybenzoïque dans les plantes comestibles est généralement très faible. Ces dérivés sont très rares dans l'alimentation humaine, mais les dérivés de l'acide hydroxycinnamique, tels que l'acide p-coumarique, l'acide férulique et l'acide sinapique, sont très courants (MACEIX et al., 2006).

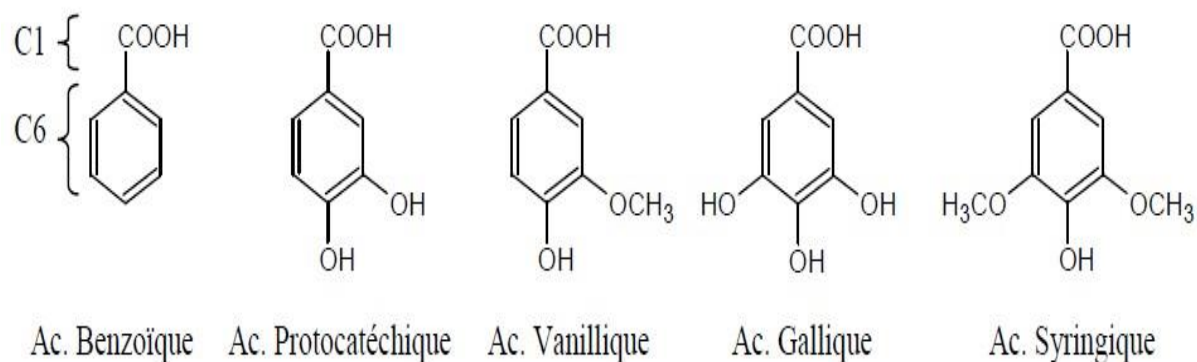


Figure 2. Quelques exemples d'acides phénols dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1) (BRUNETON, 1999)

## Rappels bibliographique

### 1.2.3. Les autres classes principales des polyphénols et leurs sources alimentaires :

**Tableau 1 :** Tableau récapitulatif des principales sources alimentaires des polyphénols.

Classe de Polyphénols	Sources alimentaires	Références bibliographiques
<b>Stilbènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le raisin et son jus ;</li> <li>- les baies, le chou rouge, les épinards et certaines plantes médicinales ;</li> <li>- les cacahuètes et le beurre de cacahuètes ;</li> </ul>	(CASSIDY et al., 2000; CROZIER et al., 2009).
<b>Flavones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- persil, céleri et le poivron rouge ;</li> <li>- les glycosides de flavones dans les céréales ;</li> <li>- sous forme glucuronidée dans l'infusé de verveine odorante ;</li> </ul>	(MANACH et al., 2004).
<b>Flavonols</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'oignon, le chou frisé, les poireaux, le brocoli, les myrtilles, le vin rouge, le thé noir et le thé</li> </ul>	(MANACH et al., 2004).
<b>Flavanones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les rutinosides de flavanones dans les citrons, les mandarines, les oranges ;</li> <li>- les pamplemousses et les oranges amères ;</li> <li>- la tomate et certaines plantes aromatiques</li> </ul>	(MANACH et al., 2004).
<b>Isoflavones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- soja (les graines, la farine et le lait), pois cassés verts ;</li> </ul>	(CASSIDY et al., 2000).
<b>Chalcones dihydro-chalcones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la tomate (la peau, le ketchup) ;</li> <li>- la pomme (peau, chair et pépins).</li> </ul>	(BRUNETON, 2009).
<b>(épi) catéchine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'abricot et la cerise ;</li> <li>- le chocolat ;</li> <li>- le thé vert ;</li> </ul>	(D'ARCHIVIO et al., 2007).
<b>Proanthocyanidines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- le raisin, les pêches, les kakis ou les pommes ;</li> <li>- le vin, le cidre, le thé et la bière ;</li> <li>- les céréales et les légumineuses (lentille, sorgho et l'orge) ;</li> </ul>	(SANTOS-BUELGA et SCALBERT, 2000).

## Rappels bibliographique

<b>Anthocyanes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les baies comme le cassis ou les mûres ;</li> <li>- les fruits rouges comme les myrtilles, fraise ou la cerise ;</li> <li>- le vin rouge ;</li> </ul>	(MANACH et al., 2004 ; D'ARCHIVIO et al., 2007).
<b>Lignanes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les graines de lin et les céréales ;</li> <li>- les fruits (les poires et les prunes) ;</li> <li>- certains légumes (ail, asperge et carottes) ;</li> </ul>	(CASSIDY et al., 2000 ; MANACH et al., 2004).

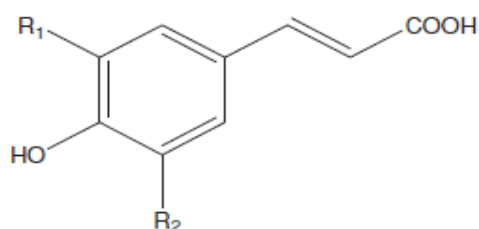
### 1.2.4. Les acides hydroxycinnamiques

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base (C6-C3) dérive de celle de l'acide cinnamique (Figure 3). Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires (par méthylation chez les acides féruliques ou sinapique) sont un des éléments important de la réactivité chimique de ces molécules (MACHEIX et al., 2006).

### 1.2.5. Les flavonoïdes

#### 1.2.5.1. Définition et historique :

Le terme *flavonoïde* est dérivé du mot « Flavus » en latin, qui signifie jaune (PROCHAZKOVA et al., 2011). En 1937, Albert Szent-Györgyi reçoit le prix Nobel de physiologie et de médecine pour ses découvertes dans le domaine des processus de combustion biologique, notamment concernant la vitamine C et la catalyse de l'acide fumarique (SZENT-GYÖRGYI, 1965). C'est en s'intéressant au transfert d'énergie dans les plantes (métabolisme des carbohydrates) et aux processus d'oxydation qu'il découvre une nouvelle classe de composés, les vitamines P.



$R_1=H, R_2=H$  : acide p-coumarique  
 $R_1=H, R_2=OH$  : acide caféique  
 $R_1=H, R_2=OCH_3$  : acide férulique  
 $R_1=OCH_3, R_2=OCH_3$  : acide sinapique

**Figure 3.** Quelques exemples d'acides phénols dérivés de l'acide cinnamique (C6-C3) (HUANG et al., 2010)



## Rappels bibliographique

---

Cet auteur travaille sur l'oxydation de la vitamine C et s'intéresse au rôle de l'enzyme peroxydase. Il démontre qu'une classe de composés polyphénoliques hydrosolubles (flavone, flavonol, et flavanone) provenant essentiellement des pigments des plantes, intervient dans l'oxydation de l'acide ascorbique. La peroxydase transforme ces phénols en quinones, lesquels oxydent ensuite la vitamine C. Il détecte une grande concentration de ces composés dans le paprika et s'attache à expliquer leurs propriétés biologiques, notamment pour mieux comprendre leur rôle (en synergie avec la vitamine C) dans la guérison du scorbut. Il en conclut que ces polyphénols agissent sur la protection des vaisseaux sanguins, en faisant varier leur perméabilité et leur résistance. Il montre que certains membres de la famille des flavonoïdes possèdent des propriétés similaires aux vitamines, et les nomment alors vitamines P (**RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, 1936**). À l'heure actuelle, cette notation a été abandonnée puisqu'elle ne correspond pas à la définition classique des vitamines.

### **1.2.5.2. Les composés flavonoïdiques :**

Les flavonoïdes constituent le plus grand groupe de composés phénoliques, avec plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (**KNEŽEVIĆ et al., 2012**).

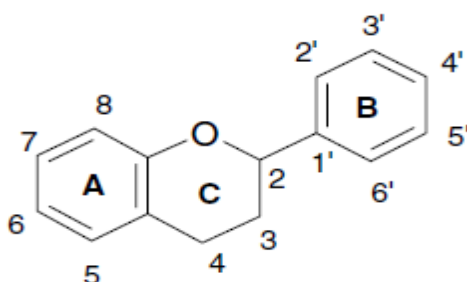
Les flavonoïdes sont souvent rencontrés dans les légumes feuilles (salade, Chou, épinard, etc.) ainsi que dans les téguments externes des fruits (**CHEBIL, 2006**). Ils sont présents également dans plusieurs plantes médicinales. Les travaux relatifs aux flavonoïdes se sont multipliés depuis la découverte du « French paradox », correspondant à un bas taux de mortalité cardiovasculaire observé chez des populations méditerranéennes associant une consommation de vin rouge à une prise importante de graisses saturées (**PROCHAZKOVA et al., 2011**).

### **1.2.5.3. Structure et origine des flavonoïdes :**

Les flavonoïdes sont des composés de faible poids moléculaire, ils ont une origine biosynthétique commune et, de ce fait, présentent le même élément structural de base à savoir l'enchaînement 2-phénylchromane; ils sont constitués de quinze atomes de carbone (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), essentiellement, la structure se compose de deux cycles aromatiques A et B, reliés par un pont de trois carbones, le plus souvent sous forme d'un hétérocycle C (**IGNAT, 2011**) (Figure 04).

## Rappels bibliographique

---

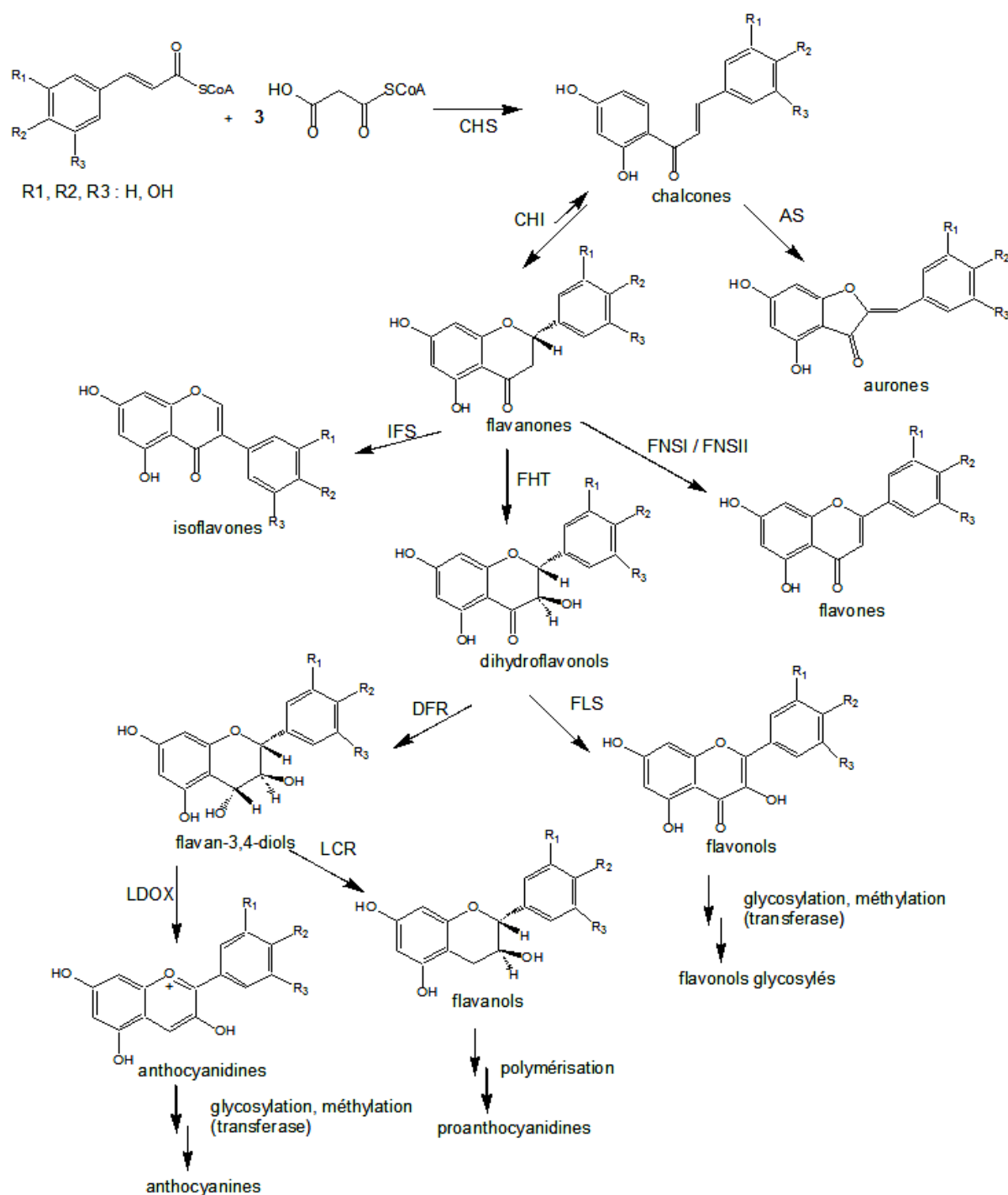


**Figure 4.** Structure générale d'un flavonoïde (BALASUNDRAM et al., 2006).

Ils peuvent être regroupés en une douzaine de classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central (BRUNETON, 2009): flavone, flavonol, flavanol, anthocyane, aurone...

Le cycle aromatique A est dérivé de la voie acétate/malonate, tandis que le cycle B est dérivé de la phénylalanine par la voie de shikimate sous l'intervention de la chalcone synthase (CHS) (MERGHEM, 2000). Dans les conditions physiologiques normales, la chalcone tend à s'isomériser spontanément en flavanone, en fait la cyclisation de la chalcone est catalysée par une enzyme, la chalcone isomérase (CHI) qui induit une fermeture de cycle conduisant à une flavanone constituant le squelette de base des flavonoïdes. Plusieurs enzymes (synthase, réductase, hydroxylase) contribuent à l'apparition des différentes classes de flavonoïdes, et dans chaque classe, les molécules sont ensuite diversifiées par hydroxylation (flavonoïdes 3'-hydroxylase, flavonoïde 3', 5'-hydroxylase), méthylation (O-méthyltransférase), glycosylation (rhamnosyl transférase, flavonoïde glycosyl transférase), acylation (acyl CoA transférase) ou polymérisation (MERGHEM, 2000). La Figure 5 ci-dessous présente les voies de biosynthèse des flavonoïdes adaptées selon WINKEL-SHIRLEY (2002).

## Rappels bibliographique



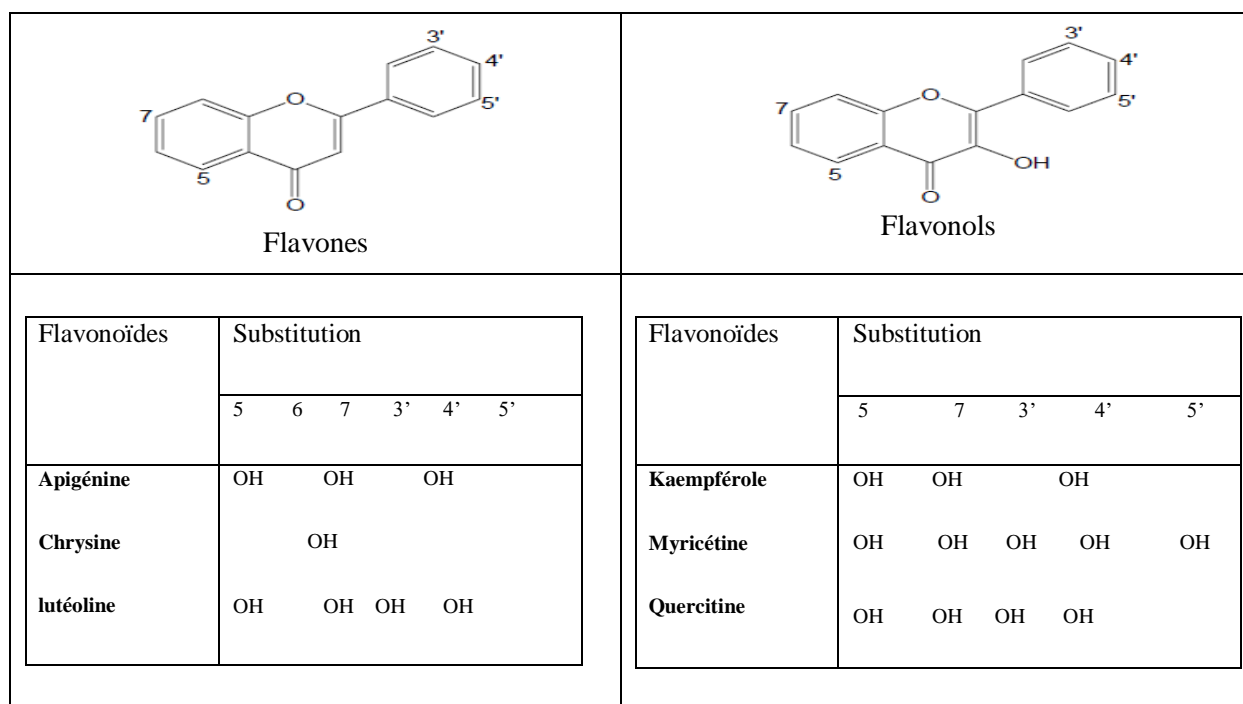
**Figure 5.** Voies de biosynthèse des flavonoïdes adaptées de WINKEL-SHIRLEY (2002)

*AS* : aurone synthase, *CHI* : chalcone isomérase, *CHS* : chalcone synthase, *DFR* : dihydroflavonol 4-réductase, *FHT* : flavanone 3-hydroxylase, *FLS* : flavonol synthase, *FNSI/FNSII* : flavone synthase, *IFS* : isoflavone synthase, *LDOX* : leucoanthocyanidin dioxygénase, *LCR* : leucoanthocyanidin réductase

## Rappels bibliographique

### 1.2.5.4. Principales classes de flavonoïdes

#### a) Flavones et flavonols

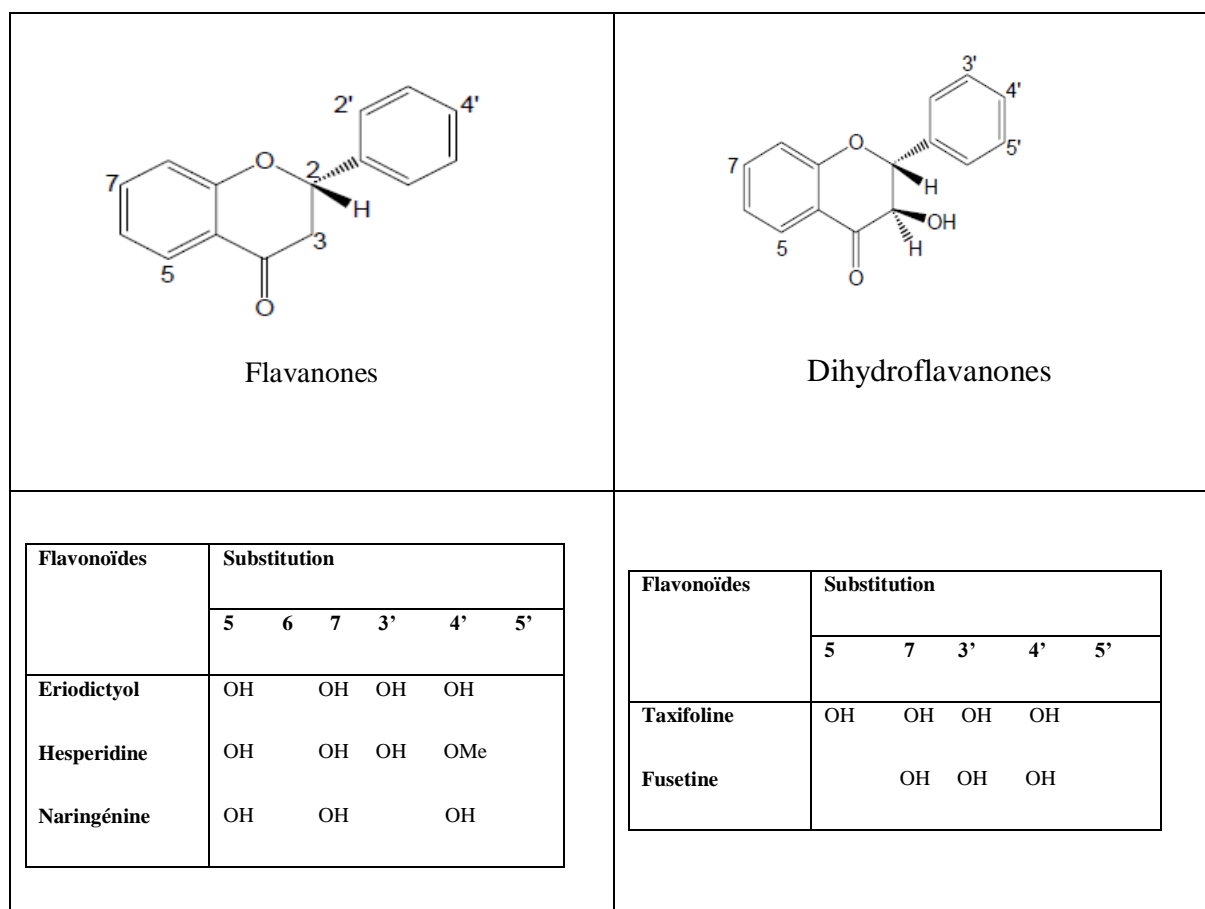


**Figure 6** : Structure du noyau Flavones ou Flavonols (KNEZEVIC et al., 2012).

Les flavones et flavonols (quelques exemples se trouvent dans les tableaux ci-dessus) sont les composés flavonoïdiques les plus répandus ; en 2004, on dénombrait plus de 1100 génines de structure connue (530 flavones et 600 flavonols), et environ 1400 hétérosides de flavonols et 700 hétérosides de flavones (BRUNETON, 2009). Les flavonols diffèrent des flavones par la présence d'un groupement hydroxyle en C3. Chez les flavonols, la position 3 de l'hétérocycle est toujours glycosylée, ainsi que fréquemment la position 7 du cycle A mais jamais la position 5 (MACHEIX et al., 2006). La teneur des flavonols est plus élevée dans la peau des fruits puisque la lumière en stimule la biosynthèse.

## Rappels bibliographique

### b) Flavanones et dihydroflavonols



**Figure 7.** Structure du noyau Flavanones ou Dihydroflavanones ((KNEZEVIC et al., 2012).)

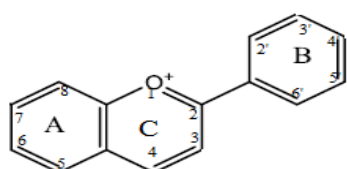
Les flavanones et dihydroflavonols (quelques exemples sont donnés dans les tableaux ci-dessus) sont caractérisés par l'absence de la double liaison entre le C2 et C3. Les dihydroflavonols se différencient des flavanones par la présence d'un groupement hydroxyle en position 3 (BRUNETON, 2009; CHOSSON et al., 1998). Les flavanones se trouvent surtout dans les agrumes et les tomates. La menthe constitue également une source abondante (BENBROOK, 2005; IGNAT, 2011).

### c) Les anthocyanes

Les anthocyanes (du grec *anthos*, fleur et *kuanos*, bleu violet) sont des pigments hydrosolubles responsables des couleurs bleu, mauve, rouge ou rose de certaines parties végétales (fleurs, fruits, feuilles, racines,...) (VALLS et al., 2009).

## Rappels bibliographique

Les anthocyanines (Figure 8) sont des flavonoïdes porteurs d'une charge positive sur l'oxygène de l'hétérocycle C. Les anthocyanes se différencient par leur degré d'hydroxylation et de méthylation, par la nature et la position des oses liés à la molécule. L'aglycone ou anthocyanidine constitue le groupement chromophore du pigment.



Anthocyanane Couleur	Substitution					
	3	5	7	3'	4'	5'
<b>Delphinidine (bleue- violette)</b>	OH	OH	OH	OH	OH	OH
<b>Cyanidine (rouge)</b>	OH	OH	OH	OH	OH	
<b>Pelargonidine (Orange-rouge)</b>	OH	OH	OH		OH	
<b>Malvidin (Mauve)</b>	OH	OH	OH	OMe	OH	OMe

**Figure 8.** Structure du noyau flavylum ou 2- phénylbenzopyrilium (KNEZEVIC et al., 2012).

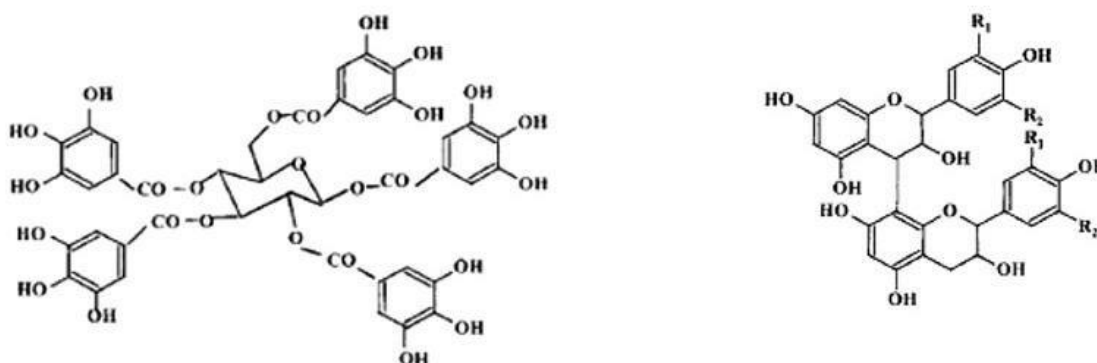
### 1.2.6. Les tannins

Les tannins sont des composés polyphénoliques, solubles dans l'eau, dont les masses molaires se situent entre 500 et 3000. Ils présentent les réactions caractéristiques des phénols en général, ils sont capables de précipiter les alcaloïdes, la gélatine, et les autres protéines (MERGHEM, 2009; STEVANOVIC, 2005). Cette réactivité avec les protéines est à l'origine des propriétés tannantes qu'ils exercent sur le collagène de la peau au cours de la transformation de la peau en cuir, la rendant imputrescible et moins perméable à l'eau.

D'après leurs structures et leurs propriétés, deux types de tannins sont distingués: les tannins hydrolysables et les tannins condensés (Figure 9).

Les tanins hydrolysables sont des dérivés de l'acide gallique; ce dernier est estérifié à un polyol. Tandis que les tanins condensés (ou proanthocyanidines) sont des oligomères hétérogènes dont la structure est liée aux flavan 3-ols et flavan 3,4- diols, les unités de monomères sont principalement liées par des liaisons C-C entre les carbones 4-6 ou 4-8 (proanthocyanidine type B). Les tanins condensés sont distingués en procyanidine (dérivé de catéchine, épicatechine et leurs esters galliques) et en prodelfinidines (dérivés de gallocatéchine, épigallocatéchine et leurs esters galliques) (VALLS et al., 2009; IGNAT et al., 2011).

## Rappels bibliographique



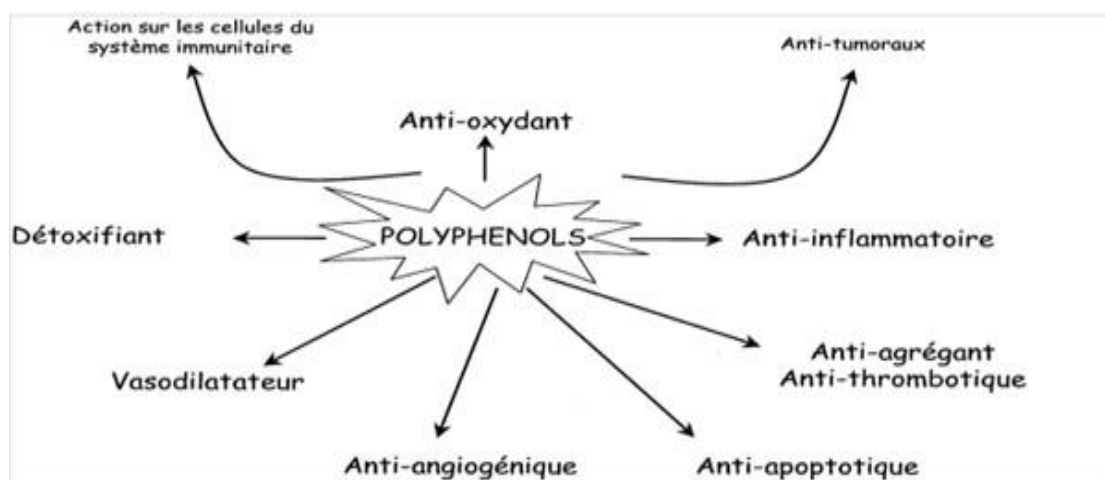
**Figure 9.** Exemple d'un tanin hydrolysable (pentagalloylglucose à gauche) et un autre condensé (proanthocyanidine R1, R2 = H, OH à droite) (IGNAT et al., 2011).

### 2. Les effets des polyphénols

Les polyphénols ont plusieurs effets bénéfiques pour la santé. En effet, ils sont capables d'abaisser la pression artérielle chez le rat, d'empêcher l'oxydation des LDL (lipoprotéines de faible densité), d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, d'empêcher l'agrégation plaquettaire et de stabiliser les cellules immunitaires (MARTIN et ANDRANTSITOHAINA, 2002).

Ils ont été décrits comme étant des antioxydants, des anti- agrégants plaquettaires, des anti-inflammatoires, des anti-allergènes, des anti-thrombotiques et des antitumoraux (HANHINEVA, 2010) (Figure 10).

Ils ont été décrits comme neuro-protecteurs, antiviraux, chimio préventifs et plus de preuves indiquent que les polyphénols ont une influence sur le métabolisme lipidique et glucidique (HANHINEVA, 2010).



**Figure 10.** Effets biologiques des polyphénols (MARTIN et ANDRANTSITOHAINA, 2002).

## Rappels bibliographique

---

### 3. Effets des polyphénols au cours de l'hypertension

#### 3.1. Mécanismes protecteurs de la santé cardiovasculaire

Les effets bénéfiques d'une alimentation de type méditerranéenne, riche en fruits, légumes, céréales et produits transformés d'origine végétale contenant des polyphénols, sont inversement corrélés aux risques de maladies cardiovasculaires (**AUNE et al., 2017; HOOPER et al., 2008; KAY et al., 2012; MACREADY et al., 2014**). Par conséquent, l'étude des composés phénoliques et de leurs effets sur le corps humain revêt un intérêt croissant. D'après Galleano (**GALLEANO et al., 2010**), leurs concentrations plasmatiques sont trop faibles pour répondre aux exigences de réaction physiologiquement pertinentes notamment antioxydantes. De plus, d'autres auteurs n'ont pas réussi à démontrer l'implication d'une action antioxydante au niveau cellulaire pour expliquer les bénéfices santé des polyphénols (**HOLLMAN et al., 2011**). La plupart des études menées chez l'homme n'ont pas montré d'influence directe de la part des composés phénoliques sur le statut redox après absorption. Les métabolites de polyphénols ne semblent pas avoir d'effet d'antioxydant à proprement parler au niveau tissulaire. L'effet bénéfique antioxydant directe des composés phénoliques contre les espèces radicalaires alimentaires semble limité au niveau du tractus gastro-intestinal en raison de leur forte concentration (**GRASSI et al., 2010; HALLIWELL, 2007**). Cependant, les métabolites de polyphénols interviennent, par d'autres mécanismes régulateurs, bénéfiques pour la santé au niveau tissulaire.

#### 3.1.1. Les flavanols

Les flavanols, par amélioration du flux sanguin, réduiraient la pression artérielle systolique et diastolique. En effet, une supplémentation en flavanols de cacao chez des individus hypertendus réduirait la pression artérielle (**GRASSI et al., 2010; KHAWAJA et al., 2011**). Le mécanisme impliqué dans cet effet serait lié à la capacité des flavanols (monomériques conjugués ou métabolites) à moduler la production de NO par la eNOS et à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (**CORTI et al., 2009**). Cette augmentation de la production de NO peut être réalisée par deux voies d'activation de la eNOS : par la voie PI3/Akt activant la phosphorylation sur sa sérine 1177 ou par augmentation de la concentration calcique intracellulaire favorisant la formation du complexe Ca<sup>2+</sup>-CaM (**OAK et al., 2018**). L'épicatéchine pourrait également améliorer la vasodilatation par stimulation du G ProteinCoupledOestrogenreceptor (**MORENO-ULLOA et al., 2015**). La forme glucuronide de l'épicatéchine, l'épicatéchine-β-D-glucuronide, est capable d'inhiber la NADPH oxydase endothéliale et donc la production d'anion superoxyde ainsi que de réduire



## Rappels bibliographique

---

les radicaux anions superoxydes (STEFFEN et al., 2008). De plus, l'épicatéchine après méthylation par la COMT (3'-O-methyl-transferase) inhiberait également la NADPH oxydase dans les cellules endothéliales (STEFFEN et al., 2008). Pour d'autres, l'épicatéchine activerait des enzymes antioxydantes comme la SOD2 et la catalase (RAMIREZ-SANCHEZ et al., 2013). L'épicatéchine gallate pourrait inhiber l'expression génique du RS CD36 et donc la formation de cellules spumeuses (KAWAI et al., 2008). Les PCs inhiberaient la cyclo-oxygénase-2, la iNOS ainsi que des molécules liées à l'inflammation telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et l'IL-8 (ANDRE et al., 2012). A noter que cette étude *in vitro* ne prend pas en considération la métabolisation des PCs. De plus, elles diminueraient aussi l'agrégation plaquettaire (BORDEAUX et al., 2007) même si pour cette étude, les effets étaient observés pour des doses ingérées supérieures à 200 mg/j.

L'ensemble de ces mécanismes limiterait la dégradation de la fonction endothéliale et diminuerait la réponse inflammatoire. Les effets santé vasculaires des flavanols portent sur la modulation de la production et de la biodisponibilité du NO, l'inhibition de l'absorption du cholestérol et du glucose. De plus, la réduction de la pression artérielle, l'amélioration du profil lipidique sanguin préviendraient le diabète et l'obésité.

### 3.1.2. L'acide chlorogénique

Bien que l'acide chlorogénique améliore la biodisponibilité du NO pour contrer les effets de la caféine lors de l'ingestion de café (BONITA ET AL .. 2007), ses principaux effets seraient sur le métabolisme glucidique. En effet, il pourrait inhiber l'activité de l' $\alpha$ -glucosidase, de la glucose-6-phosphatase hépatique et inhiber les transporteurs du glucose au niveau intestinal diminuant ainsi la glycémie et le risque de diabète.

### 3.1.3. Les flavonols

La quercétine-3-glucuronide, métabolite majeur de la quercétine, peut s'accumuler dans les lésions athéromateuses et non dans les aortes saines. Après internalisation dans les macrophages, elle est déglucuronidée par la  $\beta$ -glucuronidase. Ensuite, la COMT convertie partiellement la quercétine en 3'/4'-O-méthyléther. Ce dernier est capable d'inhiber l'expression des RSs à la surface des macrophages impliqués dans l'internalisation des LDLox et la formation des cellules spumeuses (KAWAI ET AL .. 2008). De plus, lors d'une dysfonction mitochondriale, l'augmentation de l'acidité (sécrétion de lactate) et l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium des macrophages entraînent une amélioration de l'activité de la  $\beta$ -glucuronidase. Après déconjugaison des métabolites de quercétine à la surface cellulaire, la quercétine peut également par simple diffusion pénétrer

## Rappels bibliographique

---

dans les macrophages puis est convertie par la COMT en O-méthylether de quercétine représentant la forme active pour les activités anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques de la quercétine (ISHISAKA ET AL., 2013).

La quercétine, après déglucuronidation dans les cellules endothéliales, améliorerait la vasodilatation chez les rats hypertendus (GALINDO ET AL. . 2012). Elle inhiberait l'activité de l'hème oxygénase favorisant la biodisponibilité du NO et la fonction endothéliale.

Enfin, de nombreux flavonols comme la quercétine pourraient réguler le facteur de transcription NF- $\kappa$ B et réduire le TNF- $\alpha$  (KOUTOS ET AL., 2015).

Les polyphénols, ou plutôt leurs métabolites, agiraient par une combinaison de mécanismes au niveau vasculaire permettraient de réduire la pression artérielle, de réduire le stress oxydant vasculaire, de maintenir une homéostasie de la fonction endothéliale et de réduire le développement de l'athérosclérose retardant ainsi la survenue d'évènements cliniques thrombotiques chez les patients à risque.

### 3.2. Effets sur la santé cardiométabolique et mécanismes impliqués

#### 3.2.1. Métabolisme du glucose

Quelques études épidémiologiques avaient pour but de déterminer si un apport élevé en polyphénols était associé à une incidence réduite de diabète de type 2. C'est le cas, entre autres, de l'étude prospective de KNEKT et *al.* (2002) sur un sous-échantillon de 10 054 hommes et femmes de la *Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey*. Ces auteurs ont observé une association inverse entre le développement du diabète et un apport supérieur en quercétine et en myricétine, deux composés faisant partie des flavonols. Toutefois, cette association n'a pas atteint le niveau de signification statistique ( $p = 0,07$ ).

Parmi les aliments riches en flavonoïdes, ce sont les pommes et les petits fruits qui ont démontré l'association la plus forte avec un risque réduit de diabète de type 2 ( $p = 0,003$  et  $p = 0,03$  respectivement). WEDICK et *al.* (2012), pour leur part, se sont également intéressés au lien entre l'apport en flavonoïdes, divisé en quintiles, et le risque de diabète de type 2.

Ceux-ci ont utilisé les données de 3 cohortes, dont celle de la *Nurses' Health Study* (NHS) avec 70 359 femmes, celle de la NHS II avec 89 201 femmes et celle de la *Health Professionals Follow-Up Study* avec 41 334 hommes. Les auteurs ont constaté qu'un apport élevé en anthocyanines est fortement associé à une incidence réduite de diabète de type 2. Également, la consommation de bleuets, de fraises, de pommes et de poires, les sources alimentaires majeures d'anthocyanines rapportées par les sujets, était aussi inversement associée au développement du diabète de type 2. Cependant, une autre étude prospective,

## Rappels bibliographique

---

cette fois-ci utilisant les données de la *Women's Health Study* (WHS) pour 38 018 femmes, n'observe pas d'association entre l'apport en flavonoïdes et l'incidence de diabète. Par contre, les femmes qui consommaient au moins 1 pomme par jour avaient 30% moins de chance de développer la maladie comparativement aux femmes qui n'en consommaient pas (SONG et al., 2005). Enfin, ZAMORA-ROS et al. (2014), utilisant les données de la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Interact Study*, ont observé une association inverse entre l'incidence de diabète de type 2 et la consommation de certains types de flavanols et de flavonols. En effet, cette association a été observée avec certains flavan-3-ols (tous les composés sous forme de monomères ainsi que les proanthocyanidines ayant un faible degré de polymérisation) et avec un composé de la famille des flavonols, le myricétine. Bien qu'il y ait certaines divergences au niveau des résultats de ces études épidémiologiques, certains flavonoïdes semblent prometteurs quant à leur effet sur le métabolisme du glucose, au même titre que les aliments qui en sont une bonne source, en particulier les petits fruits et les pommes.

La majorité des études cliniques ayant examiné le lien entre la consommation de polyphénols et le métabolisme du glucose se sont intéressées particulièrement aux petits fruits. Il est à noter que la consommation de polyphénols provenant du chocolat noir et du cacao (ALMOOSAWI et al., 2012 ; DESIDERI et al., 2012 ; SARRIA et al., 2012 ; STOTE et al., 2012 ; GRASSI et al., 2005 ; MUNIYAPPA et al., 2008), du vin rouge (CHIVABLANCH et al., 2013), du soya (LLANEZA et al., 2012), des pommes (JOHNSTON et al., 2002) et du thé vert (WU et al., 2012 ; BROWN et al., 2009 ; FUKINO et al., 2005) en lien avec leur effet sur le métabolisme du glucose a également fait l'objet de plusieurs études cliniques.

### 3.2.1. Profil lipidique et risque cardiovasculaire

L'incidence de maladies cardiovasculaires en lien avec la consommation de flavonoïdes en général a fait l'objet de bon nombre d'études épidémiologiques (ARTS ET HOLLMAN, 2005).

Plus précisément, les données épidémiologiques concernant l'effet des polyphénols de fraises et de canneberge sur les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires sont plus limitées. Une étude utilisant les données de près de 35 000 femmes post-ménopausées de la *Iowa Women's Health Prospective Study* rapporté que l'apport total en anthocyanidines, de même que l'apport total en fraises, étaient associés à une incidence réduite de mortalité par maladies cardiovasculaires sur 16 ans (MINK et al., 2007). Par ailleurs, dans l'étude d'ELLIS et al.

## Rappels bibliographique

---

(2011), 34 hommes et femmes obèses ou en surpoids ont consommé pendant 6 semaines un breuvage placebo ou un breuvage contenant 10g de poudre de fraise fournissant 95 mg de polyphénols (l'équivalent de 100g de fraises fraîches). Au début et à la fin des 6 semaines, les participants devaient se soumettre à un repas test riche en glucides et en lipides. Une réponse postprandiale atténuée de la molécule prothrombotique PAI-1 a été observée suite à la période expérimentale durant laquelle les participants avaient consommé le breuvage enrichi de fraises, et ce, comparativement au groupe placebo.

Certaines études cliniques ont également étudié le potentiel des polyphénols de fraises et de canneberges pour améliorer le profil lipidique. C'est le cas de l'étude de BASU *et al.* (2009) dans laquelle 16 femmes atteintes du syndrome métabolique devaient consommer chaque jour pour une durée de 4 semaines un breuvage contenant 25g de fraises en poudre.

Comparativement aux valeurs de départ, les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de cholestérol des LDL en fin d'étude étaient réduites d'en moyenne 5% et 6% respectivement. Des résultats similaires concernant ces paramètres ont été obtenus par la consommation de 1,5g d'extraits de canneberges par jour dans l'étude de LEE *et al.* (2008).

Enfin, la consommation de jus de canneberge réduit en calories pourrait aussi avoir un impact favorable sur les concentrations plasmatiques de cholestérol des HDL (RUEL *et al.*, 2006).

### 3.3. Données probantes sur les polyphénols et l'hypertension

#### 3.3.1. Études d'observation

Une revue systématique et une méta-analyse d'études observationnelles a été récemment effectué sur la consommation de polyphénols alimentaires et le risque d'hypertension, y compris 15 enquêtes transversales et 7 cohortes prospectives [GODOS *et al.*, 2019]. La méta-analyse de cinq cohortes prospectives, comprenant 200256 personnes et 45732 cas d'hypertension, incluse dans l'analyse quantitative a montré que les flavonoïdes totaux n'étaient pas associés au risque d'hypertension, alors que dans chaque sous-groupe, l'apport en anthocyanine était systématiquement associé à une réduction du risque d'hypertension; parmi les autres études d'observation examinées, les personnes consommant un apport plus élevé d'acides phénoliques (comme les acides droxycinnamiques) [MIRANDA *et al.*, 2017 ; GODOS *et al.*, 2017] et les phytoestrogènes (y compris les isoflavones) [WANG *et al.*, 2021 ; GODOS *et al.*, 2018] étaient moins susceptibles d'être hypertendus [GODOS *et al.*, 2019].

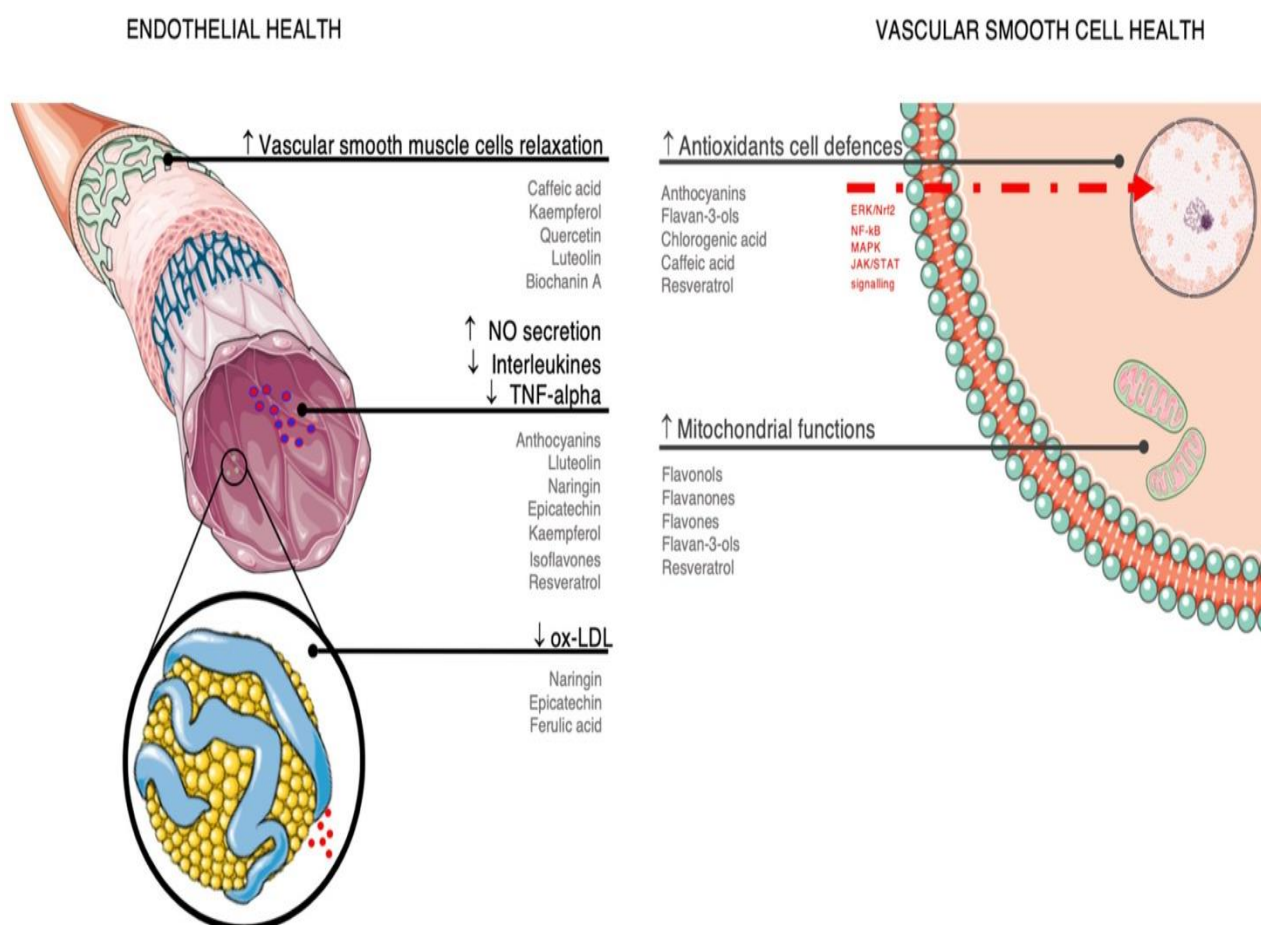
En ce qui concerne les aliments riches en polyphénols, un résumé complet des éléments de preuve méta-symptômes ont montré une diminution du risque d'hypertension associée à une consommation plus élevée de aliments d'origine végétale, y compris les fruits, les grains

## Rappels bibliographique

entiers, les noix et les légumineuses/légumineuses à grain [SCHWINGSHACKL et al., 2017 ; ANGELINO et al., 2019 ; TIERI et al., 2020 ; MARTINI et al., 2021 ; VIGUILIOUK et al., 2019], bien que certaines des méta-analyses incluses étaient de qualité relativement la solidité globale de la preuve. Des résultats nuls ont plutôt été trouvés pour la consommation de légumes et le risque de hypertension [ZHANG et al., 2016 ; WU et al., 2016]. Concernant les boissons végétales riches en polyphénols, une méta-analyse a été effectuée la plus complète sur la consommation de café à long terme et le risque d'hypertension, y compris sept cohortes et 205 349 personnes et 44 120 cas d'hypertension, ce qui a montré une association dose-réponse linéaire [GROSSO et al., 2017].

### 3.3.2. Résumé des mécanismes d'action potentiels

Un résumé des mécanismes d'action potentiels par lesquels les polyphénols peuvent affecter la santé endothéliale et réduire le risque d'hypertension est présenté à la figure ci-dessous.



**Figure 11.** Mécanisme d'action des polyphénols sur la santé endothéliale

## Rappels bibliographique

---

Les fonctions vasculaires, y compris le maintien du tonus vasculaire, l'équilibre redox et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation, sont des facteurs clés pour la santé endothéliale et la prévention de l'hypertension, de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires [STEVEN et al., 2019]. Les cellules endothéliales produisent les substances nécessaires au maintien d'une fonction vasculaire saine, notamment l'oxyde nitrique (NO), le monoxyde de carbone, les facteurs d'hyperpolarisation dépendant de l'endothélium et les facteurs de contraction dérivés de l'endothélium, les prostanoïdes vasoactifs et la prostacycline, l'endothéline et le superoxyde [STEVEN et al., 2019]. La dysfonction endothéliale est essentiellement due à une disponibilité réduite de NO en raison d'un stress oxydatif accru, de la génération de radicaux libres et d'autres facteurs de stress ; les polyphénols peuvent améliorer la libération de NO par les cellules endothéliales, entraînant l'activation de la guanosine monophosphate cyclique dans les cellules musculaires lisses vasculaires et exerçant des effets de relaxation des vaisseaux sanguins, antioxydants, anti-inflammatoires et antithrombotiques [YAMAGATA et al., 2019]. Les flavonoïdes, tels que les anthocyanes [NEYRINCK et al., 2019 ; LEE et al., 2019], les flavones (c'est-à-dire la lutéoline) [MOZOS et al., 2021], les flavanones (c'est-à-dire la naringine) [PENGNET et al., 2019], les flavan-3-ols (c'est-à-dire l'épicatéchine) [GARATE-CARRILLO et al., 2020], les flavonols (c'est-à-dire le kaempférol) [TETTEY et al., 2019] et les isoflavones [DOMAE et al., 2019], et le resvératrol [LI et al., 2019, TASATARGIL et al., 2019] peuvent jouer un rôle direct dans l'amélioration de la biodisponibilité dans la circulation sanguine du NO en augmentant l'activation de la NO synthase inductible (iNOS) et de la NO synthase endothéliale (eNOS) fournies par la modulation de la transduction du signal, par exemple par les voies de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt ou de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) [MOZOS et al., 2019]. Avec d'autres polyphénols, tels que l'acide caféique [DE ALENCAR SILVA et al., 2020], le kaempférol [MAHOBIYA et al., 2018], la quercétine [YUAN et al., 2018], la lutéoline [LI et al., 2019] et la biochanine A [MIGKOS et al., 2020], ces composés peuvent exercer des effets vaso relaxants également en agissant sur les muscles lisses vasculaires. cellules directement (par activation des canaux BK ou inhibition des canaux Ca<sup>2+</sup>) ou indirectement (par activation des canaux K<sup>+</sup> activés par Ca<sup>2+</sup> dans les cellules endothéliales, entraînant une hyperpolarisation et une inhibition de l'influx de Ca<sup>2+</sup> vers les cellules musculaires lisses vasculaires), limitant éventuellement la constriction et conduisant à vasorelaxation [SILVA et al., 2020].

Cependant, certains il a été démontré que les polyphénols, tels que le resvératrol, agissent par plus d'un des mécanismes susmentionnés [TAN et al., 2020]

# **Synthèse d'articles**

## Article 1 : Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism (HANHINEVA et al., 2010)

OPEN ACCESS

International Journal of  
**Molecular Sciences**

ISSN 1422-0067

www.mdpi.com/journal/ijms

Review

### Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism

Kati Hanhineva <sup>1,\*</sup>, Riitta Törrönen <sup>1</sup>, Isabel Bondia-Pons <sup>1</sup>, Jenna Pekkinen <sup>1</sup>,  
Marjukka Kolehmainen <sup>1</sup>, Hannu Mykkänen <sup>1</sup> and Kaisa Poutanen <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Nutrition and Food and Health Research Centre, University of Eastern Finland, P.O. Box 1627, 70210 Kuopio, Finland; E-Mails: riitta.torronen@uef.fi (R.T.); Isabel.BondiaPons@uef.fi (I.B.-P.); jenna.pekkinen@uef.fi (J.P.); marjukka.kolehmainen@uef.fi (M.K.); hannu.mykkanen@uef.fi (H.M.); kaisa.poutanen@vtt.fi (K.P.)

<sup>2</sup> VTT Technical Research Centre of Finland, P.O. Box 1000, FI-02044 VTT, Finland

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: kati.hanhineva@uef.fi; Tel.: +358-40-355-3583; Fax: +358-17-162-792.

Received: 24 February 2010; in revised form: 24 March 2020 / Accepted: 25 March 2010 /

Published: 31 March 2010

**Abstract:** Polyphenols, including flavonoids, phenolic acids, proanthocyanidins and resveratrol, are a large and heterogeneous group of phytochemicals in plant-based foods, such as tea, coffee, wine, cocoa, cereal grains, soy, fruits and berries. Growing evidence indicates that various dietary polyphenols may influence carbohydrate metabolism at many levels. In animal models and a limited number of human studies carried out so far, polyphenols and foods or beverages rich in polyphenols have attenuated postprandial glycemic responses and fasting hyperglycemia, and improved acute insulin secretion and insulin sensitivity. The possible mechanisms include inhibition of carbohydrate digestion and glucose absorption in the intestine, stimulation of insulin secretion from the pancreatic  $\beta$ -cells, modulation of glucose release from the liver, activation of insulin receptors and glucose uptake in the insulin-sensitive tissues, and modulation of intracellular signalling pathways and gene expression. The positive effects of polyphenols on glucose homeostasis observed in a large number of *in vitro* and animal models are supported by epidemiological evidence on polyphenol-rich diets. To confirm the implications of polyphenol consumption for prevention of insulin resistance, metabolic syndrome and eventually type 2 diabetes, human trials with well-defined diets, controlled study designs and clinically relevant end-points together with holistic approaches e.g., systems biology profiling technologies are needed.



## sunthèse d'article

---

Les polyphénols, y compris les flavonoïdes, les acides phénoliques, les proanthocyanidines et le resvératrol, constituent un groupe important et hétérogène de composés phytochimiques présents dans les aliments d'origine végétale, tels que le thé, le café, le vin, le cacao, les céréales, le soja, les fruits et les baies. De plus en plus de preuves indiquent que divers polyphénols alimentaires peuvent influencer le métabolisme des glucides à plusieurs niveaux. Dans des modèles animaux et un nombre limité d'études humaines réalisées jusqu'à présent, les polyphénols et les aliments ou boissons riches en polyphénols ont atténué les réponses glycémiques postprandiales et l'hyperglycémie à jeun, et amélioré la sécrétion aiguë d'insuline et la sensibilité à l'insuline. Les mécanismes possibles comprennent l'inhibition de la digestion des glucides et de l'absorption du glucose dans l'intestin, la stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques, la modulation de la libération de glucose par le foie, l'activation des récepteurs de l'insuline et l'absorption du glucose dans les tissus sensibles à l'insuline, et la modulation des voies de signalisation intracellulaires et de l'expression des gènes. Les effets positifs des polyphénols sur l'homéostasie du glucose observés dans un grand nombre de modèles *in vitro* et animaux sont étayés par des preuves épidémiologiques sur les régimes riches en polyphénols. Pour confirmer les implications de la consommation de polyphénols pour la prévention de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique et éventuellement du diabète de type 2, des essais sur l'homme avec des régimes alimentaires bien définis, des plans d'étude contrôlés et des paramètres cliniquement pertinents, ainsi que des approches holistiques, par exemple des technologies de profilage de la biologie des systèmes, sont nécessaires.

Les aliments ou les repas riches en glucides assimilables tels que l'amidon ou le saccharose induisent une hyperglycémie et une hyperinsulinémie. La consommation régulière de régimes à fort impact glycémique peut augmenter le risque d'obésité, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires en favorisant un apport alimentaire excessif, pancreaticInt. dysfonctionnement des cellules  $\beta$ , dyslipidémie et dysfonctionnement endothélial . Le potentiel des polyphénols dans le contrôle de la glycémie est un domaine très étudié, englobant une grande partie de la littérature scientifique ; les études répertoriées dans PubMed dans ce domaine pour la seule année 2009 ont donné plus de 70 résultats. Des indications d'effets positifs d'un grand nombre de polyphénols sur l'homéostasie du glucose ont été obtenues *in vitro* et dans des études animales, mais des conclusions définitives, en particulier à partir d'études humaines contrôlées et au niveau mécaniste moléculaire, n'ont pas été

## **synthèse d'article**

---

obtenues. Il existe une pénurie d'études sur l'homme avec des paramètres cliniquement pertinents indiquant des effets pendant la manipulation postprandiale des glucides alimentaires, la sécrétion d'insuline pancréatique et ses fonctions sur l'homéostasie du glucose dans les tissus périphériques.

Le domaine est vaste car le métabolisme des glucides constitue l'un des plus importants fonctions physiologiques du corps humain impliquant de nombreux organes, tissus et types de cellules différents. D'autre part, la quantité de constituants alimentaires contribuant potentiellement à l'homéostasie du glucose est vaste, et en particulier pour les non-nutriments bioactifs, tels que les polyphénols, pour la plupart non identifiés. Un problème important dans la recherche sur les composés phytochimiques alimentaires est le manque de connaissances sur leur absorption, leur composition en métabolites et leur distribution tissulaire. Les plantes contiennent des milliers de métabolites dans différentes combinaisons quantitatives et qualitatives, et l'identification de combinaisons de molécules actives dans une voie métabolique donnée est une tâche extrêmement difficile.

Les études réalisées dans des cultures cellulaires avec des composés phénoliques végétaux uniques à des concentrations

Le dépassement des doses pharmacologiques n'a pas beaucoup de valeur prédictive des effets que ces composés produiraient lorsqu'ils sont nourris avec un régime alimentaire et exploitent leurs tissus cibles après le métabolisme du microbiote intestinal et des organes humains. Il est donc compréhensible que les données des interventions humaines contrôlées soient manquantes ou contradictoires malgré les preuves épidémiologiques positives avec, par exemple, les grains entiers, les pommes, le thé et le café, et les études avec des composés purs et des extraits montrant des effets à diverses étapes du métabolisme du glucose dans les cellules et des modèles animaux. Cependant, par rapport aux études rapportées il y a une décennie, les études *in vitro* actuelles ont tendance à utiliser des quantités de composés phénoliques plus proches de la gamme des niveaux physiologiques que des doses pharmacologiques.

Il est évident que davantage d'essais humains avec des régimes alimentaires bien définis et des configurations d'études contrôlées devraient être réalisés pour tester les hypothèses créées par les études mécanistes, et des biomarqueurs précoces sont nécessaires pour révéler les effets de changements alimentaires subtils dans les études d'intervention. Des études dose-réponse et un profilage pharmacocinétique des hypothétiques métabolites actifs doivent également être réalisés. Il convient de mettre davantage l'accent sur les études analysant l'effet des extraits de plantes entières/aliments afin de suivre la bioactivité synergique des différents composés

## **sunthèse d'article**

---

phytochimiques présents dans l'aliment de manière concomitante. De plus, l'interaction entre les composés phénoliques et d'autres constituants alimentaires tels que les fibres est un sujet intéressant qui mérite sans aucun doute l'attention dans le cas des produits alimentaires riches à la fois en polyphénols et en fibres, y compris les produits à grains entiers et les fruits comme la pomme.

La recherche sur les effets sur la santé des aliments à base de plantes bénéficiera de l'adoption d'approches holistiques dans le but de résoudre un éventail d'effets médiés par un éventail de métabolites bioactifs au niveau du corps entier. L'un des facteurs clés sera la combinaison des différentes techniques de profilage en omique dans le concept de biologie des systèmes, ou nutriginomique comme on l'appelle dans le contexte des sciences liées à la nutrition. Alors que la caractérisation transcriptomique et protéomique est déjà disponible sur des analyses de laboratoire relativement courantes, les analyses métabolomiques se développent également rapidement et devraient être un outil encore plus utile pour établir le lien entre les constituants alimentaires et les résultats cliniques ultérieurs, également dans la recherche liée au diabète [. Surtout les tests de profilage non ciblés où l'Int.

Les pools de métabolites du groupe témoin et du groupe test (par exemple, après un défi alimentaire) sont comparés et les signaux de métabolites différant de manière significative sont résolus avec des méthodes d'analyse statistique. Dans l'élucidation des effets des composés phytochimiques alimentaires sur la santé humaine, de telles analyses joueront probablement un rôle clé en soulignant les facteurs de la biodisponibilité, de l'absorption, du métabolisme microbien, de la distribution dans l'ensemble du corps, de la localisation des tissus et des mécanismes d'action qui ne seraient pas réalisables par dosages ciblés d'un seul composé.

## Article 2 : Association between Polyphenol Intake and Hypertension in Adults and Older Adults: A Population-Based Study in Brazil



RESEARCH ARTICLE

### Association between Polyphenol Intake and Hypertension in Adults and Older Adults: A Population-Based Study in Brazil

Andreia Machado Miranda\*, Josiane Steluti, Regina Mara Fisberg, Dirce Maria Marchioni

Department of Nutrition, School of Public Health, University of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

\* [andreia.am.miranda@gmail.com](mailto:andreia.am.miranda@gmail.com)



#### OPEN ACCESS

**Citation:** Miranda AM, Steluti J, Fisberg RM, Marchioni DM (2016) Association between Polyphenol Intake and Hypertension in Adults and Older Adults: A Population-Based Study in Brazil. PLoS ONE 11(10): e0165791. doi:10.1371/journal.pone.0165791

**Editor:** Dominique Delmas, UMR INSERM U866, FRANCE

**Received:** February 26, 2016

**Accepted:** October 18, 2016

**Published:** October 28, 2016

**Copyright:** © 2016 Miranda et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Due to ethical restrictions, Regina Mara Fisberg is the researcher that readers may contact to request the data and receive the applications (Contact information: 715 Doctor Amalido Avenue - Cerqueira César - CEP 01246-904, Sao Paulo, SP - Brazil, Phone: +55 (11) 3061.7869 Fax: +55 (11) 3061.7705, E-mail: [rfisberg@usp.br](mailto:rfisberg@usp.br)).

**Funding:** The authors would like to express their gratitude for financial support from Sao Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant numbers 2009/15831-0 and 2014/04540-2), and from

#### Abstract

##### Background/Objective

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease, and diet has been identified as a modifiable factor for preventing and controlling hypertension. Besides, epidemiological studies have suggested an inverse association between polyphenol intake and cardiovascular diseases. The aim of this study was to evaluate the association between the intake of polyphenols and hypertension in a general population of Sao Paulo.

##### Methods

Data came from the 'Health Survey of Sao Paulo (ISA-Capital)' among 550 adults and older adults in Sao Paulo, Brazil. Diet was assessed by two 24-hour dietary recalls (24HR). Usual intakes were calculated using the Multiple Source Method. Polyphenol intake was calculated by matching food consumption data from the 24HR with the Phenol-Explorer database. The associations between the hypertension and tertiles of the total and classes of polyphenols intake were tested by multivariate logistic regression analysis.

##### Results

After multivariate adjustment for potential confounding factors the findings showed an inverse and linearly association between the hypertension and highest tertiles of tyrosols (OR = 0.33; 95%CI 0.18, 0.64), alkylphenols (OR = 0.45; 95%CI 0.23, 0.87), lignans (OR = 0.49; 95%CI 0.25, 0.98), as well as stilbenes (OR = 0.60; 95%CI 0.36, 0.98), and other polyphenols (OR = 0.33; 95%CI 0.14, 0.74). However, total polyphenol intake, and phenolic acids were significantly associated only in the middle tertile with hypertension and flavonoids were not significant associated.

##### Conclusion

There is an inverse and linearly association between the highest tertile of some classes of polyphenols, such as, tyrosols, alkylphenols, lignans, stilbenes, other polyphenols and hypertension.

## sunthèse d'article

---

Les polyphénols sont considérés comme ayant des effets bénéfiques sur la santé humaine et assurent une protection contre plusieurs maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires (MCV). Ce sont des constituants courants de l'alimentation humaine, présents dans les aliments et boissons d'origine végétale, par exemple les fruits, les légumes, les noix, les graines, les herbes, les épices, le cacao, le thé, le café, du vin, et ils représentent plus de 8 000 structures phénoliques. Les polyphénols alimentaires sont répartis en quatre classes principales : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes, qui sont largement présents sous forme glycosidique (glycosides de flavonoïdes, lignanes et stilbènes) ou sous forme les esters (acides phénoliques estérifiés en polyols comme l'acide quinique) .

Les composés phénoliques alimentaires ont un rôle protecteur contre le risque cardiovasculaire en raison de la de nombreuses propriétés chimiques et structurales et des effets biologiques, y compris un pouvoir antioxydant élevé capacité in vitro et in vivo, effets anti-inflammatoires et anti-hypertenseurs, et amélioration fonction endothéliale, produite par différents mécanismes et, dans certains cas, différents composés. Ainsi, une hypothèse plausible est que les polyphénols peuvent stimuler la formation de facteurs vasoprotecteurs, tels que l'oxyde nitrique (NO) et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF) pour favoriser la vasodilatation, inhiber l'agrégation plaquettaire chez l'homme, et ils peuvent également améliorer la douceur vasculaire. la fonction musculaire, en réduisant le stress oxydatif vasculaire excessif des vaisseaux sanguins pathologiques associé à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire.

L'hypertension est un facteur de risque cardiovasculaire très répandu au Brésil (plus de 30 %), et il s'agit du principal problème de santé mondial, affectant environ 1 milliard d'individus et causant 7,6 millions de décès prématurés, ainsi que 6 % de toutes les causes d'invalidité dans le monde . Cette maladie est définie comme une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg et/ou l'utilisation de médicaments antihypertenseurs.

Malgré les avancées thérapeutiques, le nombre de personnes ayant une tension artérielle non contrôlée et augmentée également est dû principalement en raison de l'adoption d'habitudes de vie malsaines. Dans ce contexte, les preuves actuelles soutiennent fortement que le régime alimentaire est un facteur déterminant pour prévenir et contrôler l'hypertension. De plus, il est convenu que le régime alimentaire riche en fruits, légumes et produits laitiers faibles en gras

## **sunthèse d'article**

---

et réduit en graisses saturées et en sel, modéré en consommation d'alcool et en augmentation de potassium est inversement associé à l'hypertension artérielle (TA).

De plus, des études observationnelles ont démontré une association inverse entre la consommation d'aliments riches en polyphénols (e.g. fruits, légumes, cacao) ou de boissons (e.g. vin, surtout vin rouge, jus de raisin, thé) et l'incidence des maladies cardiovasculaires, CVD- mortalité liée et le risque de mortalité globale. Cependant, à ce jour, seule une étude épidémiologique montre la relation entre la TA et l'apport en polyphénols.

Dans ce contexte, le but de cette étude était d'évaluer l'association de l'apport total en polyphénols et des classes de polyphénols.

Les données de la présente étude nous ont permis de conclure qu'il existe une association inverse et significative entre certaines classes de polyphénols, tels que les tyrosols, les alkylphénols, les lignanes, les stilbènes, d'autres polyphénols et l'hypertension, montrant l'importance de la consommation d'aliments riches en polyphénols. Ainsi, ces résultats peuvent être utiles pour identifier des sources alimentaires spécifiques de polyphénols susceptibles de réduire les risques d'hypertension. Cependant, d'autres essais cliniques sont nécessaires pour confirmer les effets protecteurs prometteurs des polyphénols sur l'hypertension et établir les niveaux d'apport minimum souhaités.

## Article 3 : Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies



antioxidants



Review

### Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Justyna Godos <sup>1,2</sup>, Marilena Vitale <sup>3</sup>, Agnieszka Micek <sup>4</sup>, Sumantra Ray <sup>2,5,6,7</sup>, Daniela Martini <sup>8</sup>, Daniele Del Rio <sup>2,8</sup>, Gabriele Riccardi <sup>3</sup>, Fabio Galvano <sup>1</sup> and Giuseppe Grosso <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, 95123 Catania, Italy; justyna.godos@student.uj.edu.pl (J.G.); fgalvano@unict.it (F.G.)

<sup>2</sup> NNEdPro Global Centre for Nutrition and Health, St John's Innovation Centre, Cambridge CB4 0WS, UK; s.ray@nnedpro.org.uk

<sup>3</sup> Department of Clinical Medicine and Surgery, "Federico II" University, 80131 Naples, Italy; marilena.vitale@yahoo.it (M.V.); riccardi@unina.it (G.R.)

<sup>4</sup> Department of Nursing Management and Epidemiology Nursing, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, 31-501 Krakow, Poland; agnieszka.micek@uj.edu.pl

<sup>5</sup> Wolfson College at the University of Cambridge, Cambridge CB3 9BB, UK

<sup>6</sup> Nutrition Innovation Centre for Food and Health at Ulster University, Coleraine BT52 1SA, UK

<sup>7</sup> Medical Research Council (MRC) Human Nutrition Research Unit, Cambridge CB1 9NL, UK

<sup>8</sup> The Laboratory of Phytochemicals in Physiology, Department of Veterinary Science, University of Parma, 43126 Parma, Italy; daniela.martini@unipr.it (D.M.); danielle.delrio@unipr.it (D.D.R.)

\* Correspondence: giuseppe.grosso@studium.unict.it; Tel.: +39-095-378-2182

Received: 12 May 2019; Accepted: 24 May 2019; Published: 31 May 2019



**Abstract:** Background: Dietary polyphenols, including flavonoids, have been the focus of major recent attentions due to their wide content in a variety of foods commonly consumed and the findings from numerous studies showing evidence of an association with positive outcomes on human health. Methods: A systematic search using electronic databases PubMed and EMBASE was performed to retrieve English language studies published from the earliest indexing year of each database to April 2019, reporting on the association between dietary flavonoids intake and hypertension. Results: The search strategy resulted in the final selection of 20 studies including 15 cross-sectional investigations and 7 prospective cohorts (1 study reported on 3 prospective cohorts). 5 prospective cohorts, comprising 200,256 individuals and 45,732 cases of hypertension were included in the quantitative analysis. Analysis by extreme quantiles of intake of flavonoid showed a non-significant association with decreased risk of hypertension (RR (risk ratio): 0.96, 95% CI (confidence interval): 0.89, 1.03). Taking into consideration individual flavonoid subclasses, dietary anthocyanins intake was associated with 8% reduction in risk of hypertension, when comparing highest vs. lowest exposure (RR: 0.92, 95% CI: 0.88, 0.97). Conclusions: Further studies are needed to strengthen the retrieved association between anthocyanins consumption and decreased risk of hypertension and clarify whether total flavonoids or rather individual subclasses may exert beneficial effects on blood pressure.

**Keywords:** flavonoid; anthocyanin; flavones; hypertension; blood pressure; meta-analysis; cohort

#### 1. Introduction

The reduction in cardiovascular risk and metabolic disorders associated with healthy diets have been hypothesized to be mediated, among several mechanisms, by their content in

## **synthèse d'article**

---

On a émis l'hypothèse que la réduction du risque cardiovasculaire et des troubles métaboliques associés à une alimentation saine était médiée, parmi plusieurs mécanismes, par leur teneur en composés phytochimiques bioactifs, éventuellement dotés de propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires .

Les polyphénols alimentaires ont récemment été mis à l'honneur en raison de leur large teneur dans une variété d'aliments couramment consommés et des résultats de nombreuses études montrant des preuves significatives de leur association avec des résultats positifs dans le cadre de la santé humaine . Parmi les plus étudiés, les flavonoïdes représentent la classe la plus hétérogène en termes de structure chimique et de bioactivité . Cette classe de polyphénols est caractérisée par une structure cyclique C6-C3-C6 substituée par un nombre variable de groupes hydroxyle. La biodisponibilité, le métabolisme et l'activité biologique des flavonoïdes dépendent de leur configuration, du nombre total de groupes hydroxyle, de la substitution ou conjugaison des groupes fonctionnels et degré de polymérisation . La classe des flavonoïdes est composée de plusieurs sous-classes, notamment les anthocyanes, les isoflavones, les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavan-3-ols et les proanthocyanidines oligomères associées. Chacune de ces sous-classes est contenue dans un modèle d'aliments différents, principalement des fruits et certains légumes, mais aussi dans les thés, le cacao et certaines boissons alcoolisées, dont il a été démontré qu'ils exercent des effets bénéfiques sur la santé humaine . Malgré les différences inter- et intra-individuelles désormais reconnues dans l'absorption et le métabolisme, les flavonoïdes alimentaires ont été considérés comme potentiellement responsables, au moins en partie, des effets bénéfiques associés aux régimes alimentaires à base de plantes et de bon nombre des avantages attribués aux plantes. -les boissons dérivées, comme le thé et le café . De plus, l'apport alimentaire en polyphénols a été lié à une plus grande adhésion à un régime alimentaire sain , à savoir le régime méditerranéen, qui a été adopté dans le monde entier . Il est important de noter que différentes études ont montré l'association entre une plus grande adhésion au modèle méditerranéen, une riche source de flavonoïdes et une prévalence plus faible de caractéristiques métaboliques, telles que la dyslipidémie , l'obésité et l'hypertension .

Il existe un intérêt croissant pour l'association entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et les facteurs de risque cardio-métaboliques. Les résultats des études de laboratoire et cliniques ont mis en évidence les avantages potentiels de certaines classes de flavonoïdes dans la régulation de la pression artérielle et de la fonction endothéliale.

Les études menées dans le cadre de l'essai PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) ont fourni des preuves mécanistes d'une association entre l'excrétion totale de



## **sunthèse d'article**

---

polyphénols, les niveaux de pression artérielle et la production plasmatique d'oxyde nitrique, qui est un facteur de régulation de la fonction endothéliale .

Cependant, aucune donnée spécifique sur les flavonoïdes n'a été fournie. Compte tenu de l'hétérogénéité documentée des caractéristiques structurales, de la biodisponibilité, de l'absorption et du métabolisme, il est intéressant de résumer les preuves existantes et d'évaluer quel groupe de composés fournit l'effet sur la santé le plus robuste et le plus prometteur. Ainsi, le but de cette étude était d'effectuer une méta-analyse d'études de cohorte prospectives étudiant les effets de l'apport de sous-classes totales et individuelles de flavonoïdes alimentaires sur le risque d'hypertension.

En conclusion, les résultats de cette étude sont prometteurs mais non concluants. Des études complémentaires sont nécessaires pour élucider l'association retrouvée entre la consommation de polyphénols et la diminution du risque d'hypertension et pour clarifier si des sous-classes individuelles, plutôt que la teneur totale en polyphénols, peuvent exercer des effets bénéfiques sur la pression artérielle.

# **Conclusion**

## conclusion

---

En conclusion, les preuves issues d'études humaines suggèrent que certains aliments riches en polyphénols exercent des effets positifs sur les niveaux de pression artérielle. Cependant, étant donné les faibles effets cliniques signalés, les implications réelles pour leur consommation reposent sur leur inclusion dans un régime alimentaire sain plutôt que sur la consommation d'un aliment individuel. Il n'y a pas de mécanisme singulier ni de composé polyphénolique individuel qui puisse expliquer la voie pour améliorer la santé endothéliale et prévenir l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Au contraire, il est probable que les bienfaits pour la santé des régimes à base de plantes riches en polyphénols dépendent à la fois de la quantité et de la variété de composés agissant par plusieurs voies, conduisant à des actions synergiques pour la santé. En outre, une recommandation pour l'adhésion à une alimentation saine riche en aliments à base de plantes, fournissant non seulement des substrats au microbiome intestinal (c'est-à-dire des fibres) et d'importants cofacteurs jouant un rôle dans la biodisponibilité des polyphénols mais influençant également le profil du microbiote intestinal, pourraient renforcer les effets bénéfiques des polyphénols sur la santé cardiovasculaire. Bien que les recommandations sur la consommation d'aliments uniques soient inappropriées, on peut conclure qu'une alimentation riche en plusieurs aliments riches en polyphénols est susceptible d'améliorer la santé vasculaire et de réduire le risque d'hypertension. D'autres études sont nécessaires pour élucider l'association retrouvée entre la consommation de polyphénols et la diminution du risque d'hypertension et pour clarifier si des sous-classes individuelles, plutôt que la teneur totale en polyphénols, peuvent exercer des effets bénéfiques sur la pression artérielle.

## Référence bibliographique

---

- Almoosawi S, Tsang C, Ostertag LM, Fyfe L, Al-Dujaili EA. Differentialeffect of polyphenol-rich dark chocolate on biomarkers of glucose metabolism and cardiovascularriskfactors in healthy, overweight and obese subjects:arandomizedclinical trial. *Food Funct.* 2012;3(10):1035-43.
- Andre, C.M., Greenwood, J.M., Walker, E.G., Rassam, M., Sullivan, M., Evers, D., Perry, N.B., and Laing, W.A. (2012). Anti-inflammatory procyanidins and triterpenesin 109 applevarieties. *J Agric Food Chem*60, 10546-10554.
- Angelino, D.; Godos, J.; Ghelfi, F.; Tieri, M.; Titta, L.; Lafranconi, A.; Marventano, S.; Alonzo, E.; Gambera, A.; Sciacca, S.; et al.Fruit and vegetable consumption and health outcomes: An umbrella review of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2019,70, 652–667. [CrossRef]
- Arts IC et Hollman PC. Polyphenols and diseaserisk in epidemiologicstudies. *Am J Clin Nutr.*2005;81(1 Suppl):317S-25S.
- Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L.T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D.C., Riboli, E., Vatten, L.J., and Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovasculardisease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*46, 1029-1056.
- Basu A, Wilkinson M, Penugonda K, Simmons B, Betts NM, Lyons TJ. Freeze-dried strawberry improves lipid profile and lipidperoxidation in women with metabolic syndrome : baseline and post intervention effects. *Nutr J.* 2009;8:43.
- Bonita, J.S., Mandarano, M., Shuta, D., and Vinson, J. (2007). Coffee and cardiovasculardisease: in vitro, cellular, animal, and humanstudies. *PharmacolRes*55, 187-198.
- Bordeaux, B., Yanek, L.R., Moy, T.F., White, L.W., Becker, L.C., Faraday, N., and Becker, D.M. (2007). Casual chocolateconsumption and inhibition of plateletfunction. *PrevCardiol*10, 175-180.
- Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martinez P, Casas R, Arranz S, Guillén M, LamuelaRaventós RM, Llorach R, Andres-Lacueva C, Estruch R. Effects of redwinepolyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile : arandomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):200-6.
- Corti, R., Flammer, A.J., Hollenberg, N.K., and Luscher, T.F. (2009). Cocoa and cardiovascularhealth. *Circulation* 119, 1433-1441.
- DANGLES O (2006). Les polyphénols en agroalimentaire. Edition : Tec et Doc Lavoisier. Page : 29- 50.
- De Alencar Silva, A.; Pereira-de-Morais, L.; Rodrigues da Silva, R.E.; de Menezes Dantas, D.; Brito Milfont, C.G.; Gomes, M.F.; Araújo, I.M.; Kerntopf, M.R.; Alencar de Menezes, I.R.; Barbosa, R. Pharmacological screening of the phenolic compound caffeic

## Référence bibliographique

---

acid using rat aorta, uterus and ileum smooth muscle. *Chem. Biol. Interact.* **2020**, *332*, 109269.

**-Domae, C.; Nanba, F.; Maruo, T.; Suzuki, T.; Ashida, H.; Yamashita, Y.** Black soybean seed coat polyphenols promote nitric oxide production in the aorta through glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal cells. *Food Funct.* **2019**, *10*, 7875–7882.

**-Ellis CL, Edirisinghe I, Kappagoda T, Burton-Freeman B.** Attenuation of meal-induced inflammatory and thrombotic responses in overweight men and women after 6-week daily strawberry (Fragaria) intake. A randomized placebo-controlled trial. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(4):318-27.

**-Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., & Abdelly, C. (2008).** Phenol composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331(5), 372-379.

**-Galindo, P., Rodriguez-Gomez, I., Gonzalez-Manzano, S., Duenas, M., Jimenez, R., Menendez, C., Vargas, F., Tamargo, J., Santos-Buelga, C., Perez-Vizcaino, F., et al. (2012).** Glucuronidated quercetin lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via deconjugation. *Plos One* 7, e32673.

**-Galleano, M., Verstraeten, S.V., Oteiza, P.I., and Fraga, C.G. (2010).** Antioxidant actions of flavonoids: thermodynamic and kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys* 501, 23-30.

**-Garate-Carrillo, A.; Navarrete-Yañez, V.; Ortiz-Vilchis, P.; Guevara, G.; Castillo, C.; Mendoza-Lorenzo, P.; Ceballos, G.; Ortiz Flores, M.; Najera, N.; Bustamante-Pozo, M.M.; et al.** Arginase inhibition by (-)-Epicatechin reverses endothelial cell aging. *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, *885*, 173442.

**-Godos, J.; Bergante, S.; Satriano, A.; Pluchinotta, F.R.; Marranzano, M.** Dietary Phytoestrogen Intake is Inversely Associated with Hypertension in a Cohort of Adults Living in the Mediterranean Area. *Molecules* 2018, *23*, 368. [CrossRef] *Nutriments* 2022, *14*, 545 11 of 15

**-Godos, J.; Sinatra, D.; Blanco, I.; Mulè, S.; La Verde, M.; Marranzano, M.** Association between Dietary Acids and Hypertension in a Mediterranean Cohort. *Nutrients* 2017, *9*, 69.

**-Godos, J.; Vitale, M.; Micek, A.; Ray, S.; Martini, D.; Del Rio, D.; Riccardi, G.; Galvano, F.; Grosso, G.** Dietary Polyphenol Intake, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Antioxidants* 2019, *8*, 152.

**-Grassi, D., Desideri, G., and Ferri, C. (2010).** Blood pressure and cardiovascular risk: what about cocoa and chocolate? *Arch Biochem Biophys* 501, 112-115.

**\*GROSSO G, GODOS J, CURRENTI W, MICEK A, FALZONE L, LIBRA M, GIAMPIERI F (2022).** The Effect of Dietary Polyphenols on Vascular Health and Hypertension: Current Evidence and Mechanisms of Action. *Nutrients.* *14* : 545-550.

## Référence bibliographique

---

- Grosso, G.; Micek, A.; Godos, J.; Pajak, A.; Sciacca, S.; Bes-Rastrollo, M.; Galvano, F.; Martinez-Gonzalez, M.A.** Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients* 2017, 9, 890.
- Hollman, P.C., Cassidy, A., Comte, B., Heinonen, M., Richelle, M., Richling, E., Serafini, M., Scalbert, A., Sies, H., and Vidry, S. (2011).** The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr* 141, 989S-1009S.
- Ishisaka, A., Kawabata, K., Miki, S., Shiba, Y., Minekawa, S., Nishikawa, T., Mukai, R., Terao, J., and Kawai, Y. (2013).** Mitochondrial dysfunction leads to deconjugation of quercetin glucuronides in inflammatory macrophages. *Plos One* 8, e80843.
- Kawai, Y., Nishikawa, T., Shiba, Y., Saito, S., Murota, K., Shibata, N., Kobayashi, M., Kanayama, M., Uchida, K., and Terao, J. (2008).** Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem* 283, 9424-9434.
- Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A.** Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):560-8.
- Koutsos, A., Tuohy, K.M., and Lovegrove, J.A. (2015).** Apples and cardiovascular health-- is the gut microbiota a core consideration? *Nutrients* 7, 3959-3998.
- LANDETE JM (2012).** Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 52(10): 936-948.
- Lee IT, Chan YC, Lin CW, Lee WJ, Sheu WH.** Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(12):1473-7.
- Lee, G.-H.; Hoang, T.-H.; Jung, E.-S.; Jung, S.-J.; Chae, S.-W.; Chae, H.-J.** Mulberry Extract Attenuates Endothelial Dysfunction through the Regulation of Uncoupling Endothelial Nitric Oxide Synthase in High Fat Diet Rats. *Nutrients* 2019, 11, 978.
- Li, B.; Li, F.; Wang, L.; Zhang, D.** Fruit and Vegetables Consumption and Risk of Hypertension: A Meta-Analysis. *J. Clin. Hypertens.* 2016, 18, 468-476.
- Li, J.; Zhong, Z.; Yuan, J.; Chen, X.; Huang, Z.; Wu, Z.** Resveratrol improves endothelial dysfunction and attenuates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Nutr. Biochem.* 2019, 67, 63-71.
- Li, W.; Dong, M.; Guo, P.; Liu, Y.; Jing, Y.; Chen, R.; Zhang, M.** Luteolin-induced coronary arterial relaxation involves activation of the myocyte voltage-gated K<sup>+</sup> channels and inward rectifier K<sup>+</sup> channels. *Life Sci.* 2019, 221, 233-240.
- Mahobiya, A.; Singh, T.U.; Rungsung, S.; Kumar, T.; Chandrasekaran, G.; Parida, S.; Kumar, D.** Kaempferol induces vasorelaxation via endothelium-independent pathways in rat isolated pulmonary artery. *Pharmacol. Rep.* 2018, 70, 863-874.

## Référence bibliographique

---

- Martini, D.; Godos, J.; Marventano, S.; Tieri, M.; Ghelfi, F.; Titta, L.; Lafranconi, A.; Trigueiro, H.; Gambera, A.; Alonzo, E.; et al.** Nut and legume consumption and human health: An umbrella review of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021, 72,871–878. [CrossRef] [PubMed]
- Migkos, T.; Pourová, J.; Vopršalová, M.; Auger, C.; Schini-Kerth, V.; Mladěnka, P.** **Biochanin A**, the Most Potent of 16 Isoflavones, Induces Relaxation of the Coronary Artery Through the Calcium Channel and cGMP-dependent Pathway. *Planta Med.* 2020, 86,708–716.
- Mink PJ, Scrafford CG, Barraji LM, Harnack L, Hong CP, Nettleton JA, Jacobs DR Jr.** Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):895-909.
- Miranda, A.M.; Steluti, J.; Fisberg, R.M.; Marchioni, D.M.** Association between Coffee Consumption and Its Polyphenols with Cardiovascular Risk Factors: A Population-Based Study. *Nutrients* 2017, 9, 276. [CrossRef]
- Mozos, I.; Flangea, C.; Vlad, D.C.; Gug, C.; Mozos, C.; Stoian, D.; Luca, C.T.; Horbánczuk, J.O.; Horbánczuk, O.K.; Atanasov, A.G.** Effects of anthocyanins on vascular health. *Biomolecules* 2021, 11, 811.
- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ.** Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E15-26.
- Neyrinck, A.M.; Catry, E.; Taminiau, B.; Cani, P.D.; Bindels, L.B.; Daube, G.; Dessy, C.; Delzenne, N.M.** Chitin-glucan and pomegranate polyphenols improve endothelial dysfunction. *Sci. Rep.* 2019, 9, 14150.
- Oak, M.H., Auger, C., Belcastro, E., Park, S.H., Lee, H.H., and Schini-Kerth, V.B.** (2018). Potential mechanism underlying cardiovascular protection by polyphenols : Role of the endothelium. *Free Radic Biol Med* 122, 161-170.
- Pengnet, S.; Prommaouan, S.; Sumarithum, P.; Malakul, W.** Naringin Reverses High-Cholesterol Diet-Induced Vascular Dysfunction and Oxidative Stress in Rats via Regulating LOX-1 and NADPH Oxidase Subunit Expression. *BioMed Res. Int.* 2019,2019, 3708497.
- RAY MC (2021).** Tension artérielle et hypertension. *Futura.* 6p.
- Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C.** Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *Br J Nutr* 2006;96(2):357-64.

## Référence bibliographique

---

- Sarriá B, Mateos R, Sierra-Cinos JL, Goya L, García-Diz L, Bravo L.** Hypotensive, hypo glycaemic and antioxidant effects of consuming a cocoa product in moderately hypercholesterolemic humans. *Food Funct.* 2012;3(8):867-74.
- Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Hoffmann, G.; Knüppel, S.; Iqbal, K.; Andriolo, V.; Bechthold, A.; Schlesinger, S.; Boeing, H.** Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv. Nutr.* 2017, 8, 793–803.
- Silva, H.; Lopes, N.M.F.** Cardiovascular effects of caffeic acid and its derivatives: A comprehensive review. *Front. Physiol.* 2020,11, 595516.
- Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD, Liu S.** Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(5):376-84.
- Steven, S.; Frenis, K.; Oelze, M.; Kalinovic, S.; Kuntic, M.; Bayo Jimenez, M.T.; Vujacic-Mirski, K.; Helmstädter, J.; Kröller-Schön, S.; Münzel, T.; et al.** Vascular inflammation and oxidative stress: Major triggers for cardiovascular disease. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2019, 2019, 7092151.
- Stote KS, Clevidence BA, Novotny JA, Henderson T, Radecki SV, Baer DJ.** Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1153-9.
- Tan, C.S.; Loh, Y.C.; Tew, W.Y.; Yam, M.F.** Vasorelaxant effect of 3,5,40-trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) and its underlying mechanism. *Inflammopharmacology* 2020, 28, 869–875.
- Tasatargil, A.; Tanriover, G.; Barutcgil, A.; Turkmen, E.** Protective effect of resveratrol on methylglyoxal-induced endothelial dysfunction in aged rats. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019, 31, 331–338.
- Tettey, C.O.; Yang, I.-J.; Shin, H.-M.** Vasodilatory effect of kaempferol-7-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside via NO-cGMP-PKG signaling. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019, 667, 1–5.
- Tieri, M.; Ghelfi, F.; Vitale, M.; Vetrani, C.; Marventano, S.; Lafranconi, A.; Godos, J.; Titta, L.; Gambera, A.; Alonzo, E.; et al.** Whole grain consumption and human health: An umbrella review of observational studies. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2020, 71, 668–677.[CrossRef]
- Vigüiliouk, E.; Glenn, A.J.; Nishi, S.K.; Chiavaroli, L.; Seider, M.; Khan, T.; Bonaccio, M.; Iacoviello, L.; Mejia, S.B.; Jenkins, D.J.A.; et al.** Associations between Dietary Pulses Alone or with Other Legumes and Cardiometabolic Disease Outcomes: An Umbrella Review



## Référence bibliographique

---

and Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv. Nutr.* 2019, 10,S308–S319.

**-Wang, X.; Wang, Y.; Xu, W.; Lan, L.; Li, Y.; Wang, L.; Sun, X.; Yang, C.; Jiang, Y.; Feng, R.** Dietary isoflavones intake is inversely associated with non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidaemia and hypertension. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021, 73, 60–70.

**-Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, Willett W, Hu FB, Sun Q, van Dam RM.** Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(4):925-33.

**-WHELTON PK, CAREY RM, ARONOW WS (2018).** Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension.* 71(6): 13–115.

**-Wu, L.; Sun, D.; He, Y.** Fruit and vegetables consumption and incident hypertension: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Hum. Hypertens.* 2016, 30, 573–580. [CrossRef] [PubMed]

**-Yamagata, K.** Polyphenols regulate endothelial functions and reduce the risk of cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2019,25, 2443–2458.

**-Yuan, T.-Y.; Niu, Z.-R.; Chen, D.; Chen, Y.-C.; Zhang, H.-F.; Fang, L.-H.; Du, G.-H.** Vasorelaxant effect of quercetin on cerebralbasilar artery in vitro and the underlying mechanisms study. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2018, 20, 477–487.

**-Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ, González CA.** Dietary intakes of individual flavanols and flavonols are inversely associated with incident type 2 diabetes in European populations. *J Nutr.* 2014;144(3):335-43.

**-ZHAO Y, WANG J, BALLEVRE O, LUO H, ZHANG W (2012).** Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res.* 35(4): 370–374.

## العنوان: آثار البوليفينول أثناء ارتفاع ضغط الدم

### ملخص

البوليفينول هو أكثر المستقبلات الثانوية النباتية وفرة في النظام الغذائي. هذه المركبات هي موضوع العديد من الأبحاث العلمية التي تهدف إلى استكشاف واستغلال خصائصها المضادة للأكسدة. مادة البوليفينول قادرة على تقليل عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية. في الواقع ، إنها تعزز التوازن الجيد في نسبة السكر في الدم ، وتحارب أكسدة الكوليسترول ، وتقلل من انسداد الشرايين ، وتلعب على مقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم الشرياني.

**الكلمات المفتاحية:** البوليفينول – انسداد الشرايين – ارتفاع ضغط الدم الشرياني

## **Titre : Effets des polyphénols au Cours de L'hypertension**

### **Résumé**

Les polyphénols constituent un métabolite secondaire végétal le plus abondant dans l'alimentation. Ces composés font l'objet de nombreuses recherches scientifiques visant à explorer et exploiter leurs propriétés antioxydantes. Les polyphénols sont capables de réduire les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. En effet, ils favorisent un bon équilibre glycémique, combattent l'oxydation du cholestérol, réduisent le blocage artériel, et jouent sur la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle.

**Mot clé :** les polyphénols - cardiovasculaire - l'hypertension artérielle

## **Title : Effets des polyphénols au Cours de L'hypertension**

### **Abstract**

Polyphenols are the most abundant plant secondary metabolite in the diet. These compounds are the subject of numerous scientific research aimed at exploring and exploiting their antioxidant properties. Polyphenols are able to reduce risk factors for cardiovascular diseases. In fact, they promote good blood sugar balance, fight cholesterol oxidation, reduce arterial blockage, and play on insulin resistance and arterial hypertension.

**Key words :** polyphenols - cardiovascular diseases - arterial hypertension