

POURQUOI CETTE BROCHURE ?

Unilever a réuni un groupe d'experts scientifiques spécialistes des flavonoïdes et du risque vasculaire. Les points forts et les conclusions de ce symposium sont rapportés dans cette brochure.

PAROLE D'EXPERTS :

- Le thé est une source importante de flavonoïdes
- Les flavonoïdes du thé ont un effet vasodilatateur protecteur sur la fonction endothéliale vasculaire
- Cet effet, mesuré cliniquement (FMD) est dose dépendant
- 300 à 400 mg de flavonoïdes semblent la dose optimale
- Le mode d'action des flavonoïdes sur la fonction endothéliale devra être l'axe de recherche clinique prioritaire

En novembre 2010, nous avons lancé le **Plan Unilever pour un Mode de Vie Durable** afin de viser la croissance tout en réduisant notre impact environnemental et en renforçant notre engagement au cœur de la société.

A ce titre, la **nutrition** est un domaine d'intérêt majeur et nous nous engageons à étudier les effets de l'alimentation sur la santé et le bien-être, à améliorer le **profil nutritionnel** de nos produits, à fournir des informations en matière de **nutrition**, à commercialiser nos produits de façon responsable et à encourager les consommateurs à adopter une alimentation et un **mode de vie plus sains**.

Le **réseau des nutritionnistes d'Unilever** est en relation étroite avec le centre de R&D Unilever de Vlaardingen, aux Pays-Bas, où la majorité de nos études nutritionnelles sont également réalisées. L'**équipe nutrition France** est composée de 3 nutritionnistes. Leur rôle est triple : être les porte-parole nutrition d'Unilever en interne comme en externe, nourrir et valider la communication nutritionnelle des marques et garder un contact fort avec le monde de la science, de la santé publique et des comportements alimentaires pour rester à la pointe des connaissances et des tendances de consommation.

Nous travaillons sans cesse pour améliorer le goût et la qualité nutritionnelle de tous nos produits. D'ici 2020, nous aurons doublé la part de nos produits répondant aux critères nutritionnels les plus stricts, sur la base des recommandations alimentaires mondialement reconnues.

Le **Centre d'information scientifique Thé et Santé** a été créé en 1997 dans le but d'approfondir les connaissances sur les bienfaits santé du thé et des molécules qui le composent et de partager ce savoir avec les professionnels de la santé et le grand public. Le Centre d'information scientifique Thé et Santé rassemble des biologistes, endocrinologues, spécialistes des maladies cardiovasculaires et experts.

VISITEZ NOTRE SITE DEDIE
AUX SCIENTIFIQUES
ET PROFESSIONNELS DE SANTÉ
www.unilever-pro-nutrition-sante.fr



Conception / Création : Odile Capronnier / Beaufils

CCrédits photos : Unilever

Unilever France - RCS Nanterre B 552 119 216 - Janvier 2013



LES FLAVONOÏDES DU THÉ : QUELS EFFETS SUR LA SANTÉ DU CŒUR ET DES VAISSEaux ?

Sommaire

Les Polyphénols _____	4
Où trouve-t-on des polyphénols ?	4
Parmi les polyphénols, les Flavonoïdes	5
Où trouve-t-on des flavonoïdes ?	5
Thé et Risque Cardiovasculaire _____	4
Les hypothèses de mécanismes	6
Les études	7
Positions d'Unilever _____	4
Les antioxydants, une fonction biochimique plus qu'une famille de molécules	9
Les flavonoïdes, bien plus que des antioxydants	9
Références _____	11

LA RECHERCHE EST UN LEVIER CLE DES INNOVATIONS ET OPTIMISATIONS AU SEIN DU GROUPE UNILEVER

La science évolue. Unilever a toujours eu à cœur de communiquer de façon responsable. Pour cela, les experts du groupe sont en permanence à l'écoute des nouvelles données de la recherche.

C'est dans ce contexte qu'Unilever a lancé en 2010 ses **"Scientific Meetings"**.

Objectif : réunir tous les ans des experts et leaders d'opinion autour d'un thème en lien avec la recherche menée dans les centres de R&D Unilever. Ces rendez-vous privilégiés permettent d'établir une **passerelle** entre le monde de la recherche académique et celui de l'industrie agro-alimentaire.

Les antioxydants, parmi lesquels on comptait les polyphénols, ont suscité depuis plus de deux décennies l'intérêt de nombreux scientifiques et ont soulevé beaucoup d'espoirs. Cependant, les connaissances ont évolué, apportant critiques et interrogations quant à leurs mécanismes d'action et leurs capacités à prévenir ou traiter certaines pathologies. Les biomarqueurs du stress oxydant couramment utilisés sont également remis en question, car il semble qu'ils ne permettent pas de poser un diagnostic clair et précis des conditions pathologiques.

La première édition des **Scientific Meetings Unilever** a permis de faire le point sur l'évolution des connaissances actuelles relatives aux polyphénols (et plus particulièrement aux **flavonoïdes** du thé), à leurs effets sur la santé, ainsi que sur le développement de nouveaux axes de recherche. Au cours de cette journée, des scientifiques, spécialistes de biochimie, biologie cellulaire, physiopathologie ou génétique, ainsi que des responsables de la recherche Unilever, ont pris la parole devant une assemblée de chercheurs. La journée a largement laissé la place aux discussions ouvertes et animées, afin d'alimenter un débat riche et constructif.

Aujourd'hui, il apparait que les bienfaits attribués aux flavonoïdes, très présents dans le thé, seraient imputables à d'autres fonctions que leur seule capacité antioxydante, en particulier leur capacité à protéger l'endothélium vasculaire, paroi interne de nos vaisseaux.



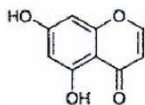
Les Polyphénols

Les polyphénols sont une grande famille regroupant plus de 8000 molécules. Ils sont caractérisés par la présence d'une ou plusieurs fonctions phénoliques (cycle aromatique hydroxylé).

OU TROUVE-T-ON DES POLYPHENOLS ?

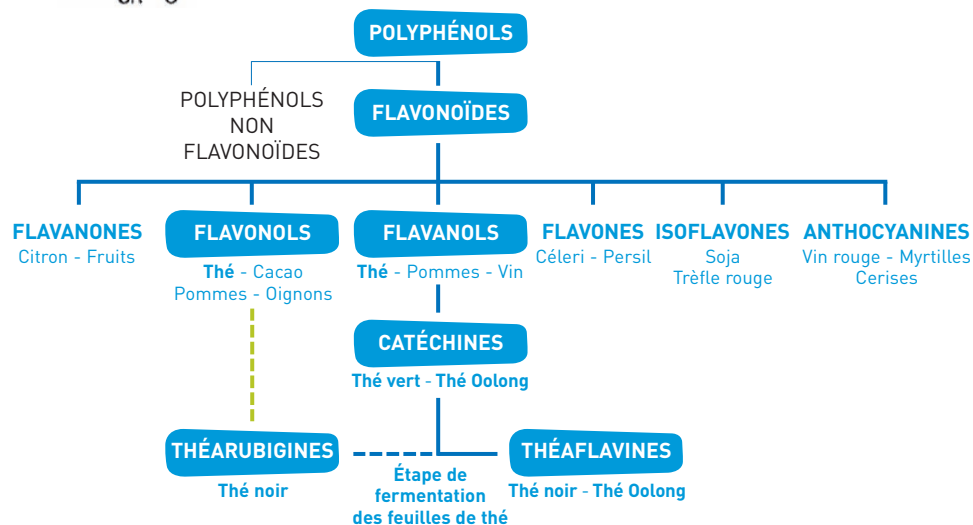
Dans le cadre d'une alimentation normale, les Français consomment en moyenne 1,2 g/jour de polyphénols¹. Les sources principales sont les fruits et les boissons (café, thé, vin, cacao)².

Le motif chimique commun aux flavonoïdes est :



PARMI LES POLYPHENOLS, LES FLAVONOÏDES

Les flavonoïdes sont une importante famille de polyphénols, qui comporte plus de 4000 molécules.



La famille des flavonoïdes
(source : site unilever-pro-nutrition-sante.fr)



OU TROUVE-T-ON DES FLAVONOÏDES ?

Une alimentation contenant des fruits et légumes est riche en flavonoïdes. Le thé, infusion des feuilles de Camellia Sinensis, est également une source importante de flavonoïdes. C'en est même la source la plus importante dans la majorité des pays occidentaux, ainsi qu'en Asie et au Moyen Orient³.



ALIMENT	PORTION USUELLE	FLAVONOÏDES (en mg)
Thé vert	200 ml	153
Thé noir	200 ml	165
Raisin noir	100 g	89
Fraises	100 g	85
Pomme	220 g	82
Jus d'orange	150 ml	67
Chocolat noir	10 g	24
Café	90 ml	0

Les flavonoïdes dans notre alimentation
(source : base de données Phenol-Explorer⁴)

Thé et Risque Cardiovasculaire

Depuis plusieurs années, les chercheurs s'intéressent aux bienfaits du thé pour le système cardiovasculaire.

LES HYPOTHESES DE MECANISMES

Le stress oxydant a été longtemps considéré comme un facteur majeur de risque cardiovasculaire mais de nombreuses études récentes ont mis en avant le rôle central du dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire dans l'apparition des maladies ischémiques et cardiovasculaires.

Les flavonoïdes du thé modifient-ils le stress oxydant ?

Le stress oxydant est un point clé de la physiopathologie des maladies cardiovasculaires chez l'Homme. Deux hypothèses sont envisagées :

- la production d'espèces réactives de l'oxygène par l'endothélium vasculaire⁵ entraîne
 - L'oxydation des LDL (lipoprotéines de basse densité) et leur migration dans l'intima des vaisseaux
 - La phagocytose des LDL par les macrophages
 - La formation des cellules spumeuses qui font le lit de la plaque d'athérome
- le stress oxydant est la conséquence d'un état vasculaire inflammatoire (Hypothèse "réponse à la rétention"⁶), dû à la rétention des LDL dans l'intima, en relation avec l'hypercholestérolémie, le diabète ou l'hypertension.

La consommation de polyphénols diminue à court terme les niveaux de biomarqueurs du stress oxydant^{7,8}. Cependant, le lien causal entre ces marqueurs et le risque cardiovasculaire n'est pas clairement démontré. Par ailleurs, la faible biodisponibilité des polyphénols *in vivo* ne permet pas de démontrer qu'ils soient directement responsables d'une activité antioxydante⁹. Concernant les flavonoïdes du thé, les données chez l'homme démontrant un effet sur les biomarqueurs du stress oxydant sont rares et insuffisantes.

Cette absence de résultat est en partie liée à un manque de marqueurs spécifiques de mesure du stress oxydant et/ou à un mécanisme d'action impliquant d'autres voies.

→ Les allégations du type "les polyphénols antioxydants améliorent la santé cardiovasculaire" ne sont donc pas justifiées en l'état actuel des connaissances.

Les flavonoïdes du thé modifient-ils la fonction endothéliale ?

- L'endothélium vasculaire joue un rôle central dans la santé cardiovasculaire.
- La fonction endothéliale est un indicateur de risque cardiovasculaire.

Les flavonoïdes du thé affectent des voies de signalisation impliquées dans la fonction endothéliale.

Les effets bénéfiques de la consommation de thé sur la fonction endothéliale ont été rapportés dans de nombreuses études. La fonction de l'endothélium est évaluée par la mesure de la dilatation endothéliale dépendante du flux vasculaire, ou FMD (flow mediated dilation), au niveau de l'artère brachiale¹⁰. Une augmentation de FMD est le signe d'une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires, sous l'action du monoxyde d'azote (NO) libéré par les cellules endothéliales. Des études de cohortes ont montré qu'un faible niveau de FMD était associé à une augmentation de la mortalité :

- chez les patients avec maladie vasculaire^{11,12}
- chez les sujets sains^{13,14}.

De plus, une méta-analyse récemment publiée a montré qu'une détérioration de la FMD est significativement associée à la survenue d'événements cardiovasculaires¹⁵.

La consommation de thé (2 à 3 tasses par jour en moyenne) augmente significativement la FMD (+2,6%, p<0,001) (méta-analyse d'études intervention). Cet effet est indépendant de l'état de santé des patients, de leur FMD avant intervention et de leur âge¹⁶.

L'effet bénéfique de la consommation de thé serait dû à une augmentation de la production de NO comme le suggèrent les études *in vitro* ou *ex vivo* montrant que le thé stimule l'activité de la NO synthase endothéliale et la production de monoxyde d'azote (NO)¹⁷.

Au côté des catéchines, d'autres constituants du thé responsables de la production de NO par les cellules endothéliales n'ont pas été complètement identifiés chez l'homme et la voie d'activation de la NO synthase endothéliale n'est pas encore complètement connue, bien que de multiples hypothèses aient été formulées.

→ La consommation de thé, en augmentant la vasodilatation artérielle de façon dose-dépendante, est un facteur de protection de l'endothélium vasculaire et donc de santé vasculaire.



LES ETUDES

Plusieurs études, regroupées en méta-analyses, ont évalué le lien entre consommation de thé (au moins 3 tasses par jour) et risque cardiovasculaire. Elles ont montré :

- une réduction du risque d'infarctus du myocarde [-11%]¹⁸
- une réduction du risque d'AVC [-21%]¹⁹.

Une méta-analyse récente rapporte également que la consommation de thé vert pourrait limiter le risque de maladie coronarienne²⁰.

L'effet bénéfique observé serait dû essentiellement aux flavonols.

La consommation de flavonols, présents dans le thé vert à doses importantes sous forme de catéchines, est associée à :

- un risque réduit de cardiopathie ischémique²¹
- un risque réduit d'AVC²².



Pourquoi les études cliniques donnent-elles parfois des résultats divergents ?

Les résultats des études cliniques d'intervention visant à étudier l'effet des polyphénols ne confirment pas toujours les observations des études épidémiologiques.

Les protocoles des études sont difficilement comparables.

Les facteurs de variation identifiés sont²³ :

- les diverses sources et formes de molécules utilisées
- les différentes doses testées
- la durée de traitement
- la biodisponibilité des composés à l'étude, qui varie avec la matrice alimentaire
- le nombre de participants
- les paramètres mesurés
- les critères d'inclusion et d'exclusion
- la variabilité interindividuelle des sujets inclus, qui dépend du statut nutritionnel, des variants génétiques, du sexe, de l'âge, des pathologies associées, etc.^{24;25;26}.

Comment améliorer les études cliniques sur les flavonoïdes ?

La connaissance de ces facteurs de variation permet d'envisager diverses voies d'optimisation pour les futures études :

- utiliser des **formes naturelles** de flavonoïdes
- les tester à des **doses nutritionnelles**
- contrôler autant que possible les facteurs nutritionnels affectant leur **biodisponibilité**
- utiliser une **combinaison de flavonoïdes**, proche de celle trouvée dans les aliments
- recruter des **sujets petits consommateurs** de flavonoïdes
- choisir des sujets dans une "**fenêtre optimale**", à une étape supposée favorable à l'action des flavonoïdes (sujets petits consommateurs et à un stade précoce de la pathologie).



Positions d'Unilever

LES ANTIOXYDANTS, UNE FONCTION BIOCHIMIQUE PLUS QU'UNE FAMILLE DE MOLECULES

Le terme antioxydant a été employé pour désigner des molécules extrêmement nombreuses et diverses, qui présentent de multiples fonctions et interviennent à des niveaux très variés dans la cellule ou l'organisme.

- L'appellation "antioxydant" est trop générale et mal utilisée
- Il convient de dissocier cet ensemble de composés et de les étudier séparément, pour identifier leurs rôles spécifiques.

LES FLAVONOÏDES, BIEN PLUS QUE DES ANTIOXYDANTS

Il apparaît aujourd'hui que si les flavonoïdes du thé ont une activité antioxydante, cette fonction biochimique n'explique pas à elle seule toute l'ampleur des atouts santé du thé.

- Le thé est une source importante de flavonoïdes
- Les flavonoïdes du thé ont un effet protecteur sur la fonction endothéliale vasculaire
- Cet effet, mesuré cliniquement (FMD) est dose-dépendant
- 300 à 400 mg de flavonoïdes semblent être la dose optimale.



Références

- 1 Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. (2004). The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 164 (21), 2335-42.
- 2 Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, and Jimenez L (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79 (5), 727-47.
- 3 McKay DL and Blumberg JB (2002). The role of tea in human health: an update. *Journal of the American College of Nutrition* 21 (1), 1-13.
- 4 Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. (2010) Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. Database, doi: 10.1093/database/bap024 (Version 1.5.2, available at <http://www.phenol-explorer.eu>) Full text (free access).
- 5 Schwartz CJ, Kelley JL, Nerem RM, Sprague EA, Rozek MM, Valente AJ, et al. (1989). Pathophysiology of the atherogenic process. *The American journal of cardiology* 64 (13), 23G-30G.
- 6 Tabas I, Williams KJ, and Boren J (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 116 (16), 1832-44.
- 7 Lotito SB and Frei B (2004). The increase in human plasma antioxidant capacity after apple consumption is due to the metabolic effect of fructose on urate, not apple-derived antioxidant flavonoids. *Free Radic Biol Med* 37 (2), 251-8.
- 8 Wiswedel I, Hirsch D, Kropf S, Gruening M, Pfister E, Schewe T, et al. (2004). Flavanol-rich cocoa drink lowers plasma F(2)-isoprostane concentrations in humans. *Free Radic Biol Med* 37 (3), 411-21.
- 9 van Velzen EJ, Westerhuis JA, van Duynhoven JP, van Dorsten FA, Grun CH, Jacobs DM, et al. (2009). Phenotyping tea consumers by nutrikinetic analysis of polyphenolic end-metabolites. *J Proteome Res* 8 (7), 3317-30.23
- 10 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340 (8828), 1111-5.
- 11 Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, and Chiariello M (2003). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 108 (17), 2093-8.
- 12 Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. (2003). Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41 (10), 1769-75.
- 13 Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. (2007). The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 192 (1), 197-203.
- 14 Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. (2009). Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 120 (6), 502-9.
- 15 Inaba Y, Chen JA, and Bergmann SR (2010). Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 26 (6), 631-40.
- 16 Ras RT, Zock PL, and Draijer R (2011). Tea consumption enhances endothelial-dependent vasodilation; a meta-analysis. *PLoS One* 6 (3), e16974.
- 17 Lorenz M, Urban J, Engelhardt U, Baumann G, Stangl K, and Stangl V (2009). Green and black tea are equally potent stimuli of NO production and vasodilation: new insights into tea ingredients involved. *Basic Res Cardiol* 104 (1), 100-10.
- 18 Arab L, Liu W, and Elashoff D (2009). Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 40 (5), 1786-92.
- 19 Peters U, Poole C, and Arab L (2001). Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 154 (6), 495-503.
- 20 Wang ZM, Zhou B, Wang YS, Gong QY, Wang QM, Yan JJ, et al. (2011). Black and green tea consumption and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 93 (3), 506-15.
- 21 Huxley RR and Neil HA (2003). The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 57 (8), 904-8.
- 22 Hollman PC, Geelen A, and Kromhout D (2010). Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *J Nutr* 140 (3), 600-4.
- 23 Steinhilb SR (2008). Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am J Cardiol* 101 (10A), 14D-9D.
- 24 West CE and Castenmiller JJ (1998). Quantification of the "SLAMENGIH" factors for carotenoid bioavailability and bioconversion. *Int J Vitam Nutr Res* 68 (6), 371-7.
- 25 Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegel P, Bertrais S, et al. (2005). Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 116 (2), 182-6.
- 26 Borel P, de Edelenyi FS, Vincent-Baudry S, Malezet-Desmoulin C, Margotat A, Lyan B, et al. (2011). Genetic variants in BCMO1 and CD36 are associated with plasma lutein concentrations and macular pigment optical density in humans. *Ann Med* 43 (1), 47-59.