numéro 30

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie

POLYPHÉNOLS ET SANTÉ VASCULAIRE

Bénéfices cliniques des supplémentations et mécanismes d'action

Anne-Marie ROUSSEL
Professeur Emérite de Biochimie, PharmD, PhD
Université Grenoble Alpes

Introduction

Des données scientifiques de plus en plus nombreuses et convaincantes décrivent la protection de la fonction endothéliale par des aliments et/ou des supplémentations qui apportent des composés polyphénoliques[1] [2] [3] [4] [5] [6].

L'augmentation de la vasodilatation artérielle et son effet hypotenseur, le ralentissement de l'évolution des plaques athéromateuses et de la rigidité artérielle, la réduction du stress oxydant et de son corollaire, l'inflammation, en sont les principaux bénéfices [7] [8] [9] [10].

Au cours de l'année 2016, plusieurs tribunes et articles ont ainsi été consacrés à l'importance des supplémentations par les polyphénols dans la prévention de la dysfonction endothéliale et le traitement de l'hypertension.

Dans la grande famille des polyphénols, les flavanones des citrus, les flavan-3-ols du cacao et du thé vert, et le trans-resvératrol, sont particulièrement actifs et étudiés[11] [12] [13].

Cette revue bibliographique vise à une meilleure connaissance et une maitrise de l'utilisation de ces composés bio-actifs dans la prévention et le traitement des pathologies vasculaires. Elle présente les données épidémiologiques et les essais cliniques publiés à ce jour pour les flavanones des citrus, les flavan-3-ols du cacao et du thé vert et le trans-resvératrol[11] [12] [13], ainsi que les mécanismes de leur action.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

1. RAPPEL DES FONCTIONS DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE [14] [15] (*figure 1*)

L'endothélium est la monocouche de cellules tapissant la surface interne (*intima*) de tous les vaisseaux. Longtemps assimilé à une simple «enveloppe» impliquée dans les processus d'hémostase, l'endothélium est actuellement considéré comme un intégrateur des processus tissulaires qui modulent l'homéostasie du système vasculaire. Ainsi, le monoxyde d'azote (NO) est un messager radicalaire généré en permanence par l'endothélium. Il remplit localement de nombreuses fonctions, dont les mieux reconnues sont la relaxation des cellules musculaires lisses impliquées dans la régulation de la vasodilatation, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'endothélium génère d'autres substances à action vasodilatatrice, comme la prostacycline, ou vasoconstrictrice comme l'endothéline, mais dont l'expression est réprimée dans les conditions physiologiques. L'endothélium peut aussi exprimer des molécules dites d'adhésion qui, comme leur nom l'indique, conditionnent le recrutement et le passage de leucocytes circulants dans l'intima. Il joue un rôle déterminant au cours des processus inflammatoires. Enfin, l'endothélium intervient dans la coagulation sanguine, en empêchant l'exposition du sous-endothélium thrombogène aux facteurs circulants de la coagulation, ainsi qu'en synthétisant un certain nombre de facteurs anti- ou pro-coagulants.

Parmi les différentes méthodes d'évaluation clinique de la fonction endothéliale, la FMD (Flow Mediated Dilation) qui mesure la capacité de l'artère à se dilater, est actuellement le standard validé cliniquement.

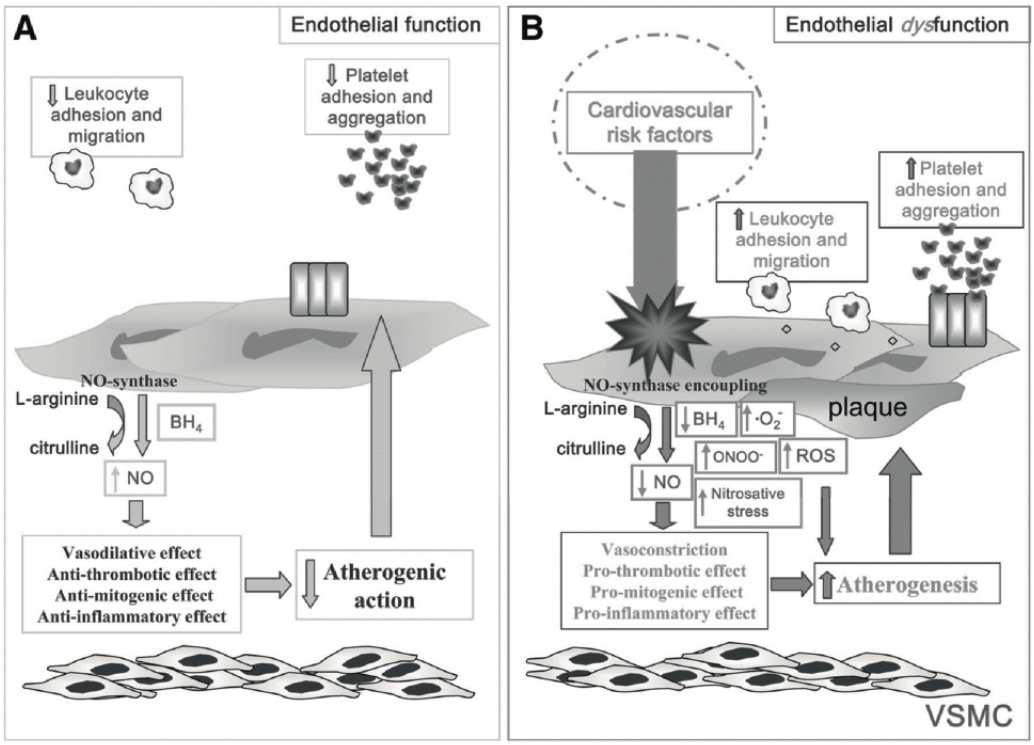


Figure 1 : la fonction endothéliale et son altération (d'après Grassi D et al.) [83]

En résumé, l'endothélium vasculaire doit être considéré comme un véritable organe avec des fonctions propres qui permettent l'homéostasie du système cardiovasculaire. La dysfonction endothéliale correspond classiquement à une diminution de la production du monoxyde d'azote (NO), et à un risque accru de pathologies telles que l'hypertension, les accidents vasculaires cérébraux, l'athérosclérose, l'infarctus, l'artérite...

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

2. MÉCANISMES DE L'ACTION PROTECTRICE DES POLYPHÉNOLS SUR L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE [16], [17], [18], [19] *(figure 2)*

Les polyphénols protègent l'endothélium vasculaire :

- en stimulant la production de NO et de EDHF (*Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor*), facteurs de relaxation des cellules musculaires lisses ;
- en diminuant la production d'espèces radicalaires par la mitochondrie et l'activité des NADPH oxydases et en activant les défenses enzymatiques anti-oxydantes ;
- en freinant la réactivité plaquettaire (plus de prostacycline, moins de thromboxane et de PAF) ;
- en diminuant la synthèse des facteurs d'agression vasculaire et de prolifération (endothéline, sécrétine, angiotensine, protéines d'adhésion) ;
- en bloquant les réactions inflammatoires au niveau de l'endothélium vasculaire (cytokines, TNF-α) ;
- en modulant l'expression des gènes qui codent pour les protéines impliquées dans la fonction endothéliale.

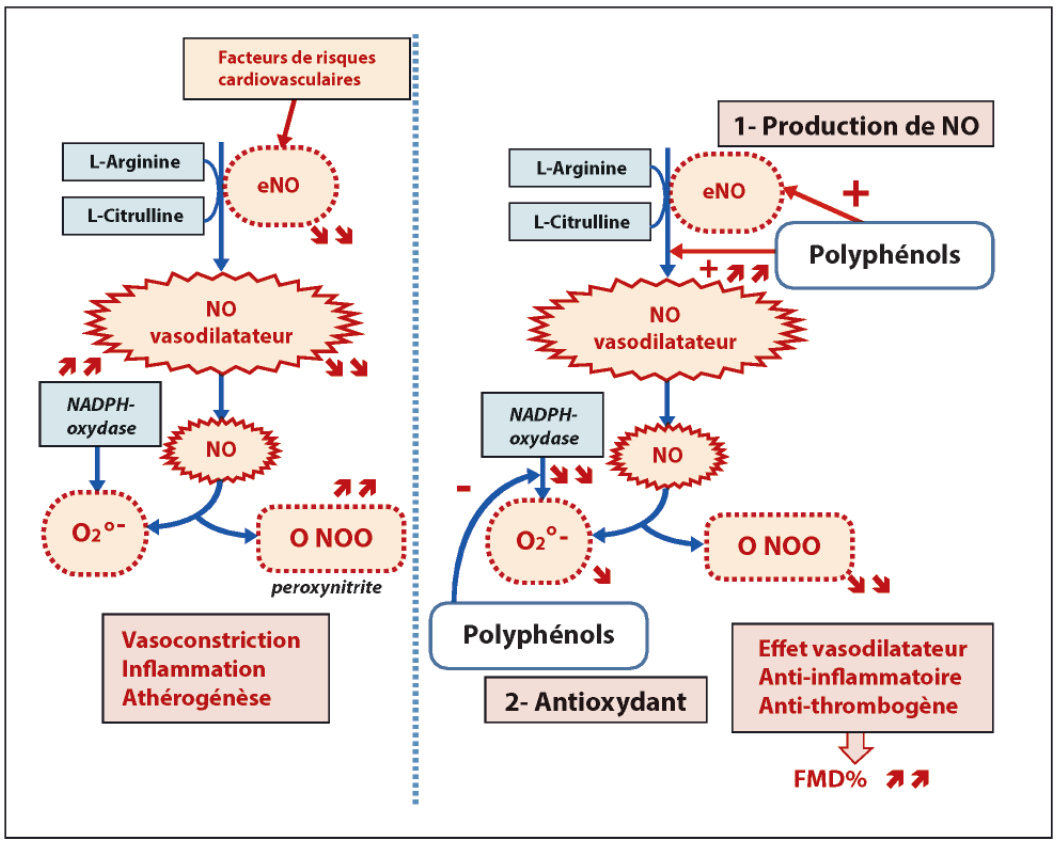


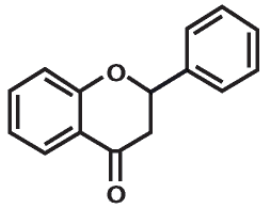
Figure 2 : polyphénols et production de NO (d'après Moore RJ et al.) [74]

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

3. DE L'ÉVIDENCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE AUX BÉNÉFICES CLINIQUES :

3.1. LES FLAVANONES, POLYPHÉNOLS DES CITRUS :

Les flavanones sont des polyphénols presque exclusivement présents dans les citrus. L'hespéridine et son aglycone, l'hespéritine, ainsi que la naringénine, sont les principaux flavanones des citrus.



Flavanones
Naringenin : 5, 7, 4' = OH
Hesperetin : 5, 7, 3' = OH; 4' = OCH_3

Une abondante littérature décrit leurs effets hypotenseurs, hypolipidémiants, potentiateurs de l'insuline, antioxydants, et anti-inflammatoires [20] [21] [22], ainsi que les bénéfices de leur consommation dans la prévention des maladies cardiovasculaires [23] [24] [25] [26].

Démontré cliniquement, les effets des flavanones combattent l'hypertension et ses conséquences :

- la consommation régulière de fruits riches en flavanones est associée à une réduction du risque ischémique d'AVC de plus de 20 % après 14 ans de suivi de 70000 femmes dans la Nurse's Health Study [27] ;

- chez des volontaires sains, l'apport d'hespéridine équivalent à 500 ml de jus d'orange/j pendant 4 semaines versus placebo abaisse significativement la tension artérielle diastolique et la réactivité vasculaire de l'endothélium [28] ;

- chez des patients hypertendus à risque cardiovasculaire, la vasodilatation artérielle est augmentée et l'inflammation diminuée [29] ;

- chez des sujets non-fumeurs en surpoids, 300 à 745 mg/j de polyphénols de jus d'orange diminuent les taux de 8-OHDG urinaire (marqueurs des dommages oxydatifs aux ADN), abaissent les pressions systoliques et diastoliques et augmentent la SOD érythrocytaire [30] ;

- chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde, 600 mg d'hespéridine pendant un mois diminuent les taux circulants de E sélectine, augmentent l'adiponectine et les HDL cholestérol et améliorent les marqueurs de l'inflammation (IL6, CRP ultrasensible) [31] ;

- dans une cohorte de femmes ménopausées (35000 sujets), la mortalité par maladie coronarienne est diminuée de 15 % pour un apport quotidien de flavanones de 500 mg/j [32];

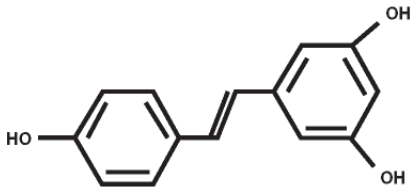
- chez des adultes jeunes en syndrome métabolique, l'administration de 500 mg/j d'hespéridine pendant 3 semaines améliore la fonction endothéliale, en augmentant la production de NO et en diminuant l'inflammation [33].

En résumé, les données épidémiologiques et plusieurs études cliniques d'intervention chez des sujets sains ou à risque (surpoids, hypertension, femmes ménopausées, coronariens) rapportent les bénéfices des apports de flavanones de citrus (Hespéridine, Hespéritine, Naringénine) pour la santé vasculaire, en relation avec un effet vasodilatateur, hypotenseur, antioxydant et anti-inflammatoire.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

3.2. LE RESVÉRATROL :

Le resvératrol est un polyphénol de la classe des stilbènes, très étudié à l'origine pour ses propriétés antioxydantes sous la forme trans-resvératrol. Le trans-resvératrol, dont l'effet pléiotropique sur la longévité et le vieillissement est désormais admis via l'activation des sirtuines, est également impliqué dans la protection vasculaire : effet hypotenseur, réduction du risque thrombogène, baisse de l'incidence de maladie coronarienne et d'AVC [34] [35] [36] [37].



Resvératrol

Le mécanisme de l'effet protecteur vasculaire du resvératrol passe par une induction de la eNO synthase dans la cellule endothéliale, et par l'effet vasodilatateur du NO, ainsi que par l'inhibition de la synthèse plaquettaire de thromboxane [38] [39]. Un effet anti-inflammatoire sur l'inflammasome est également démontré sur modèle animal [40], ainsi que l'impact sur le profil lipidique, les défenses antioxydantes et la résistance des cardiomyocytes [41].

Les bénéfices de la supplémentation par le trans-resvératrol sont cliniquement démontrés par de nombreuses études dont plusieurs récentes :

- l'effet hypotenseur est observé chez des sujets en surpoids supplémentés en resvératrol. Le FMD est significativement augmenté de manière dose-dépendante [42] [43]. Le même résultat est retrouvé chez des patients dyslipidémiques [44] ;

- deux méta-analyses récentes [45] [46] confirment cet effet hypotenseur pour des doses supérieures ou égales à 150 mg/j. Dans la plus récente des deux méta-analyses (21 études), le resvératrol exerce, outre l'effet hypotenseur avec baisse de la pression systolique, un effet hypocholestérolémiant et hypoglycémiant ;

- en prévention primaire de l'athérosclérose [47], comme au cours des accidents ischémiques cérébraux récurrents [48], la supplémentation en resvératrol protège l'endothélium vasculaire, et diminue significativement le risque ischémique ;

- sur modèle animal de ménopause, le resvératrol augmente de façon significative le FMD, suggérant l'intérêt de cette supplémentation dans le traitement des troubles ischémiques de la ménopause [49].

Une nouvelle source de resvératrol, issue de la fermentation, est désormais disponible.

Bien absorbé, sans toxicité, mais peu biodisponible [50], le trans-resvératrol est présent principalement dans les raisins, les baies rouges et dans le vin, à des concentrations nettement inférieures aux doses utilisées dans les essais cliniques. A ce jour, l'extraction du trans-resvératrol en vue de son utilisation dans les compléments alimentaires se faisait traditionnellement à partir de la Renouée du Japon (*Polygonum Cuspidatum*), mais ne permettait pas un bon rendement d'extraction.

Un nouveau procédé, issu des progrès de la biotechnologie, permet désormais d'obtenir un extrait riche en trans-resvératrol à partir de la fermentation de levures. Cet extrait, titré à plus de 98% de trans-resvératrol, est garant d'une meilleure efficacité et d'une traçabilité optimale. Il assure une source de qualité contrôlée, sans contaminant, et hautement titré en trans-resvératrol [51].

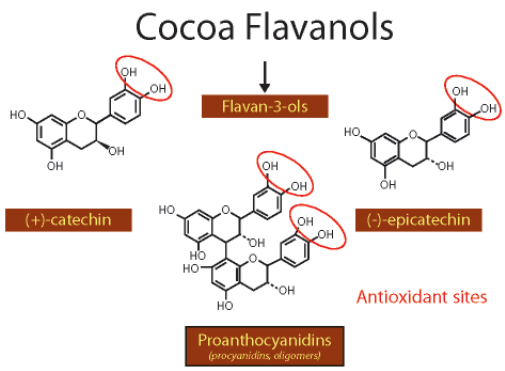
En résumé, le resvératrol, en induisant l'expression de la NO-synthase endothéliale, exerce une action vasodilatatrice, et participe à l'effet protecteur contre l'hypertension, l'athérosclérose et l'ischémie.

Démontré cliniquement, les bénéfices de la supplémentation en resvératrol sont observés chez les sujets à risque vasculaire (surpoids, hypertension, patients dyslipidémiques, …)

L'obtention du trans-resvératrol par fermentation de levures assure une efficacité et une traçabilité optimales de cette nouvelle forme.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

3.3. LES FLAVANOLS DU CACAO :



Ils constituent le groupe de flavonoïdes majeurs dans le cacao (900-1200 mg/100g). Ce sont pour 10 à15% des monomères de flavanols (épicatéchines et catéchines) et pour environ 90% des formes polymères (proanthocyanidines).
La consommation régulière de polyphénols du cacao protège la fonction vasculaire et réduit le risque de maladies cardiovasculaires [52] [53] [54].
L'effet protecteur vasculaire a été pour la première fois décrit chez les Indiens Kunas (Panama), grands consommateurs de cacao, exempts d'hypertension et à mortalité par maladies cardiovasculaire très faible.
On peut citer, parmi les très nombreuses analyses et essais cliniques de supplémentation les plus récents :

- **Les méta-analyses :**

- une méta-analyse (20 essais cliniques) conclut à une réduction des pressions artérielles systoliques (-3.3 mm/Hg) et diastoliques (-2 mm/Hg) [55] ;
- une autre méta-analyse (10 études cliniques) montre que la fonction endothéliale (mesurée par le FMD) est améliorée par la consommation aigue de chocolat noir [56] ;
- une troisième méta-analyse, plus récente et regroupant 297 patients, confirme le pouvoir hypotenseur des flavanols de cacao chez des sujets normo-tendus comme chez des patients hypertendus [57].

- **Les études d'intervention** chez volontaires sains ou sujets à risque :

- chez des volontaires sains, sans signe de maladies cardiovasculaires, les flavanols de cacao ont un effet vasodilatateur, hypotenseur, diminuent l'épaisseur de l'artère [58] et réduisent le risque cardiovasculaire estimé par le score de Framingham [59] ;
- chez des patients diabétiques de type 2, la pression systolique comme la pression diastolique baissent [60] ;
- chez des sujets hypertendus, la fonction endothéliale, évaluée par tonométrie est restaurée (index d'hyperémie : 1.94 ± 0.18 vs 2.22 ± 0.08, *p=0.01*) [61] ;
- chez des fumeurs, la dysfonction endothéliale, mesurée par une baisse du FMD, est `corrigée [62] en relation avec une baisse de l'activation de la NOX2 [63]. La correction s'observe pour une consommation de 176 à 185 mg/j de flavanols du cacao [64] ;
- chez des patients atteints d'artérite, le périmètre de marche est significativement augmenté [65] ;
- chez des sujets souffrant de troubles du sommeil, l'augmentation de la pression systolique et diastolique due au manque de sommeil disparait avec la consommation de flavonoïdes de cacao [66].

Les mécanismes d'action des flavanols du cacao sont complexes. Les plus souvent décrits sont ceux qui modifient le métabolisme de l'acide arachidonique et la production par l'endothélium de facteurs inflammatoires : inhibition de la LOX5 et diminution des taux de leucotriènes pro-inflammatoires [67] qui augmentent la production de NO dans la cellule endothéliale et la vasodilatation [68] [69].

En résumé, la dysfonction endothéliale et ses conséquences (vasoconstriction, hypertension, épaississement de la paroi artérielle et inflammation) sont corrigées par les flavanols du cacao.
Les bénéfices des apports ont été décrits chez des sujets sains à risque (fumeurs, surpoids) comme chez des patients hypertendus, diabétiques, coronariens, atteints d'artérite.
Le mécanisme d'action des flavanols du cacao passe principalement par un effet vasodilatateur de la production de NO et par l'action anti-inflammatoire sur le métabolisme oxydatif des eicosanoïdes.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

3.4. LES FLAVANOLS DU THÉ :

Les composés bio-actifs du thé sont des acteurs reconnus de notre santé [71] [72] [73] [74]. Dans le thé vert, on trouve principalement des catéchines et épicatéchines de la famille des flavanols. La molécule la plus intéressante pour ses propriétés protectrices de l'endothélium vasculaire est l'épigallocatéchinegallate (EGCG) [70].
Plusieurs mécanismes de protection de la fonction vasculaire par l'EGCG peuvent être impliqués [75] :

- l'activité vasodilatatrice due à la modulation par l'EGCG de la génération de NO par l'endothélium vasculaire [76] ;

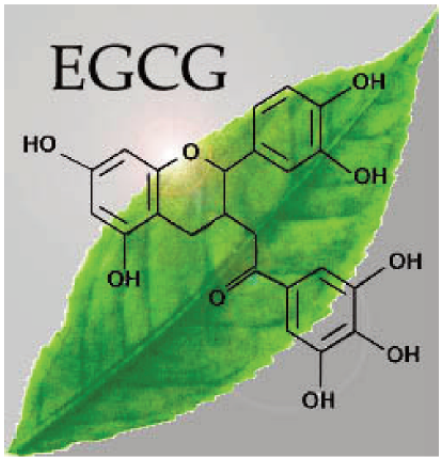
- les effets anti-inflammatoires et antithrombogènes vasculaires exercés au niveau des plaquettes et de la cellule musculaire lisse, avec suppression de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, l'inhibition de l'adhésion des plaquettes et de la thrombogénèse et de la production de cytokines via celle du NF-κB, du TNF-α et du PAI-1 [77] [78] [79] ;

- l'effet hypolipidémiant, constaté chez des adultes buveurs de thé vert, dont l'excrétion fécale du cholestérol et des lipides est augmentée ;

- l'action insuline-like de l'EGCG, qui stimule la production de NO réduite par l'insulinorésistance dans l'obésité, le syndrome métabolique, le DT2 [80] ;

- l'activité antioxydante, avec, en particulier, la réduction de l'oxydabilité des LDL, facteur majeur de l'agression vasculaire [81].

L'évidence épidémiologique :
Historiquement, dès 2002, l'étude de Rotterdam, large étude épidémiologique, a décrit le rôle protecteur des flavonoïdes, dont ceux du thé, dans les maladies cardiovasculaires [82].
La protection vasculaire par une consommation régulière de thé, est désormais complètement admise [83] [84] [85] [86]. De ce fait, et en lien avec la protection vasculaire, l'apport en flavonoïdes du thé réduit le risque d'AVC (conclusions tirées de 5 méta-analyses) [87].



Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

Les études cliniques :

• chez des volontaires sains, le FMD est augmenté de façon dose-dépendante après l'ingestion de flavonoïdes de thé ;

• selon la méta-analyse de Ras et al. (2011), 250 mg de flavonoïdes de thé ont un effet vasodilatateur significatif [88] ;

• chez le sujet sain, les flavonoïdes du thé (100 à 800 mg/j) augmentent le FMD, abaissent la pression artérielle systolique et diastolique et réduisent l'épaisseur de la paroi artérielle de façon dose-dépendante [89] ;

• 500 mg de catéchines améliorent la microcirculation, mesurée par tonométrie (90).

• chez des femmes obèses et pré-hypertendues, la supplémentation (260 mg d'extraits de thé vert) entraine une baisse importante de la pression artérielle [91] ;

• chez le fumeur, la supplémentation par des extraits de thé vert augmente la production de NO vasodilatateur et diminue le stress oxydant [92] ;

• chez des patients coronariens recevant 300 mg d'EGCG, le FMD est significativement augmenté et corrélé à l'augmentation des concentrations plasmatiques d'EGCG [93] ;

• chez l'adulte sain, après 6 mois d'apports de 430 mg de polyphénols de thé, la tension artérielle (systolique et diastolique) est diminuée significativement [94] ;

• chez des patients hypertendus et obèses, la supplémentation exerce un effet bénéfique sur l'hypertension, l'insulino-résistance, l'inflammation et le stress oxydant [95]. Les extraits de thé vert (379 mg/j), après 3 mois, font baisser la pression artérielle, le TNF-α et la CRP, la résistance à l'insuline et améliorent le statut antioxydant.

En résumé :

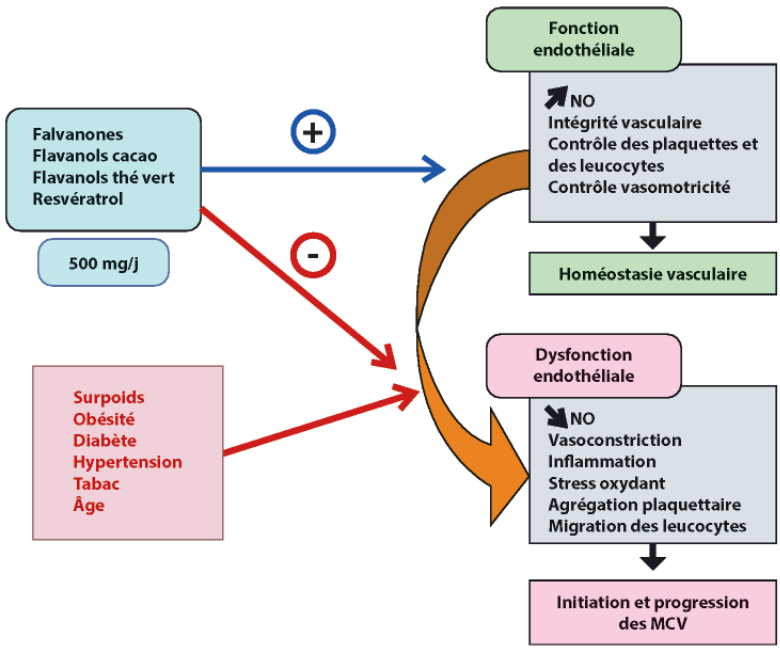


Figure 3 : polyphénols et protection vasculaire

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

4. INDICATIONS ET CONCLUSIONS :

Le dysfonctionnement endothélial, qui est étroitement associé aux facteurs de risque et au pronostic de santé vasculaire, est précoce, mais réversible par une prise en charge nutritionnelle.

Le rôle protecteur, solidement démontré sur la fonction vasculaire, des flavonoïdes de citrus, de cacao, de thé et du resvératrol, s'exerce pour un apport optimal de 500 mg/j [2].

Compte tenu des essais cliniques publiés, les indications d'une supplémentation associant ces quatre sources de polyphénols sont nombreuses : sujets pré-hypertendus, sujets obèses ou en surpoids, fumeurs, patients hypertendus, diabétiques de type 2, coronariens et patients atteints d'artérite devraient être bénéficiaires d'une telle supplémentation.

Remarque importante :

Les polyphénols, au cours de leur métabolisation, sont des accepteurs de groupe CH3 et sont transformés en O-CH3 Phénols. Il est donc essentiel, lors de la supplémentation polyphénolique, d'assurer les réactions de méthylations par, si besoin, une complémentation en donneurs de groupes méthyle (bétaïne, choline, vitamines B).

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

1: H Siest. Polyphenols and Health: update and perspectives. Archiv Chem Biophys.2010 ;501 ;2-5.

2: C Morand. Intérêt des aliments riches en flavonoïdes pour le maintien de la santé métabolique. Med Mal Metab. 2014; 8-5 :477-482.

3: VB Schini-Kerth et al. Vascular protection by natural product-derived polyphenols : in vitro and in vivo evidence. Planta Med. 2011. 77(11):1161-7

4: K Yagamata et al; Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. Nutrition 2015; 31(1):28-37.

5: JC Stoclet et al. Vascular protection by dietary polyphenols. Eur J Pharmacol 2004; 500(1-3):299-313.

6: V Habauzit et al. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health : an update for clinicians. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3(2):87-106.

7: S Fernandez-Arroyo et al. Managing hypertension by polyphenols. Planta Med 2015. 81(8):624-69.

8: JL De Brito Alves et al. New insights on the use of dietary Polyphenols for the management of arterial hypertension. Front Physiol. 2016.7:448;ecollection 2016.

9: S Davinelli et al. Polyphenols: a promising Nutritional approach to prevent or reduce the progression of prehypertension ; High Blood Press Cardiovasc Prev 2016; 23(3):197-202.

10: HM Hugel et al. Polyphenol protection and treatment of hypertension. Phytomedicine 2016; 23(2) :220-231.

11: D Grassi et al. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. Curr Pharm Des 2009; 15(10):1072-84.

12: D Ghosh et al. Vascular action of polyphenols. Mol Nutr Food Res 2009; 53(3):322-31.

13: Y Liu et al. Effect of resveratrol on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2015; 34(1):27-34.

14: www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle.

15: C Puissant et al. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites. J Maladies Cardiovasculaires. 2014; 39,1,47-56

16: M Forte et al. Targeting nitric oxide with natural derived compounds as a therapeutic strategy in vascular diseases. Oxid Med Cell Longev; 2016:7364138. Doi 10.1155/2016/7364138

17: VB Schini-Kerth et al. Polyphenol-induced endothelium dependant relaxation role of NO and EDHF; Adv Pharmacol 2010; 60:133-75

18: R Rodrigo,D Gil. Antihypertensive role of polyphenols ; Adv Clin Chem 2012; 58:225-54

19: R Andriantsitohaina et al. Molecular mechanisms of the cardioprotective effects of polyphenols. Br J Nutr 2012; 108(9):1532-49.

Les flavanones

20: C Li et H Schluesener. Health promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. Crit Rev Food Sci Nutr 2015 Feb12.

21: A Chanet et al. Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection ? J Agric Food Chem 2012; 60(36):8809-22.

22: JA Vinson et al ; Polyphenol antioxidants in citrus juices: in vitro and in vivo studies relevant to heart disease. Adv Exp Med Biol 2002; 505 :113-22.

23: G Grosso et al. Red Orange: experimental models and epidemiological evidence of its benefits on human health. Oxid Med Cell Longev 2013; 2013:157240.

24: A Roohbakhsh et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperitin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. Life Sci 2015; 124:64-74.

25: IE Orhan et al. Naringenin and atherosclerosis: a review of literature. Curr Pharm Biotechnol 2015; 16(3):245-51.

26: X Lv et al. Citrus fruits as treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. Chem Cent J2015 dec 24; 9:68 full text.

27: A Cassidy et al. Dietary flavonoids and risk of stroke in women. Stroke 2012; 43(4):946-51.

28: C Morand et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. Am J Clin Nutr 2011; 93(1):73-80.

29: S Buscemi et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. Am J Clin Nutr 2012; 95:1089-95.

30: OD Rangel-Huerta et al. Normal or high polyphenol concentration in orange juice affects antioxidant activity, blood pressure and body weight in obese or overweight adults. J Nutr 2015; 145(8):1808-16.

31: F Haidari F et al. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction. J Am Coll Nutr 2015; 34(3):205-211.

32: PJ Mink et al. Flavanone intakes and cardiovascular diseases mortality: a prospective study in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2007; 85:895-909.

33: S Rizza et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E782-92.

Le resvératrol

34: BB Kakoti et al. Resveratrol and omega 3 fatty acids: its implication in cardiovascular diseases. Front Cardiovasc Med 2015; 2:38.

35: G Riccioni et al. Resveratrol and anti-atherogenic effects. Int Food Sci Nutr 2015; 66(6):603-10.

36: B Pagliaro et al. Phytochemical compounds and protection from cardiovascular diseases: a state of art. Biomed Res Int 2015; 918069.blood pressure.

37: M Diaz et al. The effects of resveratrol on aging vessels. Exp Gerontol 2016; 85:41-47.
38: T Wallerath et al. Resveratrol enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2002; 106:1652-1658.
39: N Xia et al. Resveratrol and endothelial nitric oxide. Molecules 2014; 19(10):16102-21.
40: ZY Deng et al. Resveratrol alleviates vascular inflammation injury, inhibiting inflammasome activation in rats with hypercholesterolemia and Vit D2 treatment. Inflamm Res 2015; 64(5):321-32.
41: C Meng et al. Cardioprotective effect of resveratrol on atherogenic diet-fed rats. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7(11):7899-906.
42: RH Wong et al. Acute resveratrol supplementation improves FMD in overweight obese individuals with midly elevated blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011; 21(11):851.
43: RH Wong et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial FMD in healthy obese adults. J Hypertension 2013; 31(9):1819-27.
44: A Carrizzo et al. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. Hypertension 2013; 62(2):359-366.
45: H Huang et al. The effects of resveratrol intervention on risk markers of cardiovascular health in overweight and obese subjects: a pooled analysis of controlled randomized trials; Obes Rev 2016; doi:10.1111/obr.12458.
46: Y Liu et al. Effect of resveratrol on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2015; 34(1):27-34.
47: B Agarwal et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. Int J Cardiol 2013; 166(1):246-8.
48: D Clark et al. Protection against recurrent stroke with resveratrol: endothelial protection. PLoS One 2012; 7(10):e47792.
49: M Petit et al. Resveratrol improves FMD in ovariectomized rats. PLoSOne 2016; 11(1):e0146148.
50: C Cottart et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol Nutr Food Res 2010; 54:7-16.
51: Site à consulter: res.evolva.com

Les polyphénols du cacao

52: C Fanalli et al. Cocoa polyphenols: chemistry, bioavailability and effects on cardiovascular performance. Curr Med Chem 2016, Sep18.
53: C Heiss et al. Flavanols and cardiovascular disease prevention. Eur Heart J 2010; 31:2583-2592.
54: R Corti et al. Cocoa and cardiovascular health. Circulation 2009; 119(10):1433-1441.
55: MG Shrime et al. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. J Nutr 2011; 141:1982-8.
56: K Ried et al. Effect of cocoa on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD008893.
57: L Hooper et al. Effects of chocolate, cocoa and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Am J ClinNutr2012; 95(3):740-51.
58: C Heiss et al. Impact of cocoa flavanol intake on age dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double masked trial. Age 2015; 37(3):9794.
59: R Sansone et al. Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham risk score in healthy men and women: a randomized, controlled double-masked trial: the Flaviola Health Study. Br J Nutr 2015; 114(8):1246-55.
60: A Rostami et al. High cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. ARYA Atherosclerosis. 2015; 11(1):21-9.
61: L Nogueira et al. Consumption of high-polyphenol dark chocolate improves endothelial function in individuals with stage 1 hypertension and excess body weight. Int J Hypertens 2012; 147321.
62: C Heiss et al. Sustained increase in flow mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over a week. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 49(2):74-80.
63: L Loffredo et al. NOX2-mediated arterial dysfunction in smokers: acute effect of dark chocolate. Heart 2011; 97(21):1776-81.
64: C Heiss et al. Acute consumption of flavanol-rich cacao and the reversal of endothelium dysfunction in smokers. J Am Coll Cardiol 2005; 46(7):1276-83.
65: L Loffredo et al. Dark chocolate acutely improves walking autonomy in patients with peripheral artery diseases. J Am Heart Assoc 2014; 3(4).
66: D Grassi et al. Flavanol-rich chocolate improves arterial function and working memory performance counteracting the effects of sleep deprivation in healthy individuals. J Hypertens 2016; 34(7):1298-308.
67: H Siest et al. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. Am J Clin Nutr 2055; 81(1 supplement):304S-312S.
68: VB Schini-Kerth et al. Polyphenol-induced endothelium-dependent relaxations. Role of NO and EDHF. Advances Pharmacol 2010; 60:136-175.
69: C Heiss et al. Endothelial function, nitric oxide and cocoa flavanols. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47 Suppl2:S128-135.

Les polyphénols du thé

70: DG Nagle et al. Epigallocatechin-3-gallate(EGCG) : Chemical and biomedical perspectives. Phytochemistry 2006; 67(17):1849-55.
71: ZM Chen and Z Lin. Tea and human health: biochemical functions of tea active components and current issues. J Zhejiang Univ Sci B 2015; 16(2):87-102.
72: SM Chacko et al. Beneficial effects of green tea: a literature review. Chin Med 2010; 5:13.
73: MA Islam. Cardiovascular effects of green tea catechins: progress and promise. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2012; 7(2):88-99.
74: Moore RJ et al. Green tea (Camelia sinensis) catechins and vascular function; Br J Nutr 2009; 102(12):1790-802.
75: PV Babu et D Liu. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. Curr Med Chem 2008; 15(18):1840-50.
76: JM Hodgson. Effects of tea flavonoids on endothelial function and blood pressure: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33(9):838-41.
77: Y Cao et al. EGCG inhibits TNFalpha induced PAI-1 production in vascular endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2013; 62(5):452-6.

78: J Suzuki et al. Tea polyphenols regulate key mediators on inflammatory cardiovascular diseases. Mediators Inflamm 2009:494928.
79: JA Vita. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. Am J Clin Nutr 2005; 81(1Suppl):292S-297S.
80: MA Keske et al. Vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechingallate. Curr Med Chem 2015; 22(1):59-69.
81: FJ Tirahones et al. Green tea reduces LDL oxidizability and improves vascular function. J Am Coll Nutr 2008; 27(2):209-13.
82: JM Geleijnse et al. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. Am J Clin Nutr 2002; 75(5):880-886.
83: D Grassi et al. Tea, flavonoids and nitric oxide-mediated vascular reactivity. J Nutr 2008; 138(8):1554S-1560S.
84: LM Yung et al. Tea polyphenols benefit vascular function. Inflammopharmacoly 2008; (16):230-234.
85: Moore RJ. Green tea catechins and vascular functions. Br J Nutr. 2009. 102(12):1790-802
86: D Grassi et al. Tea, flavanoids and cardiovascular health: endothelial protection. Am J Clin Nutr 2013; 98(6suppl):1660S-1666S.
87: L Arab et al. Tea consumption and vascular diseases risk. Am J Clin Nutr 2013; 98(6suppl):1651S-1659S.
88: R T Ras et al. Tea consumption enhances endothelial dependent vasodilation: a meta-analysis. PLoS One 2011; 6(3)E16974.
89: D Grassi et al. Tea consumption dose dependently improves flow-mediated dilation in healthy males. J Hypertens 2009; 27(4):774-81.
90: D Fuchs et al. Effects of tea theaflavins and catechins on microvascular function. Nutrients 2014; (12):5772-85.
91: LP Nogueira et al. Short term effects of green tea on blood pressure, endothelial function and metabolic profile in obese prehypertensive women: a crossover randomized clinical trial. J Am Coll Nutr 2016. Oct 31.
92: J Oyama et al. Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers. Circ J 2010; 74(3):578-88.
93: ME Widlansky et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. J Am Coll Nutr 2007; 26(2):95-102.
94: JM Hodgson et al. Effects of black tea on blood pressure: a randomized controlled trial. JAMA 2012. 172:2.
95: P Bogdanski et al. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. Nutr Res 2012; 32:421-427.

physiomance

polymix 500

Association synergique de 4 sources de polyphénols naturels : 250 mg de flavonoïdes de citrus, 120 mg de flavonoïdes de cacao, 110 mg de polyphénols de thé vert, 25 mg de trans-resvératrol et d'un complexe micronutritionnel

Analyse nutritionnelle moyenne pour 1 comprimé :

Extrait de citrus	416,7 mg
Dont flavonoïdes	250,0 mg
Extrait de cacao	300,0 mg
Dont flavonoïdes	120,0 mg
Extrait de thé vert	200,0 mg
Dont polyphénols	110,0 mg
Trans-resvératrol	25,0 mg
Zinc	1,5 mg
Vitamine B1	0,2 mg
Vitamine B2	0,2 mg
Vitamine B3	2,4 mg
Vitamine B5	0,9 mg
Vitamine B6	0,2 mg
Vitamine B8	7,5 µg
Vitamine B9	30,0 µg
Vitamine B12	0,37 µg
Vitamine C	12,0 mg
Vitamine D3 naturelle	0,8 µg
Vitamine E naturelle	1,8 mg

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

Conseil d'utilisation :

1 comprimé par jour pendant 1 mois minimum. ARSB*

*ARSB : A Renouveler Si Besoin

Engagement qualité :

« Suvimine 12 » est un premix déposé par le laboratoire THERASCIENCE associant des vitamines du groupe B (Bl, B2,B3, B5, B6, B8, B9, B12) C, D3, E naturelles et du zinc.
Les vitamines B2, B9 et B12 sont sous formes coenzymées et le zinc est sous forme bisglycinate pour une biodisponibilité optimale.

« High Quality Process® » est un procédé déposé par le laboratoire THERASCIENCE qui garantit l'origine et la sélection des plantes, leur qualité ainsi que leur efficacité.
Trans-resvératrol issu d'une fermentation naturelle, titrée à 98%, sans allergène et sans pesticide.

Conditionnement-références :

PHY289 – 30 comprimés
ACL 3401560177671 – CNK 3431-509
PHY290 – 90 comprimés
ACL 3401560177664 – CNK 3431-491

I·E·P·P
Institut Européen
de Physionutrition et de Phytothérapie

12/14, Rond-Point des Champs-Elysées - 75008 PARIS - Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00
E. Mail : info@iepp-eu.com - Site Internet : www.iepp-eu.com

VDOC816