

D.U. de Diététique, Nutrithérapie et Nutraceutique

Plan, Formules et illustrations du Cours sur les
« Phytonutriments :
intérêts nutritionnels et thérapeutiques »

Besançon - 20 juin 2024

1

« Phytonutriments : intérêts nutritionnels et thérapeutiques »

"Que ton alimentation soit ta première médecine"
Hippocrate

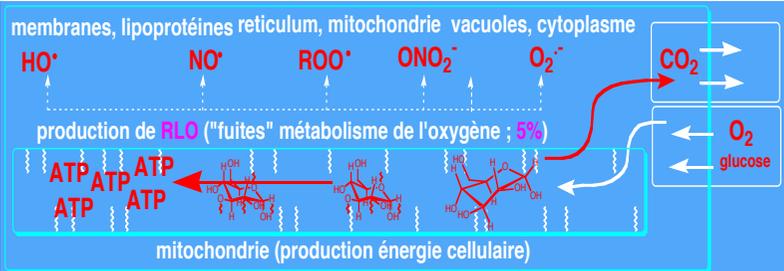
Joseph Vercauteren
Pr. de Pharmacognosie UM (retraité)



2

Oxygène = la vie ... jusqu'à ... la mort !

- Notre énergie, l'oxygène : vital ! ...



membranes, lipoprotéines reticulum, mitochondrie vacuoles, cytoplasme

production de RLO ("fuites" métabolisme de l'oxygène ; 5%)

mitochondrie (production énergie cellulaire)

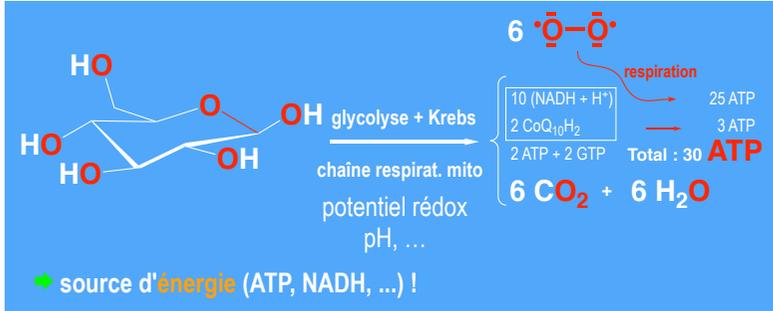
Espèces Oxygénées Réactives... (mitochondries)

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

3

La vie, une histoire d' "O"

Oxygène : la respiration cellulaire (mitochondriale...)



glycolyse + Krebs

chaîne respirat. mito

potentiel rédox
pH, ...

source d'énergie (ATP, NADH, ...) !

6 $\text{O}=\text{O}$

10 (NADH + H⁺)
2 CoQ₁₀H₂
2 ATP + 2 GTP

respiration

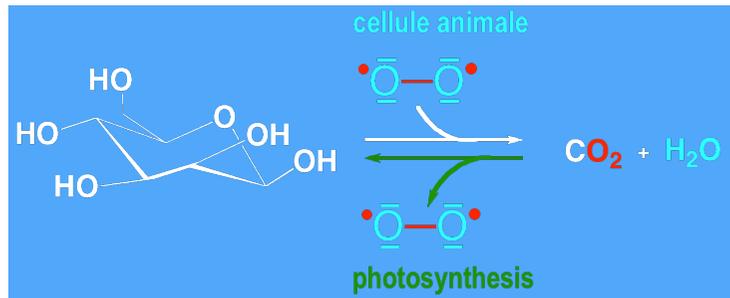
25 ATP
3 ATP
Total : 30 ATP

6 CO₂ + 6 H₂O

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

4

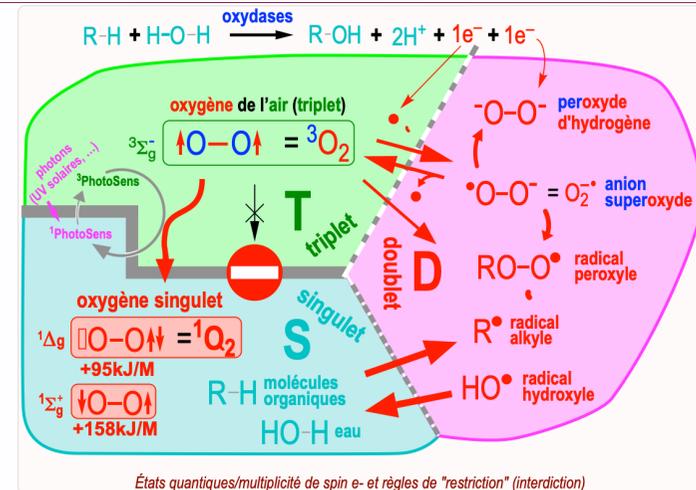
LA différence d'avec plantes, en un clin d'œil ...



→ La faute aux plantes (?), qui, elles, produisent de l'**oxygène** ... à partir d'**eau** et de **CO₂**

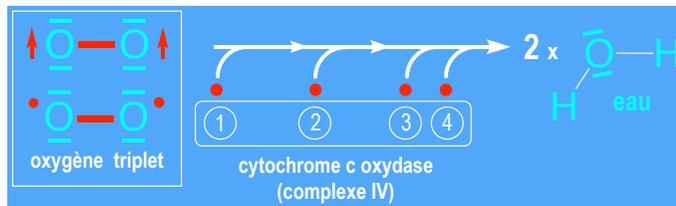


Oxygène dans tous ses états quantiques ... OUF !!!

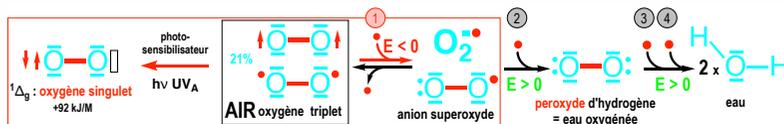


Oxygène : des conséquences de la plus haute importance

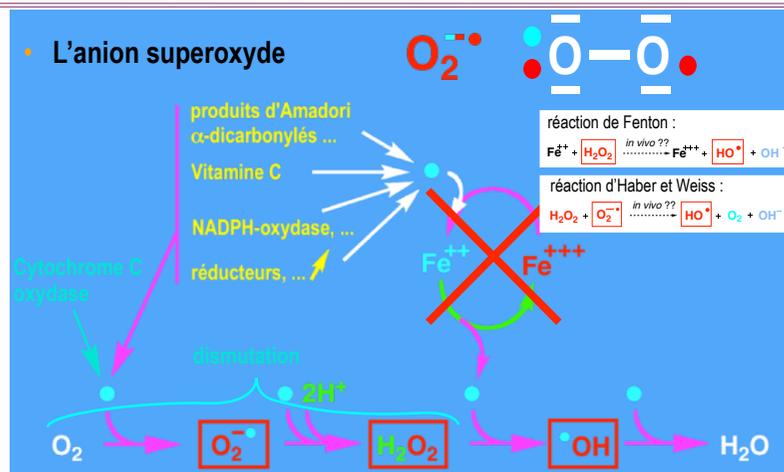
→ dans la mitochondrie :



→ à l'origine des EOR : Le "Stress oxydant"

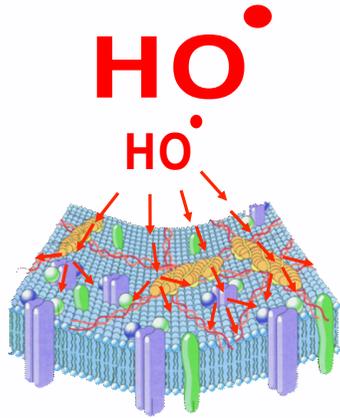


Les EOR : tout commence par réduction de l'oxygène



les **EOR** dans les membranes : une réactivité considérable...

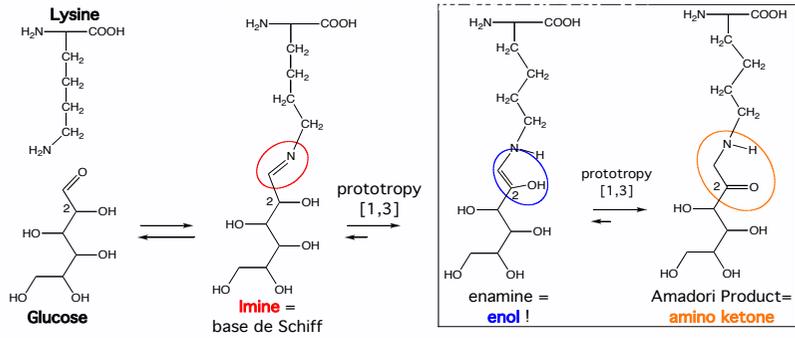
Théorie de D. Harman ; 1955



HO• : demie-vie = 10^{-9} s



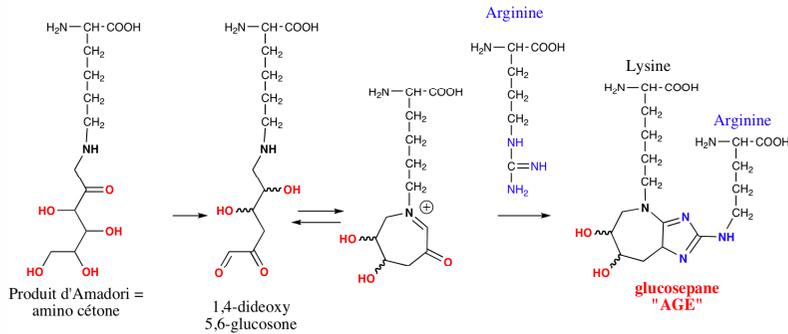
Stress "**carbonylé**" : les sucres et leurs catabolites...



Le stress **carbonylé** → réactions de Maillard → réarrangement d'Amadori ...



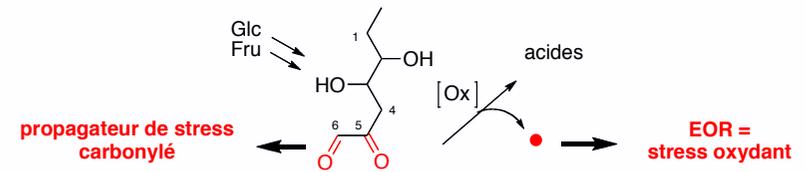
Stress "**carbonylé**" : (glycations) les **AGEs** du diabétique ...



Ex : glucosépane, pentosidine, CEL, CML, HbA1c, ...
Alzheimer (Aβ-peptide → plaques amyloïdes), Parkinson (dopaquinone), ...



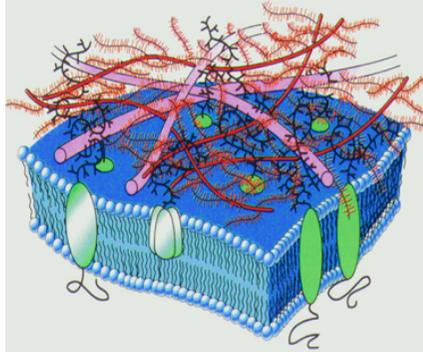
une source moins (re)connue d'**EOR** :
au sein de la Matrice Extra Cellulaire (MEC) ...



Stress "**Carbonylé**",
réarrangement d'Amadori,
Advanced Glycation Endproducts ("**AGEs**"),
Stress "**oxydant**",
Stress "**dicarbonylé**", ...



À l'extérieur, comme à l'intérieur des cellules : **stress Oxydant EOR** et **Carbonylé** (glycation, AGEs ...)



ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS, THEIR RECEPTORS AND DIABETIC ANGIOPATHY

J.L. WAUTIER, P.J. GUILLAUSSEAU

Diabetes Metab (Paris) 2001, 27, 535-542

- plasma (**HbA1c**, hormones, ...)
- matrice extra cellulaire,
- élastine, collagène, ...



Stress oxydant (EOR) et carbonylé (carbonyles) : > 95% des pathologies

Métaboliques :

- diabète, obésité, ...

Dégénératives :

- Alzheimer, Parkinson,
- DMLA, Stargardt, ...

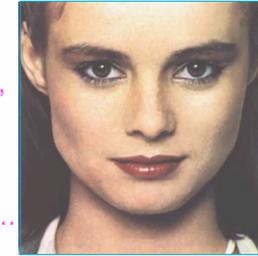
Inflammatoires :

- athérosclérose, AVC...

Cancéreuses, ...

et **vieillessement !**

Vieillessement (en accéléré, bien sûr !)

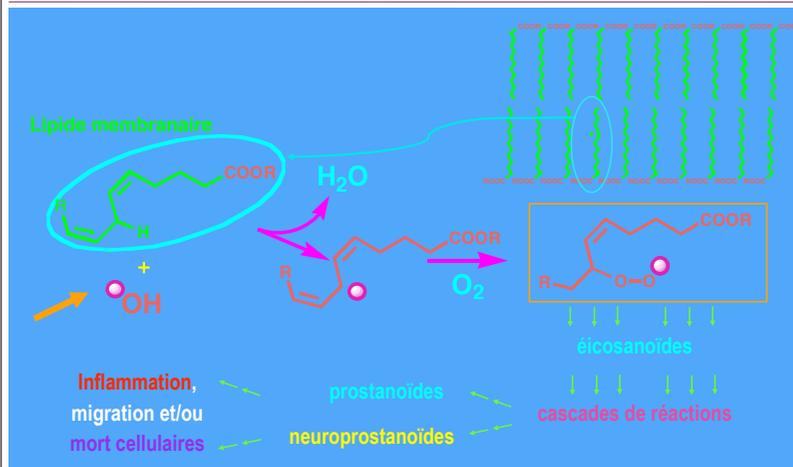


C'est insidieux, mais c'est ça !!!

Stress Ox & Carbonylé

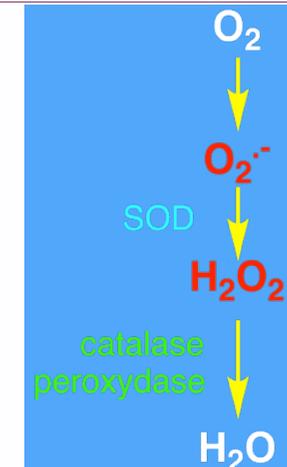


EOR, structures cellulaires et inflammation



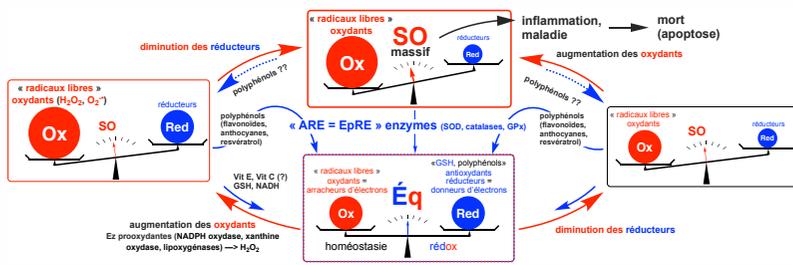
Les remparts naturels de défense : les enzymes (EpRE)

- Les **superoxyde dismutases (SOD)** :
 - SOD intracellulaires
 - SOD extracellulaires
- La **catalase (CAT)** :
 - intracellulaire localisée exclusivement aux peroxysomes.
 - complète l'action des SOD.
- Les **peroxydases** (glutathion peroxydase = **GSHPx**) : intracellulaire cytosolique
 - réduisent H_2O_2 en H_2O en présence de glutathion (GSH).



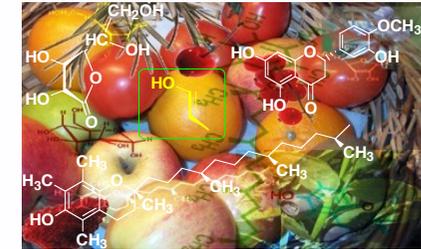
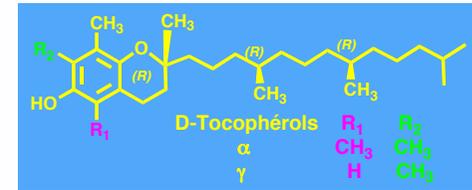
Les EOR et les antioxydants

la « balance rédox » :



Éléments de défense dans la balance : phytonutriments

- Glutathion,
- Microéléments :
 - Cu, Mn, Se, Zn, ...
- Vit E (tocophérols),
- Vit C,
- Vit A, caroténoïdes ...

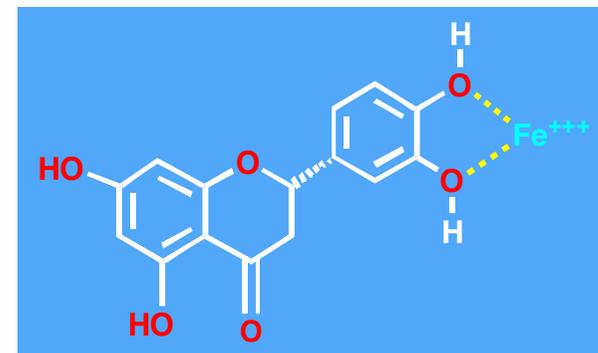


Polyphénols : des molécules de l'urgence ... chez les plantes !



Propriétés physicochimiques :

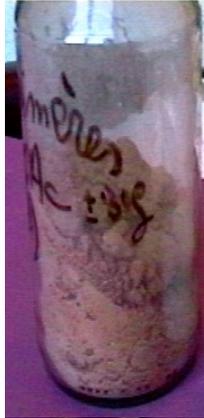
- Chélatent les métaux lourds : Fe, Cu, Al ...



antibiotiques, antifongiques, ...

Les polyphénols, les plus puissants piègeurs d'EOR ...

- + ou - hydrosolubles ...
 - comme Vitamine C
 - Vitamines E (liposolubles)
- Brisent “ l'oxydation en chaîne” due aux EOR
- Inutilisables tels quels !
- Oxydation trop rapide !



Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

21

21

Polyphénols : les meilleurs phytonutriments ...

- La plus grande diversité structurale ... possible :

thé,
cacao,
orge,
fruits,
Légumes,
vin ...



Pour de plus amples renseignements sur les plantes alimentaires sources de polyphénols, reliez-vous au site de l'INRA (Augustin Scalbert), à l'adresse suivante :

<http://www.phenol-explorer.eu/>

SUVIMAX
Serge Hercberg (Nutri-Net)

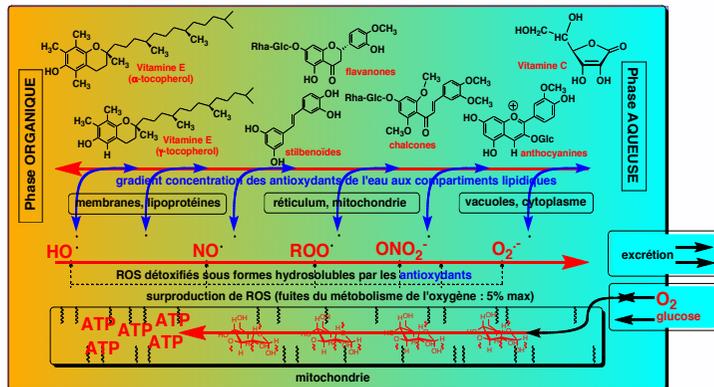


Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

22

22

les polyphénols : des «vitamines», partout dans nos cellules !



À l'origine du paradoxe ... ?

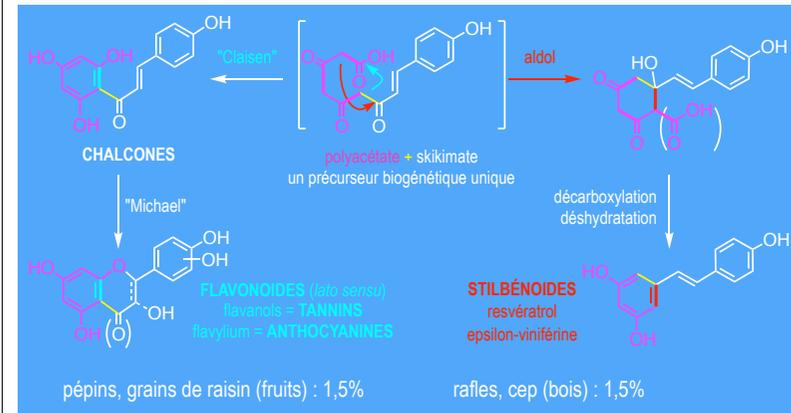


Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

23

23

Les polyphénols de la vigne : une signature biogénétique unique !



Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

24

24

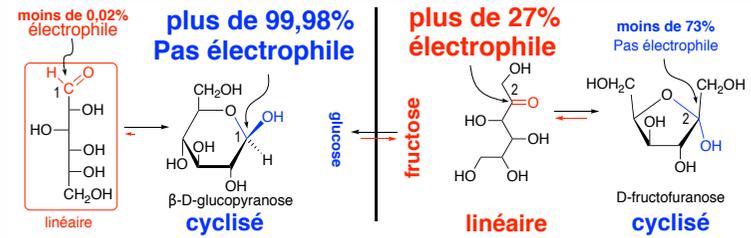
Choisir des aliments de qualité, riches en polyphénols (quantité et diversité) et en lipides insaturés ...

Ajouter de la vie aux années qu'on ajoute à la vie ...

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

25

fruits et légumes : **attention**, il y a sucre et sucre ...



... \pm "électrophiles" : \pm **stress carbonylé** !
 Dans l'adage "manger 5 fruits et légumes ...",
 ne pas remplacer les **légumes** par les **fruits**

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

26

Acides gras saturés vs insaturés et polyphénols :
 de fausses idées difficiles à combattre ...

1.000.000
1.000
1

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

27

Note 1 : l'intérêt des AG insaturés ?

AG saturés AG (poly)-insaturés

acide stéarique (saturé) acide arachidonique (20-4) tétra-insaturé

sites d'oxydation sites d'oxydation

messagers cellulaires physiopathologiques

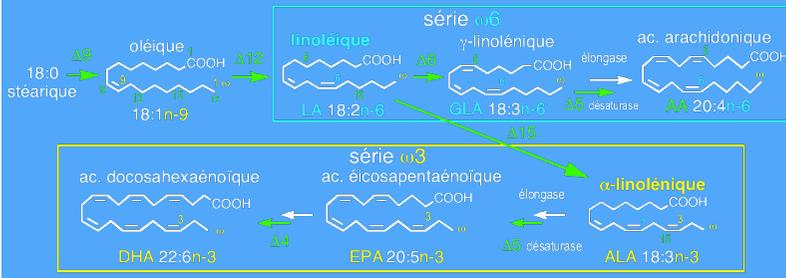
AA : ω 6 (éicosanoïdes)
 prostaglandines
 leucotriènes
 thromboxanes
 ...
 Cérébroside : ω 3
 DHA 6 doubles liaisons !!!
 EPA 5 doubles liaisons --->
 neuroprostanes (NPD1, résolvines, 4-F4t, ...)

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

28

Note 2 : "oméga-3 ou -6 : on est ce que l'on mange !"

AGPI ω 3 (EPA, DHA ...) ou ω 6 (LA, AA, ...) :
 Les plantes (plancton --> poissons) ont les désaturases Δ 12 et Δ 15 :
 chez l'homme, pas de passage d'une série à l'autre ! AG essentiels.

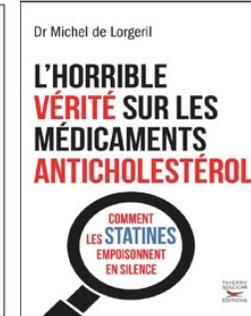


Note 3 : Les hypocholestérolémiants remboursés ...

Les lobbies de Sir Rory Collins
 et des sociétés savantes !



- Les statines et autres hypolipémiants (fibrates) sont prescrits "contre Nature" ...



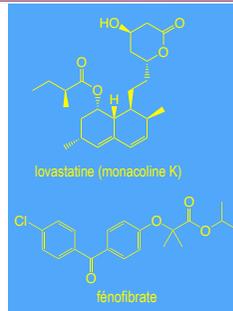
Comment Pfizer et les experts de la Nouvelle société française d'athérosclérose terrorisent la population pour promouvoir les statines. La grande classe... (Campagne de 2003 réalisée par l'Agence verte).



Note 4 : Les polyphénols (du Vin) : meilleurs que les statines ? Non-remboursé !!! ...

L'état de santé ... ou la santé de l'Etat ?

- La **lovastatine** est un hypocholestérolémiant (famille des statines) tirée de la levure de riz rouge.
- Les **médicaments hypocholestérolémiants** :
fibrates (inh. PPAR-alpha) : **fénofibrate** (Lipanthyl®)
statines (inh. HMG-CoA-red) : **simvastatine** (Zocor®), **pravastatine** (Elisor®), **atorvastatine** (Tahor®) et **rosuvastatine** (Crestor®) ont :
 - des effets secondaires « détestables » ...!
 - une efficacité **nulle** (Pr. Rory Collins ?)
 - et coûtent 12,6 €/sem./patient à l'assurance maladie ...
Anticorps monoc. inj. (anti-PCSK9) :
ézétimibe (Ezetrol® ou Inegy®, si + statine)
- Le vin n'est pas un médicament ..., mais il diminue :
 - le taux de LDL-cholestérol oxydées,
 - l'agrégation des plaquettes (sans effet rebond !)
 - (et la dette sociale !)



L'épidémiologie : l'impact des habitudes alimentaires sur la santé...

- ➔ Nombreuses enquêtes :
 ♦ MONICA (OMS),
 ♦ GAZEL (EDF-GDF),
 ♦ "Stanislas" (Nancy)
 ♦ Zutphen (the Netherlands)
 ♦ Seven countries,
 ♦ ...
- ➔ Cohortes très nombreuses ...



Vin et santé : épidémiologie, l'observation des habitudes alimentaires... (travaux de S. Renaud)

Cohortes très nombreuses ... :
 MONICA (OMS),
 "Stanislas" (Nancy)

- la meilleure explication du **"French Paradox"** !
 • S. Renaud et M. de Lorgeril, *Lancet* (1992).
 • ± 50% du risque des abstinentes...
- sans effet **"rebond"** !!
 • S. Renaud et J.C. Ruf, *Arch Intern Med.* (1999).
- la maladie d'**Alzheimer**...
 • J.M. Orgogozo et Coll., *Rev. Neurol.* (1997).

Risques d'ACV

Verres de vin/semaine

Vin et santé

33

Le vin : > 85% d'eau «pure» ...!

contre ACV contre Alzheimer contre cancer pour le plaisir

Advising all elderly people to drink wine regularly for prevention of dementia would be however premature at this stage» ... (Pr. JM Orgogozo)

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

34

34

Avec modération ...!

SEULEMENT UN VERRE PAR JOUR

Vin et santé

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

35

35

Impact des polyphénols sur la « qualité des aliments », dès l'intestin, SANS aucune résorption ...

| | |
|---------------------------------------|---------------------|
| Viande fraîche | 10 microM peroxydes |
| Viande 24h au frigo | 400 microM |
| Viande fraîche + "jus stomacal" | 1200 microM |
| Viande fraîche + "jus stomacal" + vin | < 10 microM |

{J. Kanner, *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51, 1094-1101}

Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon – 20 juin 2024

36

36

Actifs, sans résorption ...

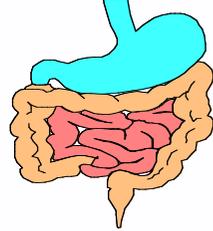
➔ Contre les caries :

- détruisent streptocoques, actinomycètes, et lactobacilles
- inhibent la formation de glucanes à partir du saccharose.



➔ Contre l'ulcère gastroduodéal :

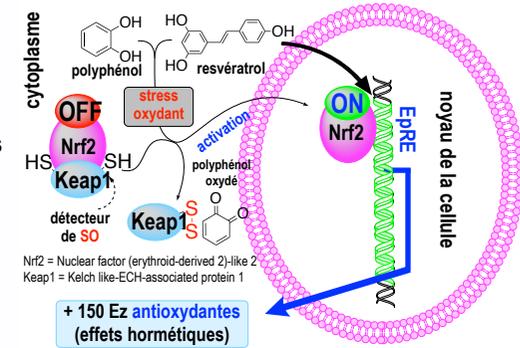
- détruisent *Helicobacter pylori*
- inflammation "résiduelle" ...



Contre les EOR, combat inégal ... (cinétiques + stœchiométrie !), sauf si...

Activation de l'EpRE :
Electrophilic
Responsive Element =
ex «ARE») via Nrf2/
Keap1 → des enzymes
antioxydantes

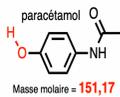
Réponse hormétique
une explication
moderne du French
paradox ???



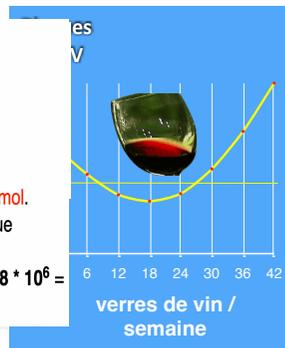
{Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V., Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum Exp Toxicol*, 2010; 29:980-1015}



Une réponse hormétique, ... Les OPC à des dilutions approchant le nombre d'Avogadro !



1000 mg (une dose courante) représente 1/151,17 moles = 0,006615 (= 6,615 mM), donc
 $1/151,17 * 6,02 * 10^{23} = 0,0398 * 10^{23}$ molécules de paracétamol.
 Sachant que notre corps compte 10^{14} cellules, cela signifie que
 chaque cellule est entourée potentiellement par :
 $1 / 151,17 * 6,02 * 10^{23} / 10^{14} = 0,0398 * 10^{23} / 10^{14}$, soit : $39,8 * 10^6 =$
39,8 Millions de molécules de paracétamol !!!



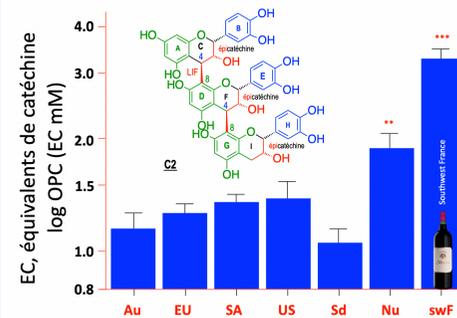
{Calabrese, E. and J. Giordano, Ultra low doses and biological amplification: Approaching Avogadro's number. *Pharmacological Research*, 2021. 170: p. 105738}



Extrait de VIN (OPC) → une cardioprotection via l'inhibition de sécrétion d'endothéline-1 ...

(sur Bovine Aortic Endothelial Cells)

indépendante des propriétés rédox ! Un classement des vins du Monde ...



Comparaison de l'inhibition de la synthèse de l'endothéline-1 par des vins de différentes régions du Monde.
 Au, Australia;
 EU, France, Greece, Italy or Spain;
 SA, South America;
 US, United States;
 Sd, Sardinia;
 Nu, Nuoro province, Sardinia;
 swF, southwest France.

{R. Corder et Al., *Clin Sc.*, 2002}

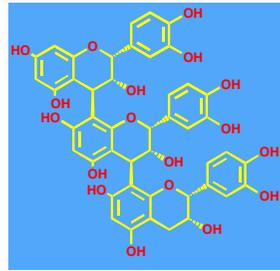


Des VINS les plus riches en trimères de catéchine !

Cépages Malbec, Tannat, ...

Grand Sud-Ouest de la France

- Tursan,
- Madiran,
- Saint-Mont, ...



trimère C2 IC₅₀ = 7 mg/l

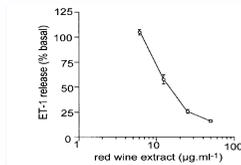


Figure 1 Effect of the RWE on ET-1 synthesis by BAEC over a 6 h incubation period

{R. Corder et Al., Clin Sc., 2002}

Vin et cardiovasculaire



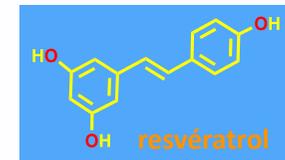
Le resvératrol : des propriétés majeures, in cellulo ...

Anti-cancer

Les 3 phases : AD. Kinghorn, Pezzuto et al. (*Science*, 1997)

Préventif : AJ. Dannenberg (*J.Biol.Chem.*, 1998)

Effet antiprolifératif direct : JF. D. Mossalayi (*Carcinogenesis*, 2001)

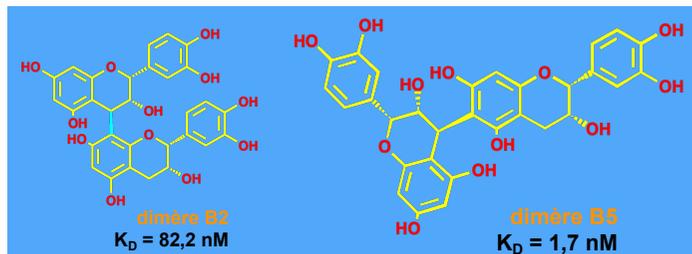


Resvératrol et cancer



Les flavanols : non seulement contre des cancers hormonaux-dépendants*

Se lie aux récepteurs membranaires aux androgènes (déplacent la testostérone-BSA marquée = OXER1 antagoniste)



dimère B2
K_D = 82,2 nM

dimère B5
K_D = 1,7 nM

* cellules T47D (tumeur mammaire)

{Castanas et Al., Exp. Cell Res., 2005}

OPC et cancer



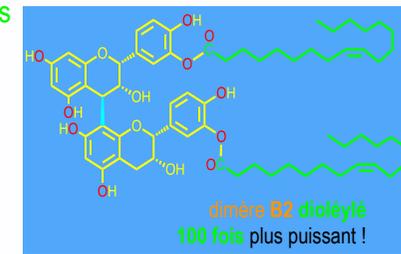
Mais aussi ... contre des cancers hormono-indépendants*

Oléylation des dimères →

- 100 fois plus antiprolifératifs
- induit régression de 50 % (testostérone-BSA 40%).

Sans actions androgéniques ni toxicité (hépatique) !

* cellules DU145 (cancer de la prostate non-hormonosensible)



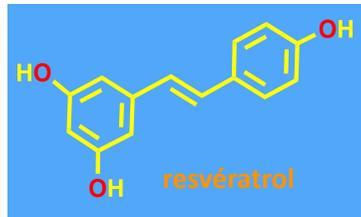
dimère B2 dioléylé
100 fois plus puissant !

OPC et cancer



Il augmente (170%) l'espérance de vie ...

Active les **Sirtuines** (les protéines de « longévité ») mimant la restriction calorique :



Resvératrol et sirtuines

D. Sinclair, (*Nature*, 2003)



Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon - 20 juin 2024

45

45

En résumé, les phytonutriments :

- Permettent de lutter contre les mécanismes pathologiques dus aux **SOC**
- Isolés, sont utilisables sur le long terme, si stabilisés (**lipophenols**)
- Donnent, par hémisynthèse, des actifs **anti-SOC**
- On peut ajuster la nucléophilie des **lipophenols anti-SOC** (HSAB theory)
- Pour des applications médicales (maladie de Stargardt, DMLA, ...) (brevets INSERM + UM + CNRS)



Pr. J. Vercauteren - DU Nutrithérapie, Besançon - 20 juin 2024

46

46