

# Phytomicronutriments : de la plante au consommateur

► Mardi 16 décembre 2014



# Polyphénols et santé vasculaire:

Mise en évidence du rôle des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire

- Christine MORAND  
Unité de Nutrition Humaine – UMR 1019  
INRA Auvergne–Rhône–Alpes



# PREVENTION DES MALADIES CHRONIQUES

1<sup>ère</sup> cause mondiale de morbidité et mortalité

OMS, 2010



36 millions décès/an



1/2 Maladies cardiovasculaires



+18% d'ici 2020



2 millions morts/an  
coût global 192 milliards €/an  
(European CVD statistics 2008)

80% pourraient être prévenues par des changements de style de vie

OMS, 2011

**Alimentation saine**



**Riche en Produits végétaux**



# FORTE DENSITÉ NUTRITIONNELLE DES FRUITS & LÉGUMES



Apport calorique faible + richesse en  
composés protecteurs

Fibres

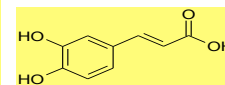
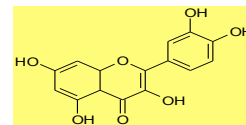
Acides organiques

Minéraux

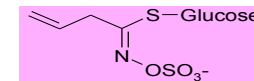
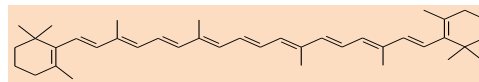
Vitamines

## Phytomicronutriments

*Polyphénols*

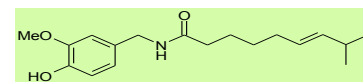


*Caroténoïdes*



*Phytostérols*

*Autres composés bioactifs ...*

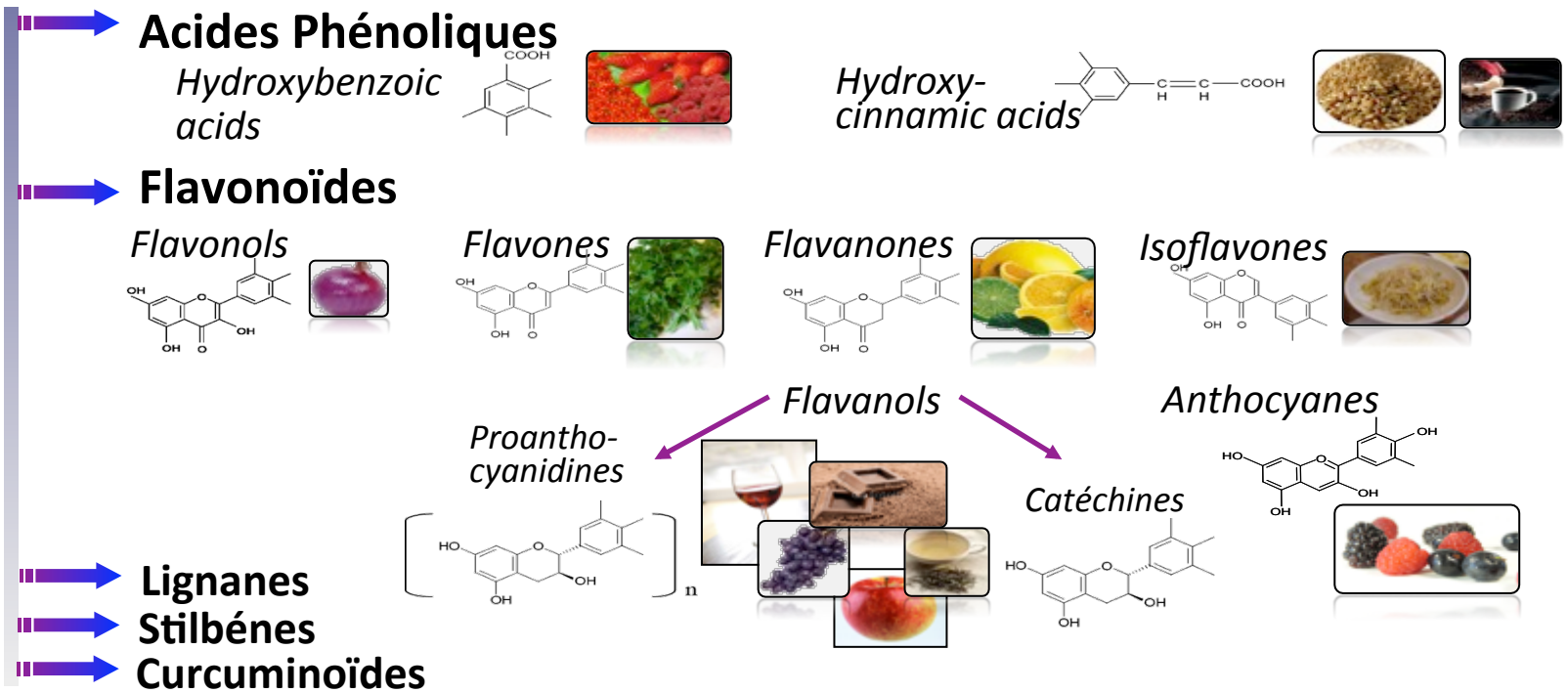


# POLYPHENOLS: UNE CLASSE MAJEURE DE PHYTO-MICRONUTRIMENTS



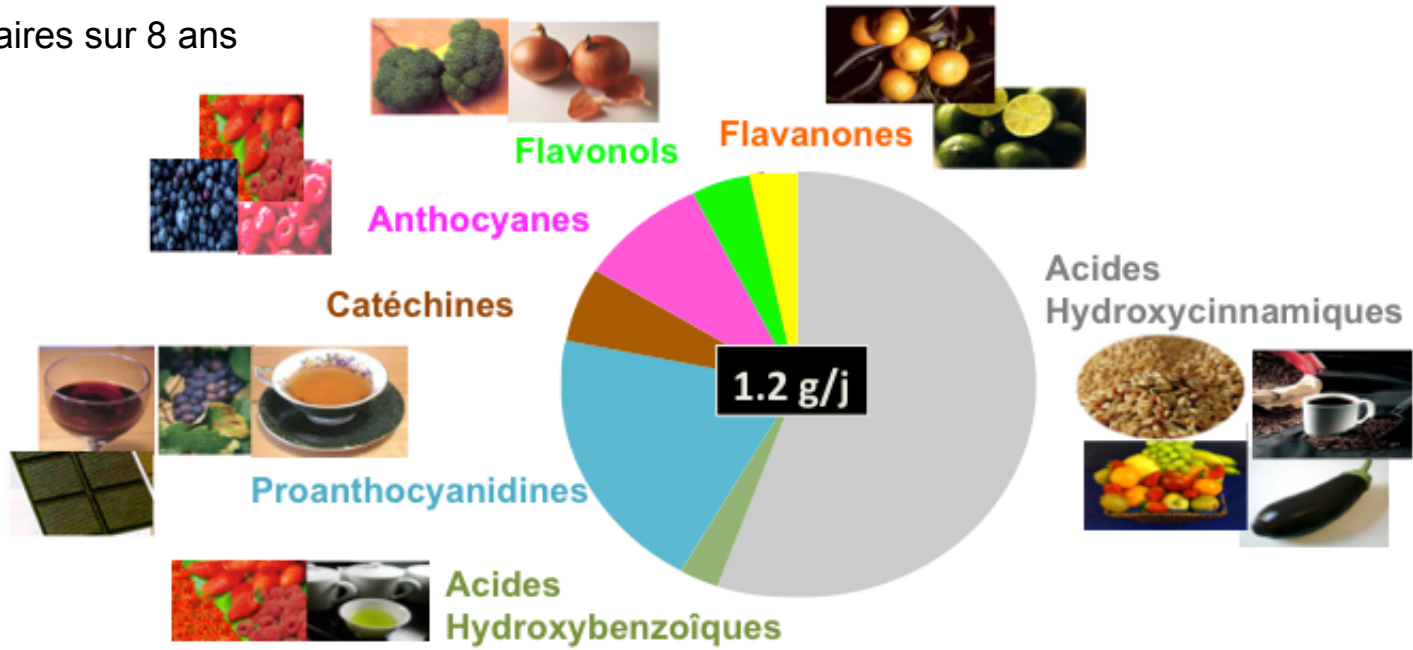
Produits par la plante en réponse à un stress biotique ou abiotique  
Propriétés organoleptiques  
Pas de toxicité aux doses consommées via leur matrice végétale

# UNE GRANDE DIVERSITÉ DE POLYPHÉNOLS DANS NOS ALIMENTS



# NIVEAUX DE CONSOMMATION EN POLYPHÉNOLS

Cohorte française SU.VI.MAX  
4,942 hommes & femmes,  
Suivi des habitudes alimentaires sur 8 ans

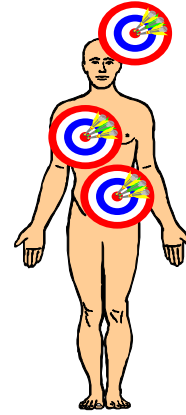


# DEVENIR DES POLYPHENOLS DANS L'ORGANISME

*Formes présentes dans les aliments ne sont pas retrouvées dans l'organisme*



Absorption Intestinale  
Métabolisme  
Distribution



Glycosides  
Polymères  
Esters  
Aglycones

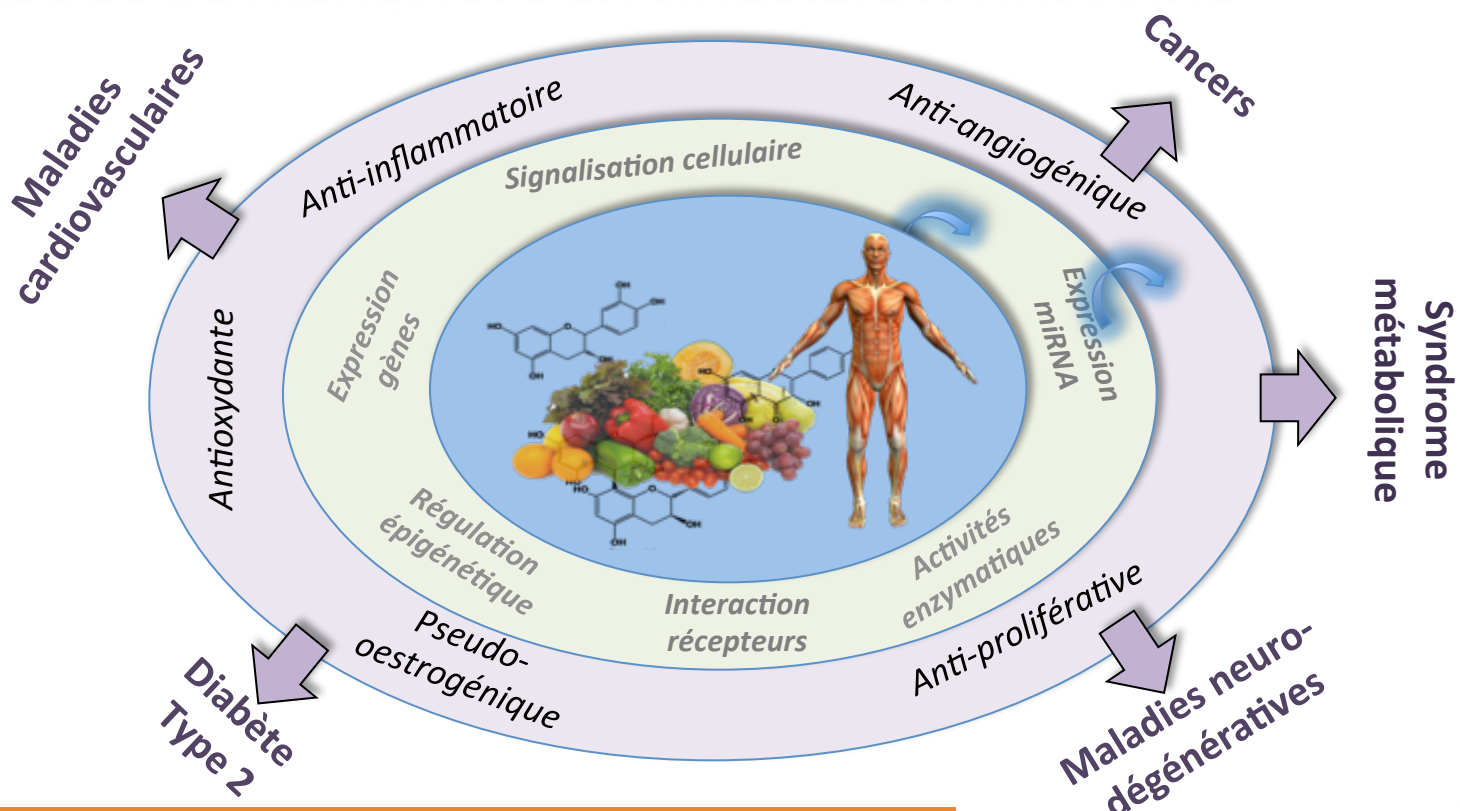
**Etudes *in vitro***

- Métabolites plasmatiques
- Faibles concentrations

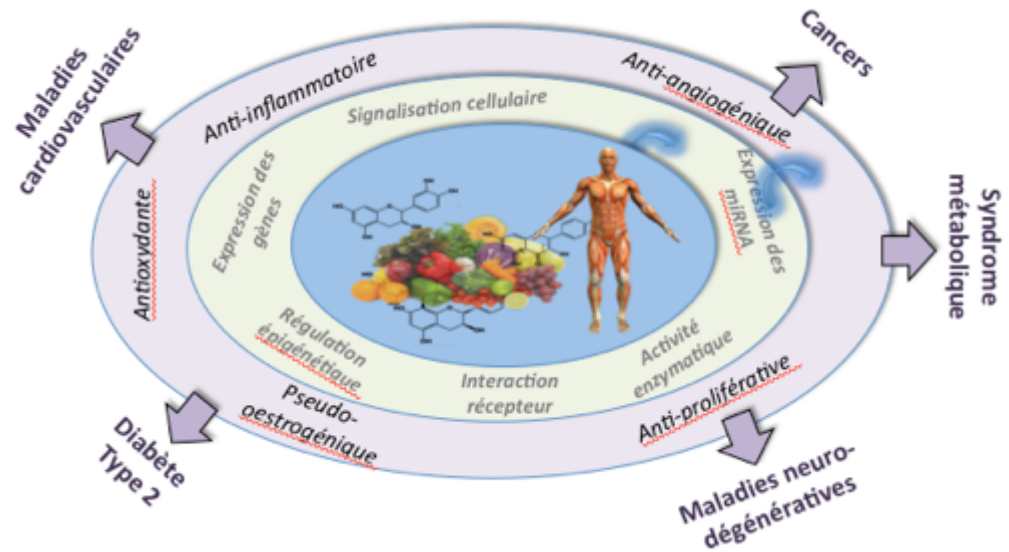
- **Pas formes natives** – Peu aglycones
- **Métabolites** = glucuronides, sulfates, méthyls
- **Concentrations** :  $\mu\text{M}$
- Pas accumulation tissulaire
- Elimination rapide



# INTÉRÊT DES POLYPHÉNOLS EN NUTRITION HUMAINE



# COMPLEXITE DES MECANISMES D'ACTION DES POLYPHENOLS

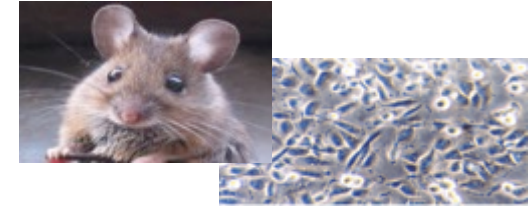
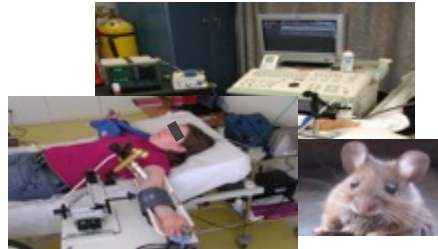
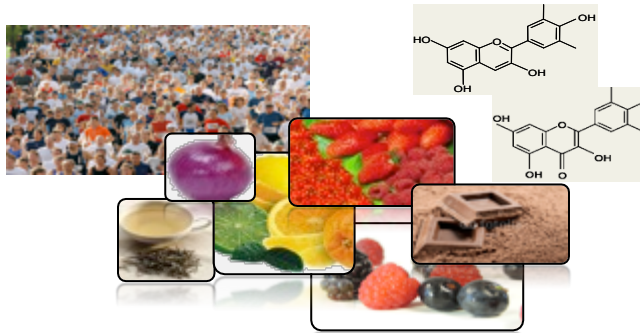


## Modes d'action multi cibles



Pertinence des **approches nutrigenomiques** pour comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de leurs effets biologiques

# POLYPHENOLS & PROTECTION CARDIOVASCULAIRE



Epidémiologie  
nutritionnelle

Essais d'intervention  
nutritionnelle

Expérimentation  
animale ou in vitro

←  
*Association statistique*

*Causalité*

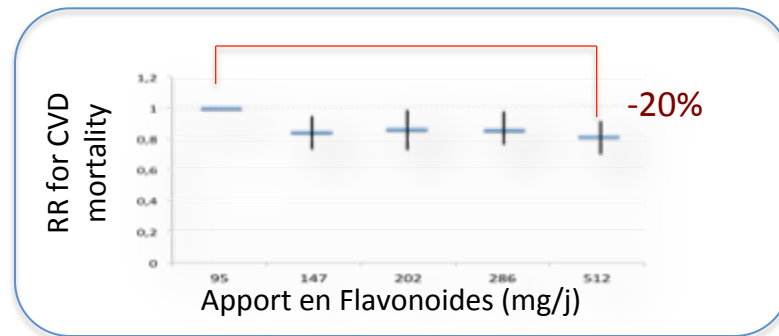
→  
*Mécanismes d'action*

# POLYPHENOLS & SANTE CARDIOVASCULAIRE

## - ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### *Mc Cullough et al, AJCN, 2012*

- Etude cohorte américaine:  
98,469 hommes & femmes, >70 ans;
- Suivi sur 7 ans
- Questionnaires alimentaires
- Tables composition en flavonoïdes



**Taux de mortalité par MCV réduit de 20%  
chez les forts consommateurs de flavonoïdes**

### *Wang et al, BJJ, 2014*

Méta-analyse de 14 études prospectives

**Forts niveaux de consommation en flavanols, flavanones, flavones, anthocyanes et flavonols associés à une réduction de 10 à 13% du risque MCV selon les classes**

# POLYPHENOLS & SANTE CARDIOVASCULAIRE

## - ETUDES D'INTERVENTIONS NUTRITIONNELLES

Chez l'homme avec **certains aliments riches en polyphénols**  
Chez l'animal avec des polyphénols purifiés



**Effets bénéfiques  
sur le système  
cardiovasculaire**



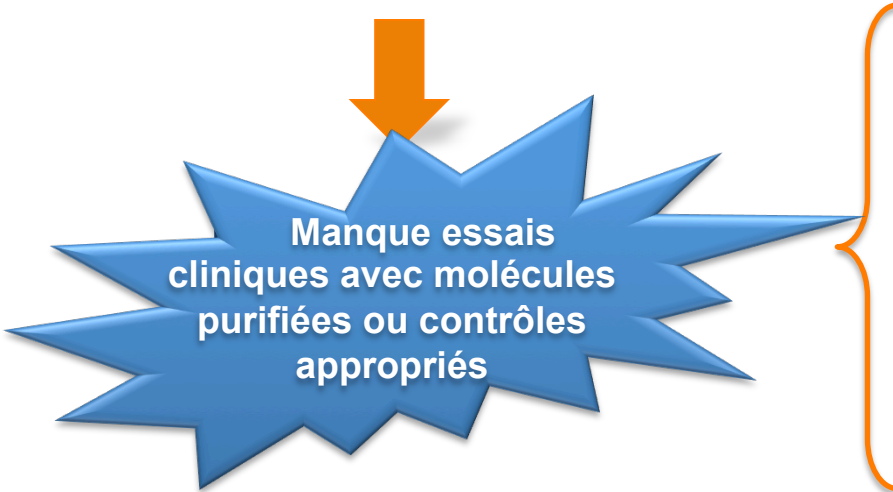
**Amélioration de la pression sanguine**  
**Amélioration de la fonction endothéliale**  
**Diminution de la rigidité artérielle**  
**Amélioration de la sensibilité à l'insuline**  
**Ralentissement de la progression de la lésion d'athérosclérose**  
**Amélioration profil sanguin cholestérol**  
*(Habauzit & Morand, 2012)*

Quid autres aliments  
riches en polyphénols ?

# POLYPHENOLS & SANTE CARDIOVASCULAIRE

## - ETUDES D'INTERVENTIONS NUTRITIONNELLES

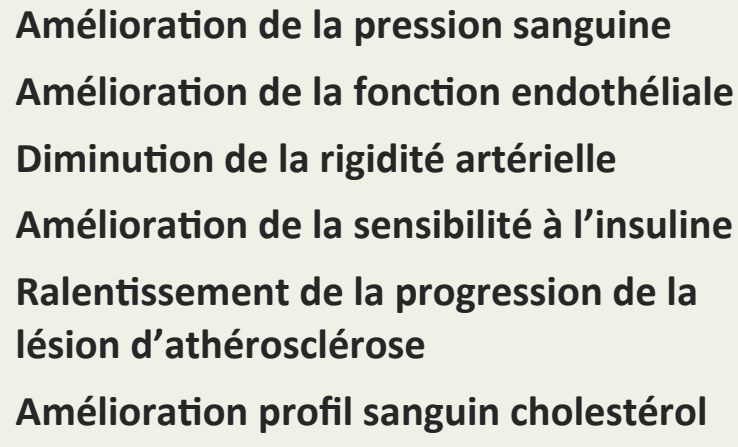
Chez l'homme avec **certains aliments riches en polyphénols**  
Chez l'animal avec des polyphénols purifiés



Manque essais  
cliniques avec molécules  
purifiées ou contrôles  
appropriés



Quid autres aliments  
riches en polyphénols ?



- Amélioration de la pression sanguine
- Amélioration de la fonction endothéliale
- Diminution de la rigidité artérielle
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline
- Ralentissement de la progression de la lésion d'athérosclérose
- Amélioration profil sanguin cholestérol

*(Habauzit & Morand, 2012)*

# Mise en évidence du rôle des polyphénols dans les effets bénéfiques des agrumes dans la protection vasculaire

- Equipe Micronutriments et Santé  
Cardiovasculaire  
INRA – Unité Nutrition Humaine

*Microc*♥*rd*



# OBJECTIFS *Microcord* DÉMONSTRER LES EFFETS PROPRES ET COMPRENDRE LES MÉCANISMES D'ACTION DES POLYPHÉNOLS SUR LA PROTECTION VASCULAIRE

## Etudes Cliniques



Etudes intervention randomisées et contrôlées  
Sujets sains / à risque CV

*Aliments riches PPVs Vs molécules purifiées Vs contrôles adéquats*



**Exploration non invasive Fonction vasculaire**

## Etudes Pré-cliniques



Modèles murins d'athérosclérose

*Supplémentation nutritionnelle*

**Evaluation progression athérosclérose**  
*(histologie, immunohistochimie)*

## Etudes *in-vitro*



Cellules endothéliales  
Monocytes/macrophages

*Métabolites plasmatiques*

**Evaluation fonctions et interactions cellulaires**  
*(chemotaxie, adhésion, transmigration...)*

Approche nutriginomique: transcriptomique

- Analyse expression gènes, miRNA, protéines  
- Voies signalisation cellulaires



# PLATEAU EXPLORATION FONCTION VASCULAIRE CHEZ L'HOMME

## Etudes Cliniques



Etudes intervention randomisées  
et contrôlées

Sujets sains à risque CV - Patients

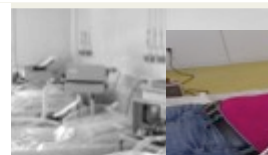
Aliments riches PPs Vs molécules  
purifiées Vs contrôles adéquats



Exploration non  
invasive Fonction  
vasculaire

Pression sanguine  
Fonction Endothéliale  
Rigidité artérielle

Centre Investigation  
Clinique – CIC-CHU  
Clermont-Fd



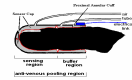
## Fonction Endothéliale

Flow Mediated Dilatation

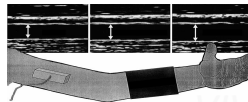
Microcirculation



Macrocirculation



Endo-PAT



VIVID5

## Rigidité Artérielle

Pulse Wave Velocity

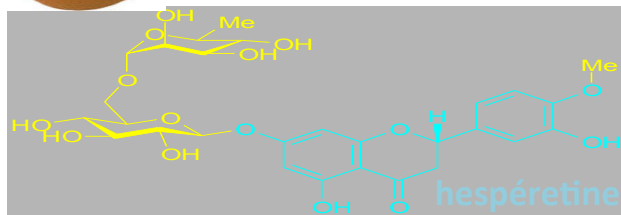
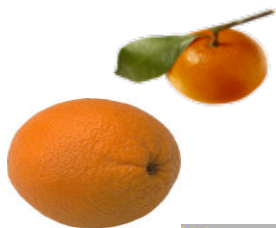


Sphygmocor

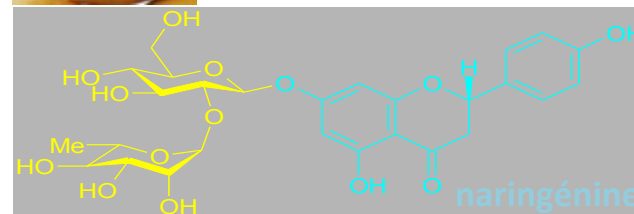
# Etude du rôle des flavanones des agrumes dans la protection vasculaire & identification des mécanismes d'action

*Etudes clinique et pré-clinique*

# FLAVANONES: POLYPHENOLS MAJEURS DES AGRUMES



Hespéridine



Naringine

3 études prospectives sur larges cohortes

**Niveaux apport les plus élevés en flavanones (>50 mg/j) associés à une réduction de 15% mortalité coronarienne et de 20% incidence AVC**

*Knekt et al, AJCN, 2002*

*Mink et al, AJCN, 2008*

*Cassidy et al, Stroke, 2011*



## Citrus Flavanones: What Is Their Role in Cardiovascular Protection?

Audrey Chanet, Dragan Milenkovic, Claudine Manach, Andrzej Mazur, and Christine Morand\*

INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France, and Clermont Université, Université d'Auvergne, Unité de Nutrition Humaine, B.P. 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

**ABSTRACT:** Flavanones, including hesperidin and naringin, are polyphenolic compounds highly and almost exclusively present in citrus. Epidemiological studies reported an inverse relationship between their intake and the risk of cardiovascular diseases. Clinical and experimental data further showed their antihypertensive, lipid-lowering, insulin-sensitizing, antioxidative, and anti-inflammatory properties, which could explain their antiatherogenic action in animal models. Although flavanones may be promising compounds that are particularly active in cardiovascular disease prevention, clinical data are still scarce and most in vitro data have been obtained under nonphysiologically relevant conditions. Moreover, the mechanisms responsible for flavanone action are not fully elucidated. Therefore, further research is needed to better evaluate and understand the protective effects of flavanones in cardiovascular diseases.

**KEYWORDS:** citrus flavanones, cardiovascular protection, vascular function, lipid profile, insulin resistance, inflammation, oxidative stress

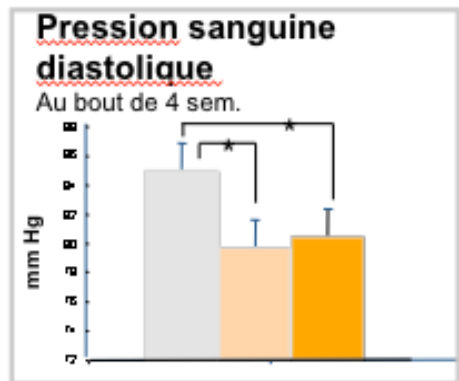
Peu de données cliniques sur Flavanones et santé vasculaire

# RÔLE DE L'HESPÉRIDINE DANS LES EFFETS DU JUS D'ORANGE SUR LA FONCTION VASCULAIRE CHEZ L'HOMME

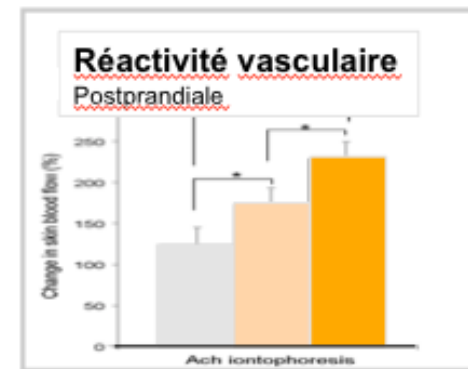


Etude contrôlée et randomisée, en crossover  
24 Hommes sains, 50-65 ans ; en surpoids  
Pression Sanguine – Fonction Endothéliale  
500 ml/j  
4 semaines

■ Placebo + Boisson contrôle  
■ Hespéridine + Boisson contrôle  
■ Jus Orange



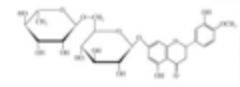
Hespéridine mime les effets du jus d'orange sur la diminution de la pression sanguine diastolique



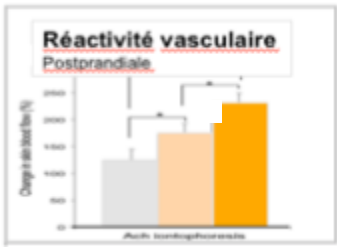
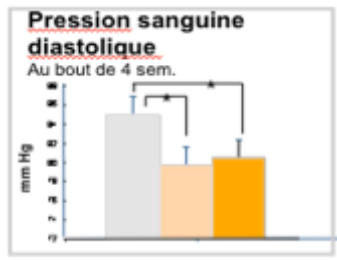
Hespéridine contribue aux effets du jus d'orange sur l'amélioration de la vasodilatation  
Corrélation entre taux plasmatiques Hesp et augmentation réactivité vasculaire

(Morand et al, AJCN, 2011)

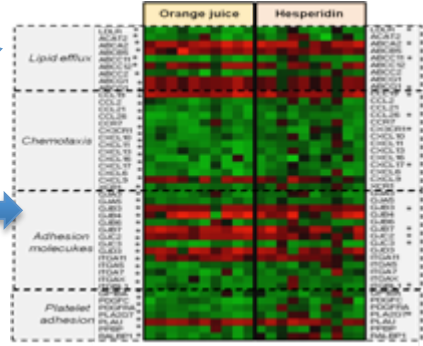
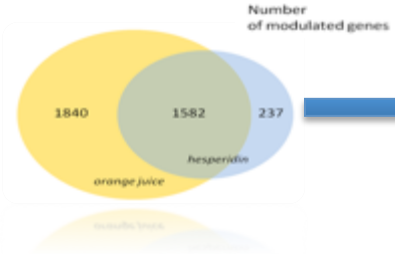
# EFFETS NUTRIGÉNOMIQUES DE L'HESPÉRIDINE DANS LES LEUCOCYTES HUMAINS



Hespéridine



Analyse transcriptomique des leucocytes



Hespéridine contribue aux effets nutriginomiques du jus d'orange

Hespéridine contribue aux effets du jus d'orange au niveau vasculaire

(Milenkovic et al, Plos One, 2012)

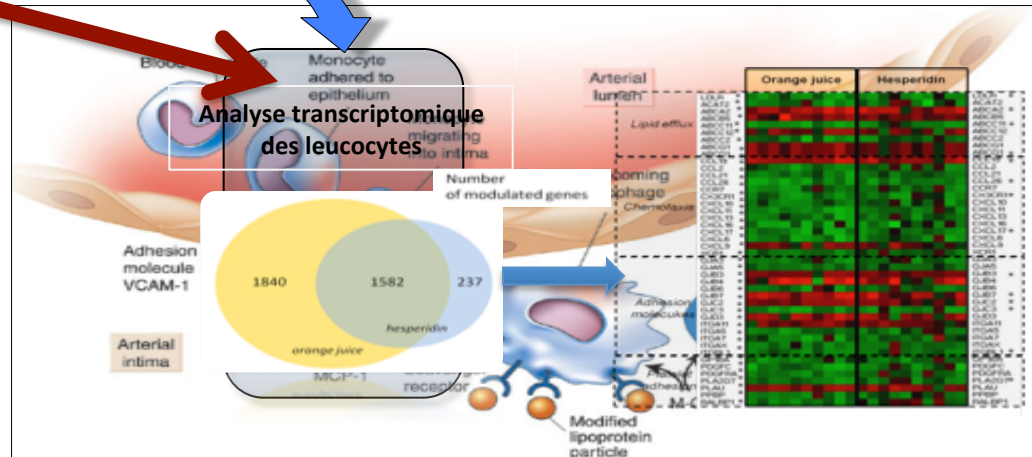
# ANALYSE DU PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE DES LEUCOCYTES HUMAINS EN REPONSE À LA CONSOMMATION D'HESPÉRIDINE

Processus biologiques

Impact métabolites  
circulants hespéridine

Hespéridine 3'-Sulfate  
Hespéridine 3'-Glucuronide

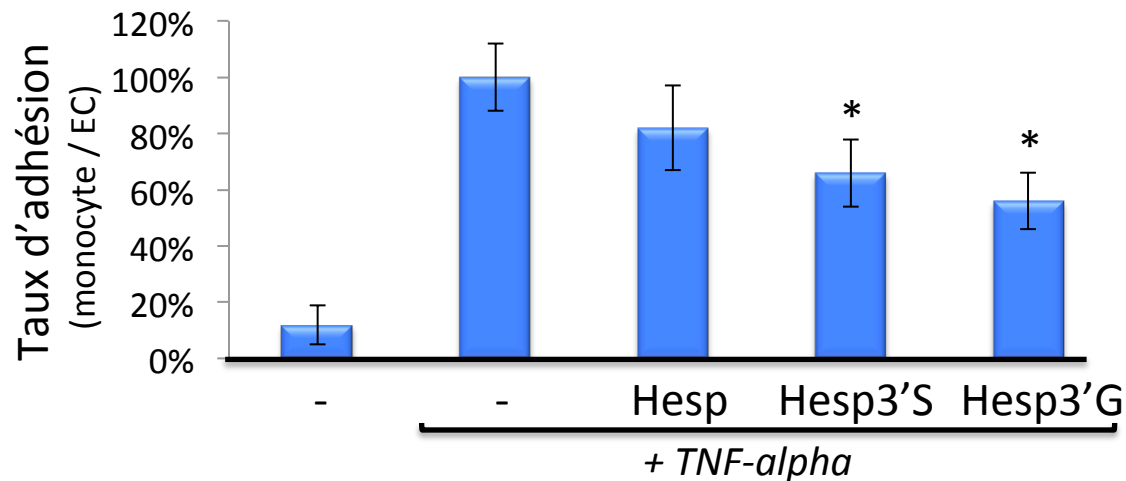
Analyse transcriptomique montre une orientation du profil d'expression génique des leucocytes vers un profil anti-athérogène et anti-inflammatoire qui suggère une réduction des interactions entre cellules immunitaires et endothélium vasculaire



Adhésion cellulaire & Migration transendothéliale

# IMPACT DES MÉTABOLITES PLASMATIQUES DE L'HESPÉRIDINE SUR L'ADHÉSION DES MONOCYTES AUX CELLULES ENDOTHÉLIALES

– ETUDE *IN VITRO*



Dans des conditions de stress Inflammatoire l'exposition des cellules endothéliales aux métabolites d'hespérétine réduit le taux d'adhésion des monocytes à la monocouche endothéliale



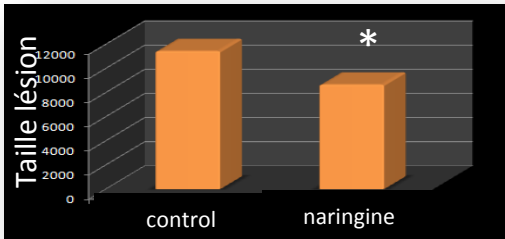
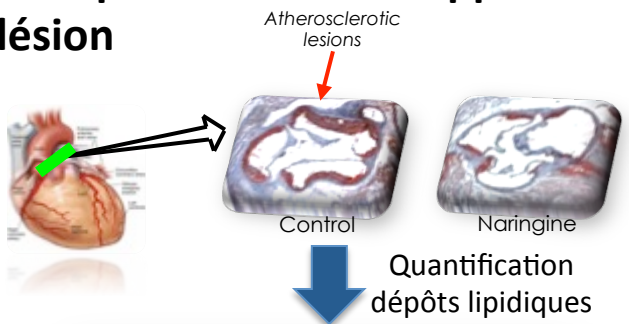
**Préservation intégrité endothélium vasculaire**

(Chanet et al, Br J Nutr, 2013)



# IMPACT D'UNE SUPPLÉMENTATION NUTRITIONNELLE EN NARINGINE SUR MODÈLE MURIN D'ATHÉROSCLÉROSE

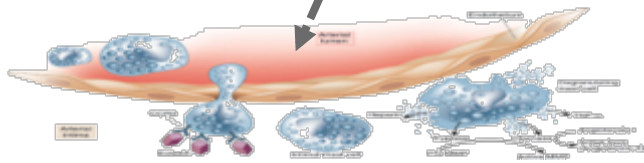
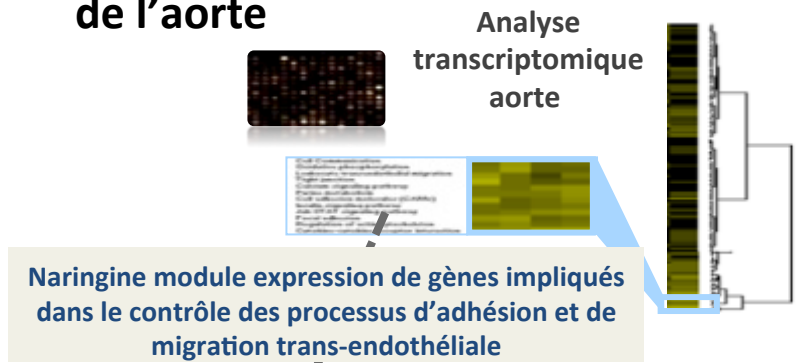
## 1. Impact sur le développement lésion



Naringine exerce des effets anti-athérogènes



## 2. Impact sur le profil expression génique de l'aorte



Naringine pourrait ralentir le développement de l'athérosclérose en réduisant l'adhésion et l'infiltration des cellules immunitaires dans la paroi vasculaire

(Chanet et al, J Nutr Biochem, 2012)

# BILAN DES RECHERCHES

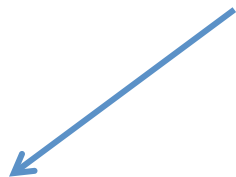
- Naringine exerce un effet athéro-protecteur dans modèle murin d'athérosclérose et module l'expression génique de l'aorte vers un profil anti-athérogène
- Hespéridine contribue aux effets bénéfiques du jus d'orange sur la protection vasculaire chez l'homme
  - *Pression diastolique et fonction endothéliale*
- Hespéridine participe aux effets nutriginomiques du jus d'orange chez l'homme, en affectant l'expression des gènes codant pour protéines contrôlant processus cellulaires impliqués dans les dysfonctions vasculaires précoces
- Efficacité métabolites plasmatiques de flavanones pour réduire interactions entre monocytes et endothélium et ainsi préserver l'intégrité vasculaire

# Contribution des flavanones aux effets bénéfiques induits par la consommation d'agrumes sur la santé cardiovasculaire

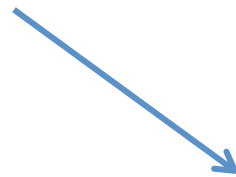


*Rôle dans la préservation de l'intégrité de l'endothélium vasculaire*

**IMPACTS**



**Consommateurs**



**Filière Agrumes**

*Equipe Micronutriments & Santé  
cardiovasculaire- INRA - UNH UMR 1019*

**Dragan Milenkovic**

**Véronique Habauzit**

**Marie Anne Verny**

**Audrey Chanet**

Andrzej Mazur

Claudine Manach

Laurent E. Montfoulet

Sylvie Mercier

Nicolas Gérard

Dominique Bayle

Séverine Thien

Céline Bobby



**Clinical Investigation Center  
CPC Inserm 501 University Hospital  
Clermont-Fd, France**

**Claude Dubray  
Nicolas Barber-Chamoux**

**Merci pour votre  
attention**



**7<sup>th</sup>**  
ICPH

# International Conference on Polyphenols and Health

**October 27-30, 2015**

Congress Center Tours, France

[www.icph2015.com](http://www.icph2015.com)

Paris

TOURS

