HAL
open science

Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains

Claire Mandon

To cite this version:

Claire Mandon. Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02060889

HAL Id: dumas-02060889

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02060889

Submitted on 7 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL
archives-ouvertes.fr

Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains

Claire Mandon

To cite this version:

Claire Mandon. Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02060889>

HAL Id: dumas-02060889

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02060889

Submitted on 7 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018 N°132

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 1er octobre 2018
Par **Claire Isabelle Marie MANDON**
Née le 26 Aout 1991 à Châtenay Malabry (92)

Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS

Rapporteur

Monsieur le Professeur Guillaume MAHE

Jury

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Président
Monsieur le Professeur Dominique GUEHL	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Benoit CORCUFF	Juge
Monsieur le Docteur Emmanuel PERRIN	Juge
Monsieur Wilfrid MAZIER	Membre invité

REMERCIEMENTS

A MON JURY

Au **Professeur Joël Constans,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de Service de Médecine Vasculaire
Responsable de l'enseignement du DESC de Médecine Vasculaire
Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux

Pour toutes les fois où vous prenez le temps de transmettre votre connaissance et partager votre expérience.
Pour votre bienveillance et votre confiance.
Pour m'avoir intégré à l'enseignement du DESC de Médecine Vasculaire et proposé un poste d'assistant dans votre service.

Au **Professeur Guillaume Mahé**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de service de Médecine Vasculaire
Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes

Merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse, et de m'avoir apporté de précieuses informations sur ce sujet que vous connaissez bien.

Au **Professeur Vincent Rigalleau**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'endocrinologie, de diabétologie et de nutrition
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Au **Professeur Dominique Guehl**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service d'Explorations fonctionnelles du système nerveux
Hôpital Haut-Lévêque, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Au **Docteur Jean-Benoit CORCUFF**,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Service de médecine nucléaire
Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Vous avez gentiment accepté d'être mon juge remplaçant au dernier moment. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Au **Docteur Emmanuel Perrin**,

Médecin généraliste
Cabinet médical à La Teste-de-Buch

Pour ta bienveillance, ta générosité et ton humour. Ton sens du contact font de toi un médecin très apprécié par tes patients. Je garderai un très bon souvenir de ces 6 mois de stage avec toi.

Et à ta femme, **Laurence Perrin**. Pour m'avoir reçu à déjeuner dans votre maison pendant 6 mois avec tant de gentillesse, j'ai eu la chance de gouter à ta cuisine si merveilleuse. Je n'oublierai pas tous nos moments partagés.

A **Wilfrid Mazier**,

Responsable de projet en Neuroscience et Nutrition
Société Activ'Inside, Beychac et Caillou

Pour ton aide précieuse tout au long de cette étude et ta disponibilité. C'était un vrai plaisir de travailler avec toi.

Et à ton équipe, particulièrement **David Gaudout**- directeur de recherche et d'innovation- et **Séverine Dubreuil**-sénior consultant- chez Activ'Inside.

A L'EQUIPE DU SANPSY. Pour votre accueil et votre bonne humeur pendant les moments d'attente au cours de l'étude. C'était un plaisir de travailler avec vous.

A TOUS LES MEDECINS que j'ai eu la chance de rencontrer tout au long de ma formation et qui ont pris le temps de me transmettre leur savoir et leur expérience.

A MA FAMILLE

A toi **Maman.** Tu as toujours été là. Tu m'as accompagnée et soutenue depuis le début et tout au long de mes études. Sans toi je ne serais jamais arrivée jusque-là. Je ne te le dirai jamais assez alors sache que c'est du fond de mon cœur que je te remercie aujourd'hui.

A **Papa** †.

A toi **Adèle.** L'Amour maternelle est une ressource infinie qui m'a donné la force de poursuivre mes études jusqu'au bout. Ta joie de vivre est ma récompense au quotidien.

A ma sœur **Marie.** Depuis l'enfance tu as toujours su me montrer l'exemple entant qu'ainée, avec ta douceur et ton sens des responsabilités.

A mon frère **Alexis**. Tu as toujours été là pour moi. Je n'aurai pas pu espérer avoir un meilleur frère.

A ma petite sœur **Camille**. Bébé je te donnais le biberon, plus grande je te faisais réciter tes leçons, puis la médecine notre passion, et ensemble nous progressons!

A mes chers **Grands-Parents** (dont **Bonne Maman** †) ainsi que **Tante Bernadette** et **Oncle Xavier**. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide si précieuse.

A tous mes **oncles et tantes**, mes **cousins** et **cousines** (dont ma consœur-cousine préférée **Clémentine**).

A TOUS MES AMIS. La liste est longue, pardonnez-moi de ne pas vous citer individuellement (par soucis de sobriété) mais je sais que vous vous reconnaitrez. Merci pour votre fidélité en amitié, vos bons conseils et votre présence dans les bons moments comme dans les pires.

A TOUS MES CO-INTERNES. La liste est longue également, mais je pense à chacun de vous, j'ai eu de la chance de vous avoir. Merci pour votre sérieux et votre soutien dans le travail, ainsi que votre bonne humeur jusqu'aux fous rires de fin de journée.

AUX EXTERNES. Car ensemble on est plus fort pour résoudre les problèmes.

AUX INFIRMIER(E)S de l'U18. Vous formez une super équipe, chaleureuse et compétente. Je me réjouis de travailler à nouveau avec vous en novembre.

AUX PATIENTS car sans vous il n'y aurait pas de médecine...

Merci à tous.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....2

ARTICLE EN FRANÇAIS: Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains.....6

1. Introduction.....7

   1.1 Les polyphénols
   1.2 Lien entre polyphénols et cognition
   1.3 Corrélation entre la fonction cérébro-vasculaire et la cognition
   1.4 La fonction endothéliale
   1.5 Comment évaluer la fonction endothéliale?
   1.6 Lien entre polyphénols et FMD

2. Patients et méthodes.....11

   2.1 Population de l'étude
   2.2 Produit à l'étude
   2.3 Plan de l'étude
   2.4 Procédure de mesure de la FMD
   2.5 Procédure d'analyse des enregistrements
   2.6 Analyses statistiques

3. Résultats.....17

   3.1 Caractéristiques de la population
   3.2 Reproductibilité des mesures échographiques
   3.3 Effet aigu de l'EVRP sur la FMD
   3.4 Résultats des prises de sang
   3.5 Effet aigu de l'EVRP sur les fonctions cognitives

4. Discussion.....22

5. Conclusion.....24

6. Références.....25

7. Annexe 30

SERMENT D'HIPPOCRATE.....32

RESUME DE L'ARTICLE EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS.....33

EFFET AIGU D'UN EXTRAIT VEGETAL RICHE EN POLYPHENOLS (EVRP) SUR LA FONCTION ENDOTHELIALE D' ETUDIANTS SAINS.

1. Introduction

De plus en plus d'adultes, en particulier d'étudiants, cherchent des solutions pour améliorer leurs performances cognitives. Cette quête conduit à une augmentation du mésusage de stimulants pour l'amélioration cognitive dans cette population (1).
Dans ce contexte, trouver des ingrédients sûrs et non médicamenteux, comme les compléments alimentaires composés d'actifs naturels est un enjeu pour la santé des jeunes adultes.

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont porté sur les effets des compléments alimentaires riches en polyphénols sur la santé [2-4].

1.1 Les Polyphénols

Les polyphénols sont une catégorie de molécules organiques largement répandues dans le règne végétal et dans nos aliments, réputées pour leurs propriétés anti-oxydantes (5).
Les sources alimentaires de polyphénols sont principalement le café, le thé, le chocolat pour son cacao, le vin rouge et les fruits (6).
La classe des polyphénols végétaux comprend plus de 8000 composés et plus de la moitié des polyphénols font partie de la classe des flavonoïdes.

1.2 Lien entre polyphénols et cognition

Certains polyphénols, majoritairement les flavonoïdes, dont l'épicatéchine, ont été reconnus comme ayant une action dans le maintien de fonctions cognitives optimales [7-9].
Par exemple, dans une étude (10) en cross over et double aveugle, 30 adultes en bonne santé ont consommé au cours de 3 visites espacés de 3 jours, une boisson au cacao d'une teneur différente en flavanols (46 mg («contrôle»), 520 mg, 994 mg de flavanols). Ils ont ensuite réalisé une série de tests cognitifs informatisée. Les résultats ont montré que, par rapport au groupe contrôle, la consommation aigüe de 520 mg ou de 994 mg de flavanols de cacao améliore significativement les performances au cours d'un effort cognitif chez des adultes sains.

Les mécanismes neurobiologiques à la base de l'action des polyphénols sur la cognition restent peu clairs, mais des études récentes suggèrent que les polyphénols traversent la barrière hémato-encéphalique et améliorent l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique des neurones ainsi que la neurogénèse au niveau de l'hippocampe [11-14].

Au niveau vasculaire, l'hypothèse de mécanisme d'action impliquée est l'augmentation du flux sanguin cérébral (via la fonction endothéliale) [15;7;16].

1.3 Corrélation entre la fonction cérébro-vasculaire et la cognition

Le flux sanguin cérébral (« Cerebral Blood Flow » ou CBF) est lié aux fonctions cognitives et la réduction locale du CBF peut provoquer une hypoxie et par conséquent accélérer le déclin cognitif (17).

La performance cognitive dépend de la collaboration entre les cellules vasculaires et les neurones. Le couplage neurovasculaire normal assure l'apport sanguin continu du cerveau via le contrôle strict du CBF afin de délivrer des niveaux d'oxygène appropriés aux neurones et d'éliminer les « sous-produits toxiques » de l'activité cérébrale (18).

Les marqueurs vasculaires systémiques périphériques, comme la réactivité de la fonction endothéliale, sont des indicateurs possibles du dysfonctionnement du débit sanguin cérébral (19). A la lumière de ces résultats, développer des solutions pour améliorer la santé vasculaire ciblant particulièrement la fonction endothéliale, pourrait être une stratégie intelligente dans la promotion de l'activité cérébrale et la prévention des altérations cognitives [20;21].

1.4 La fonction endothéliale

L'endothélium est une couche monocellulaire qui tapisse la lumière des vaisseaux.
Les cellules endothéliales assurent trois fonctions principales (22):
1. L'endothélium maintient la fluidité du sang au contact de la paroi, au travers de diverses activités qui le situent au cœur de toutes les étapes de l'hémostase (temps plaquettaire, coagulation, fibrinolyse).
2. L'endothélium est une barrière de perméabilité qui filtre et contrôle la pénétration de composants sanguins (molécules, mais aussi cellules) destinés à nourrir les parties internes de l'artère et à en assurer la défense.
3. L'endothélium synthétise et libère des médiateurs (vasodilatateurs et vasoconstricteurs) impliqués dans le contrôle de la vasomotricité, propriété qu'ont les vaisseaux sanguins de changer de diamètre en réponse à des stimuli physiques ou chimiques.

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz qui diffuse rapidement vers les cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux et par activation de la guanylate-cyclase entraine une vasodilatation médiée par le guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation des concentrations de GMPc dans les cellules musculaires lisses provoque alors une réduction de la concentration de calcium intracellulaire qui entraine une hyperpolarisation et une relaxation des fibres musculaires. Le NO est le plus puissant vasodilatateur physiologique (23). Ses effets sont particulièrement importants en ce qui concerne la fonction cérébrovasculaire, outre les effets sur le CBF basal du NO endothélial, le NO neuronal joue un rôle crucial dans la régulation du couplage neurovasculaire (24) et de la neuroplasticité (25).

Le stimulus physiologique le plus important de la production de NO par les cellules endothéliales est lié au frottement « shear stress » du sang sur l'endothélium. En cas de hausse du débit sanguin, les contraintes de cisaillement que subissent les cellules endothéliales vont être augmentées. Dans ce cas la production de NO va augmenter afin de relaxer les fibres musculaires lisses et ainsi dilater le vaisseau pour diminuer

ces contraintes. Le terme **dysfonction endothéliale** est utilisé pour désigner l'altération des propriétés favorables de l'endothélium (effet antithrombotique, vasorelaxation…) qui devient au contraire pro-thrombotique et promoteur de vaso-constriction (23). La dysfonction endothéliale est caractérisée par une diminution de la biodisponibilité du NO dont l'une des principales conséquences est l'altération fonctionnelle de la réponse vasodilatatrice aux stimuli physiologiques ou neurohumoraux (26). La restauration pharmacologique de la biodisponibilité du NO peut passer par l'augmentation des apports, par la stimulation de sa production, par la limitation de sa dégradation ou par sa substitution. Quelques classes thérapeutiques comme les statines ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine revendiquent un effet sur la dysfonction endothéliale qui serait principalement due à la limitation du stress oxydant (27).

1.5 Comment évaluer la fonction endothéliale ?

Différentes méthodes ont été développées afin d'étudier la fonction endothéliale. Il existe des méthodes biologiques (dosage du NO et ses métabolites, facteur de von Willebrand, E-sélectine) et des méthodes physico-chimiques (tests pharmacologiques, laser doppler avec chauffage, pléthysmographie, dilatation médiée par le flux) (23).

La dilatation liée au flux (FMD : *Flow mediated-dilatation*) de l'artère brachiale est une méthode échographique non invasive utilisée pour évaluer la fonction endothéliale de l'ensemble du système vasculaire. Cette technique mesure la capacité des artères à se dilater via la production, par l'endothélium, de NO et d'autres facteurs pendant la phase appelée d'hyperémie réactive. L'hyperémie réactive est une phase de vasodilatation qui apparaît après une occlusion, généralement de 5 minutes de l'artère brachiale par un brassard gonflé à une pression supra-systolique [23;26] (figure 1).

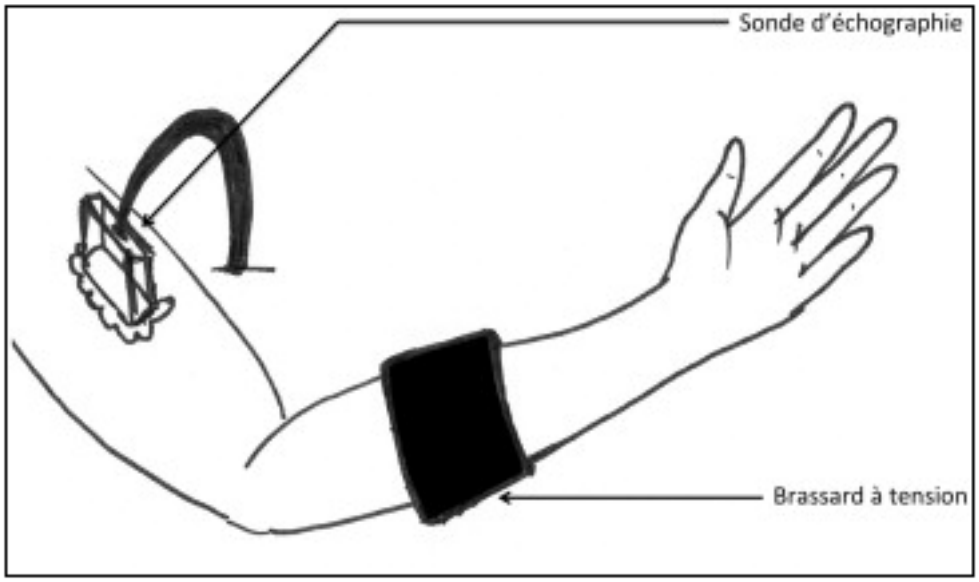


Figure 1. Schéma de mesure de la vasodilatation induite par le flux (23)

L'ischémie ainsi provoquée s'accompagne d'un effondrement de la résistance en aval du brassard de compression. A la fin de la période d'ischémie, le dégonflage rapide du brassard restaure la continuité entre les segments vasculaires d'amont, à haute résistance, et le compartiment d'aval, à faible résistance, et s'accompagne d'une élévation du débit, caractéristique de l'hyperémie post ischémique, suivie dans le temps d'une augmentation du diamètre de l'artère étudiée qui correspond à la dilatation débit-dépendante (FMD). Cette augmentation de diamètre dépend directement de la sécrétion de NO immédiatement disponible. Ce test est parfois suivi de l'ingestion de trinitrine (source importante de NO), permettant de vérifier qu'une absence de dilatation correspond bien à une absence de sécrétion de NO par l'endothélium et non à un défaut de l'effecteur musculaire lisse. Les images de la vasodilatation sont acquises par échographie de haute résolution et la mesure de la distance entre les bords des vaisseaux est réalisée en utilisant un logiciel de détection de la paroi (figure 2).

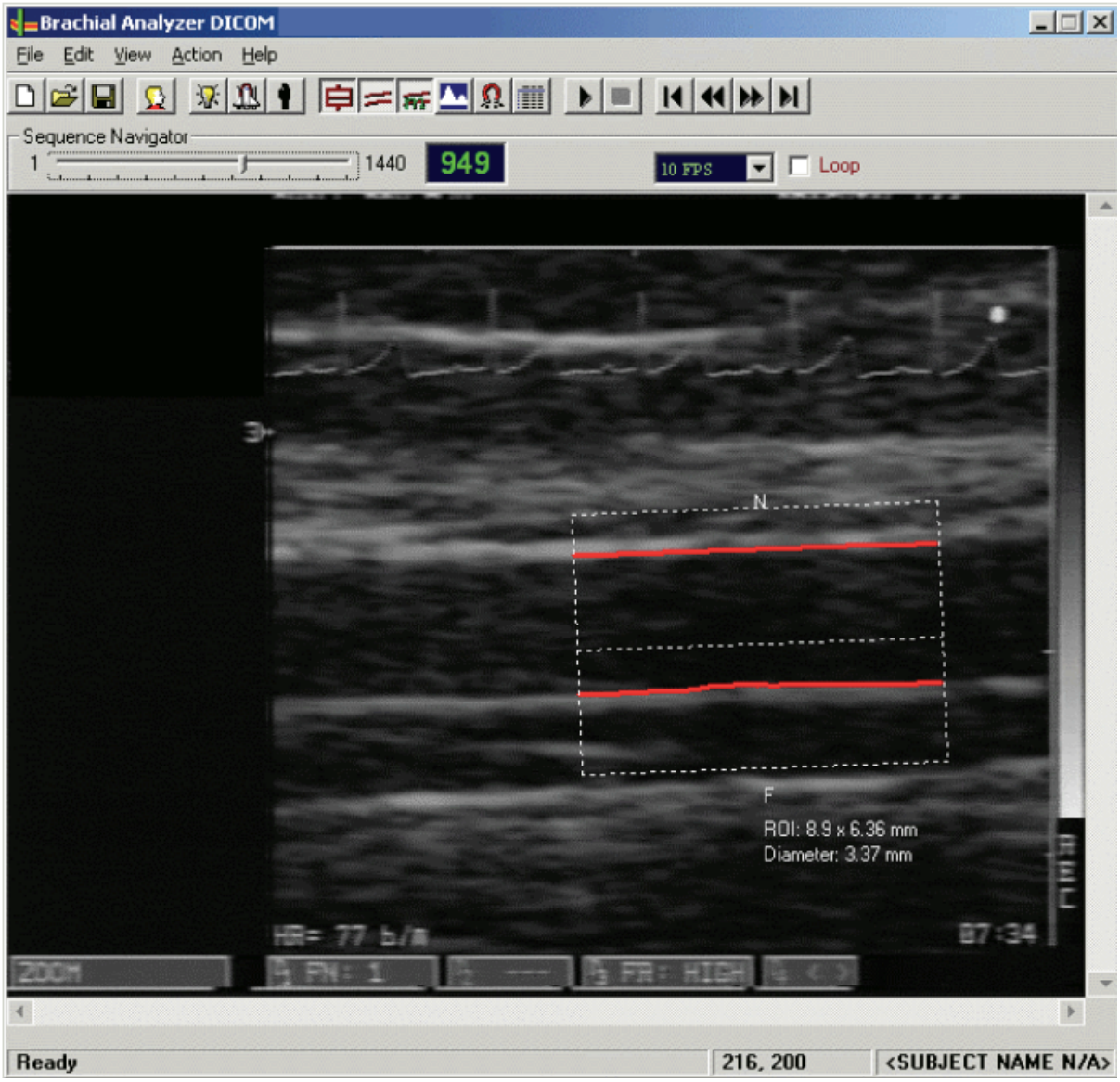


Figure 2. Image d'acquisition du logiciel Brachial Analyzer (Medical Imaging Application)

1.6 Lien entre polyphénols et FMD

Diverses études ont rapporté des améliorations aiguës et chroniques de la FMD après ingestion d'aliments/boissons riches en flavanols tels que le vin rouge (28), le raisin [29 ;30], le bleuet sauvage (31), le thé (32), le cacao [33 ;34].

Cette amélioration de la FMD est expliqué notamment par une meilleure biodisponibilité du NO après ingestion de polyphénols (35). Des études *in vitro* ont montré que les polyphénols de raisins améliorent la synthèse de NO (36).

De plus, il a été démontré qu'il existe une corrélation entre la concentration des métabolites plasmatiques du cacao, en particulier les monomères flavanols (épicatéchine et catéchine), et l'amélioration de la fonction endothéliale. Comme les monomères de flavanols sont absorbés en proportion significative dans l'intestin grêle, leur effet peut être rapidement observé. Chez les adultes en bonne santé, une dose unique d'épicatéchine à 1mg/kg induit une augmentation significative de la FMD deux heures après l'ingestion orale (35).

Dans le cadre de travaux menés lors de cette thèse, l'effet d'extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la performance cognitive a été testé. L'EVRP est une solution combinant des extraits de raisin français et de bleuet sauvage canadien riches en polyphénols, dont la synergie d'action des molécules actives est brevetée.
Un dosage d'EVRP à 600 mg / jour fournit environ 180 mg de flavonoïdes totaux comprenant au moins 120 mg de monomères de flavanols dont au moins 60 mg de catéchine et 60 mg d'épicatéchine.

Une précédente étude clinique a montré qu'une prise pendant 6 mois d'EVRP à 600 mg/jour par des patients sains âgés de 60 à 70 ans améliore la mémoire à court et long terme (37).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet en aigu de l'EVRP sur la fonction endothéliale d'étudiants sains.
Ce travail de thèse fait partie d'une étude clinique dont le promoteur est l'entreprise Activ'inside® (située à proximité de Bordeaux) dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet en aigu de l'EVRP sur les fonctions cognitives d'étudiants sains.

2. Patients et méthodes

2.1 Population de l'étude

Nous avons recruté 30 étudiants volontaires sains âgés de 18 à 25 ans ayants les critères d'inclusion suivant :
- Sains et en particulier ne souffrant pas des pathologies suivantes (selon la déclaration du volontaire): dépression, trouble anxieux, diabète, dyslipidémie, hypertension, maladie cardiovasculaire, dysthyroïdie.
-IMC<30 kg/m2
-Non-fumeurs
-Francophones natifs

-Ayant des examens au moins tous les 6 mois et assistant à des cours à raison de l'équivalent d'au moins 2 jours/semaine
-Seules les femmes non enceintes (test urinaire de grossesse négatif à la visite V0) ni allaitantes et sous contraceptif efficace étaient incluses.

Les critères de non inclusion étaient:

-La consommation dans les 30 jours précédant la visite V0 de médicament ou complément alimentaire susceptible d'avoir un effet sur les paramètres de l'étude, à savoir :

- à visée « mémoire », « concentration », « sommeil », « stress »,
- ou contenant des ingrédients issus du raisin, de la canneberge, myrtille, autres fruits rouges, agrumes, thé, café.
- ou les traitements pouvant interférer avec la fonction endothéliale, tels que les statines.

-La consommation de stupéfiant (dont cannabis) dans les 7 derniers jours.
-Pathologie digestive à composant inflammatoire (ex : maladie de Crohn, maladie cœliaque, syndrome du côlon irritable) susceptible d'interférer sur l'absorption intestinale des constituants du produit à l'étude
-Sujet sous traitement anti-hypertenseur, veinotonique ou vasodilatateurs en cours ou stoppé depuis moins de 3 mois
- Antécédent de traumatisme crânien modéré à sévère ou de chirurgie intracrânienne
- Antécédent personnel d'accident vasculaire cérébral

Cette étude clinique a été menée en conformité avec le Code de la Santé Publique (CSP), titre II du livre premier, relatif aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Le Comité de Protection des Personnes de Montpellier (CPP Sud-Méditerrannée IV) a donné un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche en tant que RIPH mentionnée au 2° de l'Article L. 1121-1 du CSP le 10 Octobre 2017.

2.2 Produit à l'étude

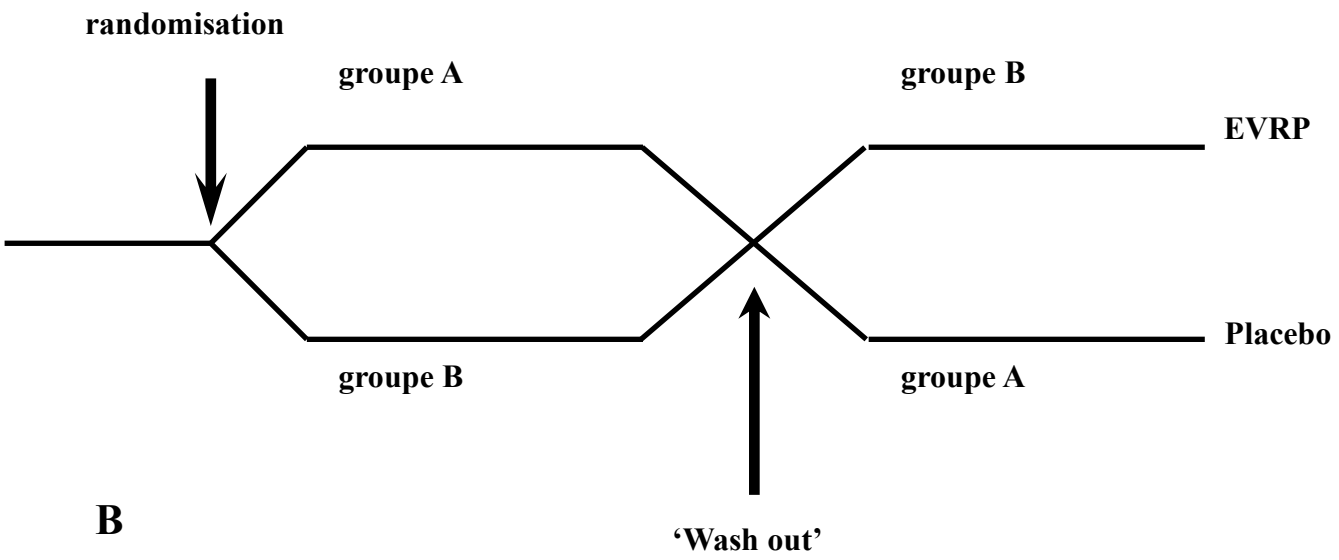
Le produit à l'étude, l'EVRP, était un mélange d'extraits de raisin et de bleuet sauvage riche et standardisé en polyphénols et plus particulièrement en certaines classes et sous-classes de polyphénols (dont des monomères de flavanols). Il s'agissait d'une prise unique orale de 2 gélules (300mg/gélule soit 600mg/prise). Le placebo était une gélule de même aspect contenant uniquement de la maltodextrine (dépourvue de polyphénol).

2.3 Plan de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique (Unité SANPSY-CHU Pellegrin de Bordeaux) en cross over, double aveugle et contre placebo, réalisée sur une période de 6 mois de novembre 2017 à mai 2018.

Chaque sujet a effectué 3 visites au sein du centre de recherche SANPSY, avec un délai prévu d'une semaine entre chaque visite (figure 3).

A



B

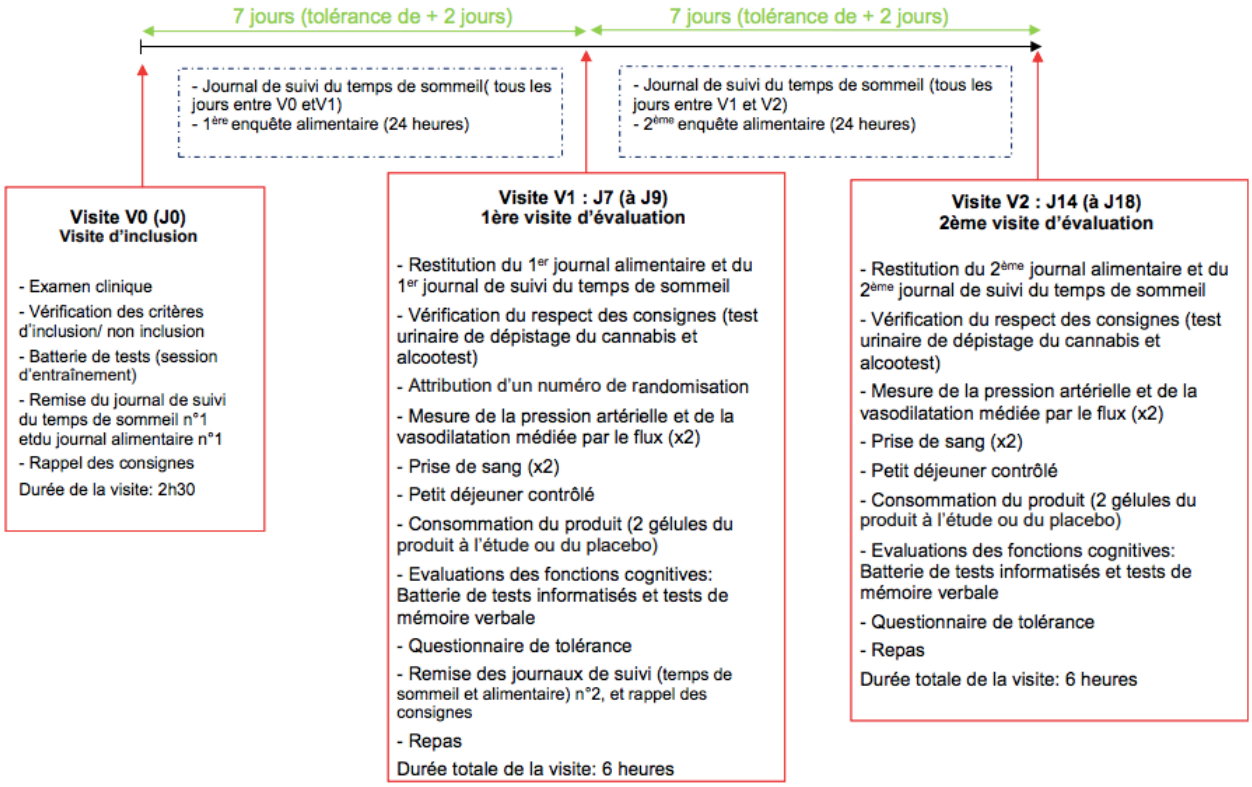


Figure 3. Plan de l'étude **A.** Protocole de l'étude **B.** Déroulement de l'étude

La première visite (V0) était la visite d'inclusion, elle s'est déroulée de la manière suivante:
-vérification du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion par le médecin investigateur
-signature du formulaire de consentement
-attribution d'un numéro d'inclusion
-réalisation par les femmes d'un test de grossesse urinaire
-remise du 1er journal de suivi du sommeil et de la 1ere enquête alimentaire.

Les sujets devaient respecter les consignes suivantes:
-Pendant toute la durée de l'étude: ne pas modifier ses habitudes: alimentation, sommeil, activités physiques et intellectuelles ; ne pas consommer de complément alimentaire; ne pas fumer ni consommer de stupéfiant; compléter un carnet de suivi du temps de sommeil tous les jours
-Pendant les 24 h précédents chaque visite d'évaluation (V1 et V2): respecter les restrictions alimentaires (annexe 1), compléter un journal de suivi alimentaire
-Ne pas pratiquer plus de 2h d'activité physique intense la veille d'une visite d'évaluation
-Se rendre à jeun depuis 12 h aux visites d'évaluation
-Rapporter l'enquête alimentaire et le journal de suivi du sommeil aux visites d'évaluation.

Les visites V1 et V2 étaient des visites d'évaluation, et se sont déroulés de la manière suivante (figure 4).

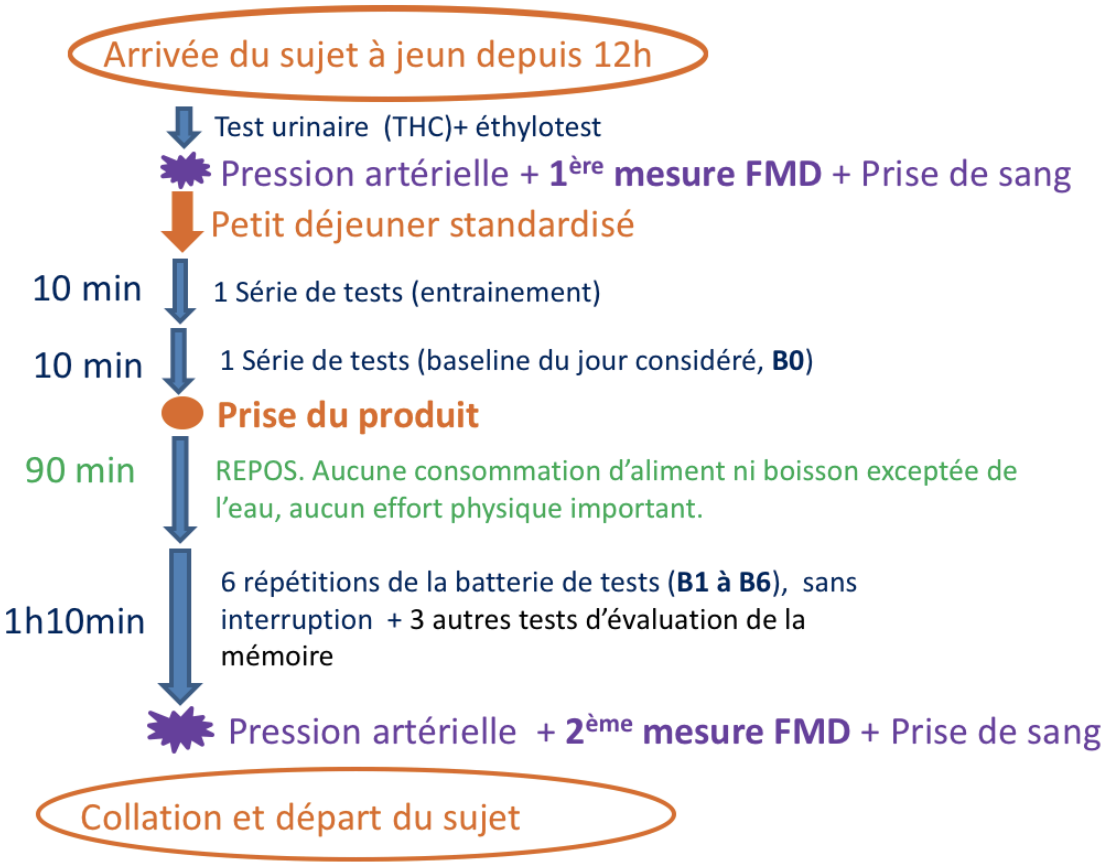


Figure 4. Déroulement des visites V1 et V2

Les échantillons de sang collectés visaient à mesurer les concentrations plasmatiques de :
-Marqueurs de la réponse hormonale au stress induit par une batterie de tests cognitifs: concentration sérique du cortisol;
-Marqueurs du métabolisme du glucose: Glycémie et insulinémie;
-Marqueurs des dommages oxydatifs: LDL oxydés ;
-Marqueurs de la sécrétion et du métabolisme du monoxyde d'azote (NO): Nitrite/ Nitrate
-Marqueurs de la fonction endothéliale: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) plasmatique.

Entre les visites V1 et V2 il y avait une période de Wash Out de 7 jours +/- 2 jours.

2.4 Procédure de mesure de la FMD

Préparation des sujets

Les participants de l'étude étaient à jeun depuis 12h et avaient déclarés avoir respectés les consignes.
Les mesures des FMD ont été réalisées à la même heure lors des 2 visites.

Équipement

Les enregistrements ont été réalisés par le même opérateur (l'auteur de cet article) dans une salle dédiée, au sein de l'unité SANPSY, avec un échographe (VINNO TM E10) et une sonde linéaire (VINNO TM F4-42L) à 10 MHz.

Acquisition de l'image

Le sujet était accompagné jusqu'à la salle d'examen FMD par un attaché de recherche clinique du SANPSY, puis installé sur le lit d'examen médical, et laissé au repos allongé confortablement sur le dos pendant au moins 15 minutes.
Après la prise de la pression artérielle, le bras droit était immobilisé dans le système de maintien (fabriqué par Activ'inside®) posé juste à la droite du participant sur le lit (Figure 5 et 6).
Le brassard à tension était placé au niveau de l'avant-bras, au-dessus du poignet.
La sonde d'enregistrement était placée et fixée par le système de maintien sur le bras du sujet juste au-dessus du pli du coude afin d'avoir une image nette de l'artère brachiale sans modification de l'orientation de la sonde.

Figures 5 et 6. Lit d'examen et système de maintien

Dilatation liée au flux: FMD

L'image longitudinale de l'artère a été enregistrée pendant 2 minutes (divisées en 4 séquences de 30 secondes consécutives en raison de la limitation de la durée possible d'enregistrement par l'échographe).
Puis pour provoquer la phase d'ischémie temporaire, l'opérateur a gonflé le brassard de tension à une pression supra systolique de 230 mmHg pendant 6 minutes. Le délai de 6 minutes a été choisi afin de s'assurer que le délai de 5 minutes nécessaire à l'induction de la vasodilatation NO-dépendante soit respecté.
Immédiatement après relâchement de la compression du brassard, l'image de l'artère a été à nouveau enregistrée pendant 2 minutes (divisées en 4 séquences de 30 secondes consécutives).

A la fin du 1er examen échographique de V1, une mesure de la distance entre la position de la sonde et le pli du coude à l'aide d'une règle centimétrique a permis de réaliser pour un même sujet des enregistrements localisés au même endroit de l'artère brachiale lors des mesures suivantes pour une meilleure reproductibilité.

2.5 Procédure d'analyses des enregistrements

La station d'analyse était située à l'hôpital Saint André. L'analyse des enregistrements étaient effectués avec le logiciel « Vascular Research Tools », module « Brachial Analyzer », équipé du système de détection semi-automatique des parois vasculaires. Toutes les analyses ont été effectuées par le même opérateur (l'auteur de cet article) qui était en aveugle des produits pris.

La FMD a été calculée comme étant le pourcentage d'augmentation du diamètre de l'artère par rapport à sa valeur de base, selon la formule suivante: FMD= (diamètre maximal-diamètre basal)/diamètre basal $\times$100 (38).
La valeur du diamètre basal de l'artère a été calculée comme étant la moyenne des valeurs obtenues au cours des 2 minutes avant la compression.
La valeur du diamètre maximal a été calculée comme étant la valeur la plus haute des 4 valeurs (moyenne sur 30s) mesurées après relâchement de la compression.

2.6 Analyses statistiques

Le nombre de sujets nécessaire pour avoir une puissance ≥ 80% a été calculé à 30. Le critère de jugement principal était d'évaluer l'impact de la prise d'EVRP sur le pic de FMD (à 60s) d'étudiants sains. Le critère de jugement secondaire était d'évaluer l'impact de la prise d'EVRP sur les fonctions cognitives d'étudiants sains. Les données ont été analysées par un test t de Student (apparié et non-apparié selon conditions). Les graphiques ont été réalisés avec le logiciel « diagram designer » et Prism (GraphPad). Une valeur de $p<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.
La reproductibilité échographique a été évaluée en calculant la variabilité individuelle intra-visite et inter-visite. Les variables quantitatives ont été décrites en calculant les moyennes et les écart-types.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population

Au total 26 sujets ont eu la totalité des examens échographiques (Figure 7).

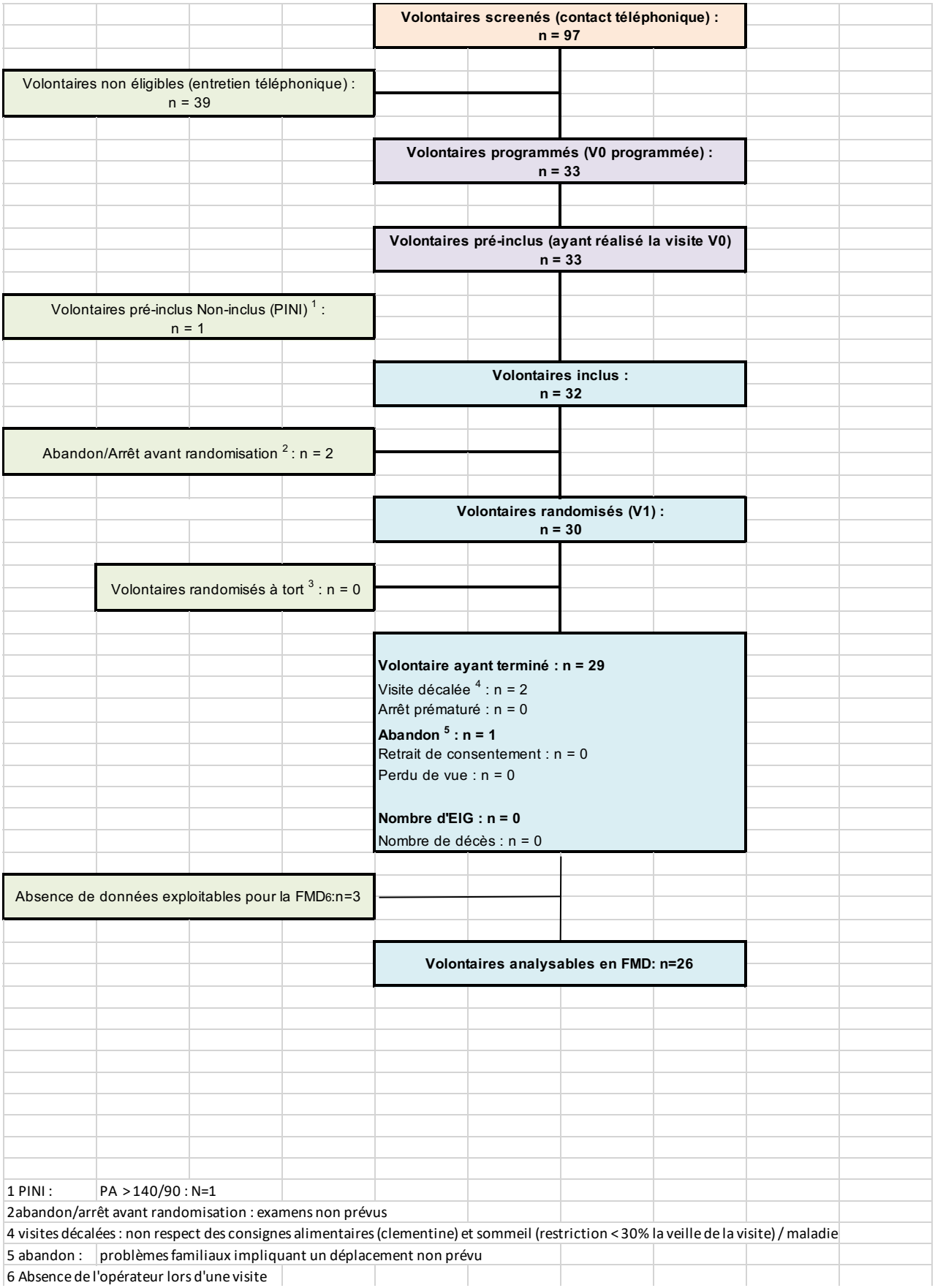


Figure 7. Flow chart

Les caractéristiques initiales des sujets sont présentées dans le tableau 1.
Les sujets ont bien respectés les consignes tout au long de l'étude.
Les résultats des journaux de suivi du temps de sommeil sont en attente (en vue d'un projet de publication).

Variables	Valeurs (n=26)
Age	22,2 ±1,75 années
Sexe F :H	14 :12
IMC	21,3±2,42 kg/m2
Traitement	POP n=13, Nexplanon n=1
PAS (V0)	115,3 ±9,62 mmHg
PAD (V0)	74,7±7,11 mmHg
FC (V0)	76,3±14,57 bpm
Durée moyenne de sommeil	8±0,85 heures

Tableau 1. Caractéristiques de la population
F: Femme ; H: Homme; IMC: Indice de Masse Corporelle; POP: pilule oeso-progestative; PAS: Pression artérielle systolique; PAD: Pression artérielle diastolique; FC: Fréquence cardiaque; V0: Visite d'inclusion.

3.2 Reproductibilité des mesures échographiques

Variabilité individuelle intra-visite : calculée en prenant pour un même sujet le premier diamètre basal comparé au deuxième diamètre basal de la visite. Les valeurs individuelles sont ensuite moyennées pour obtenir une variation individuelle moyenne intra-visite observée à 1.21 ±5.2 % (52 valeurs).
Variabilité individuelle inter-visite : calculée en prenant pour un même sujet, le premier diamètre basal de la V1 comparé à la même mesure en V2. Les valeurs individuelles sont ensuite moyennées pour obtenir une variation moyenne inter-visite observée à 0,51 ±4.14% (26 valeurs).

3.3 Effet aigu de l'EVRP sur la FMD

Nous n'avons pas obtenu de différence significative entre les groupes sur le pic de FMD (à 60s) avec une moyenne à 5,93% dans le groupe EVRP et à 5,73% dans le groupe Placebo (p=0,45) (figure 8, figure 10).
Cependant cette différence a été significative entre la 90ème et la 120ème secondes post ischémie où le pourcentage de dilatation artérielle a été significativement plus élevée dans le groupe EVRP que dans le groupe Placebo (t=2,128, p=0,04) (figure 8, figure 10).
Le pourcentage de variation du diamètre artériel après ischémie avait tendance à être plus élevé dans le groupe EVRP que dans le groupe témoin (t=1,049, p=0,3) (figure 8, figure 9).

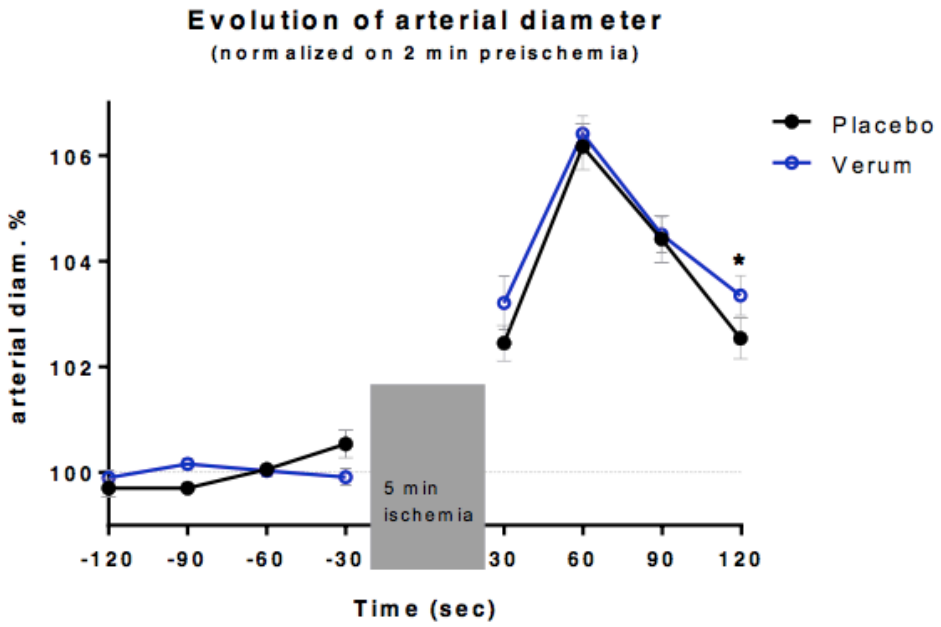


Figure 8. Évolution du diamètre artériel au cours de l'examen FMD (dilatation liée au flux)
*p<0,05; Verum: Groupe EVRP. Les diamètres sont normalisés par rapport au diamètre artériel moyen durant les 2 minutes pré-ischémie.

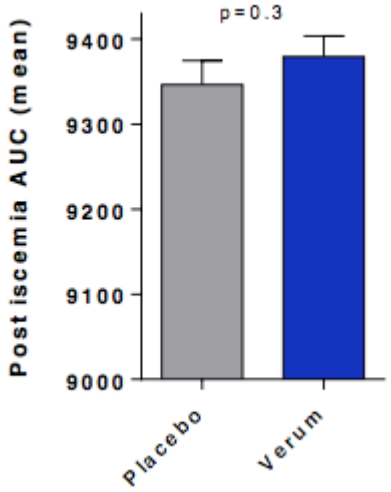


Figure 9. Aire sous la courbe post ischémie
Verum: Groupe EVRP.

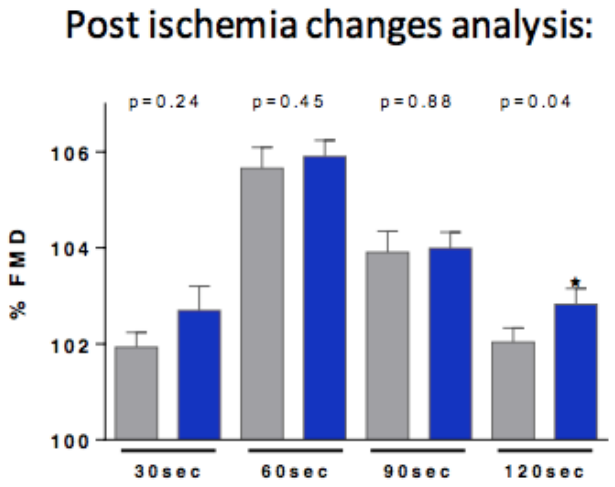


Figure 10. Variation du diamètre au cours des 2 minutes post-ischémie
*p<0,05; FMD: Dilatation liée au flux; Gris: Groupe Placebo; Bleu: Groupe EVRP.

Par ailleurs, nous avons observé une diminution significative de la FMD entre le début et la fin de chaque visite dans les 2 groupes (figure 11). En effet dans le groupe Placebo, la moyenne des FMD passait de 7,15% en début de visite à 5,73% en fin de visite (t=3,194, p=0,0038). Dans le groupe EVRP, elle passait de 7,33% en début de visite à 5,93% en fin de visite (t=4,131, p=0,0004).

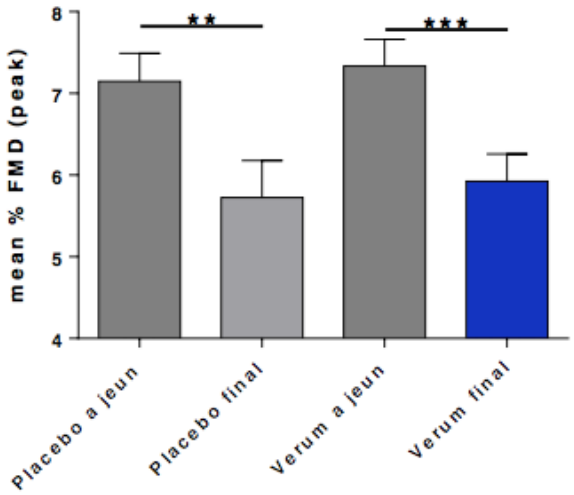


Figure 11. Moyenne des FMD en début et fin de chaque visite
**p=0,0038; ***p=0,0004; FMD: Dilatation médiée par le flux; Verum: Groupe EVRP.

Parallèlement, nous avons également observé une diminution significative de la fréquence cardiaque entre le début et la fin de chaque visite dans les 2 groupes (figure 12). La pression artérielle des sujets était stable au cours des visites.

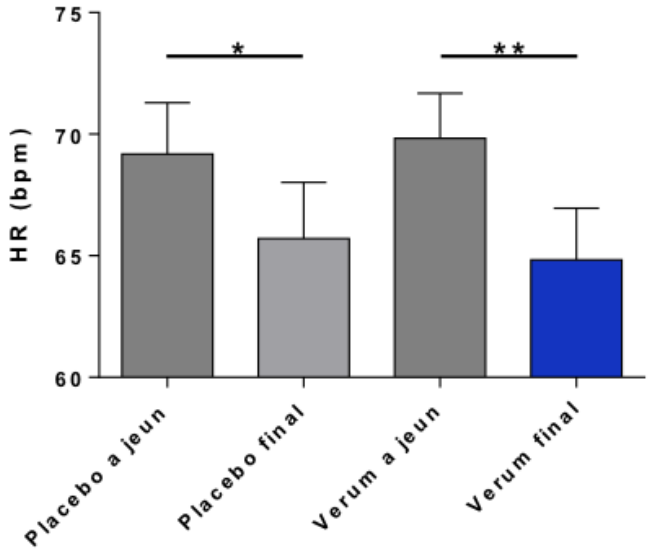


Figure 12. Moyenne des Fréquences cardiaque en début et fin de chaque visite
*p=0,0243 ; **p=0,006; HR: Fréquence Cardiaque exprimée en battements par minute (bpm); Verum: Groupe EVRP.

3.4 Résultats des prises de sang

En attente (en vue d'un projet de publication).

3.5 Effet aigu de l'EVRP sur les fonctions cognitives

Résultats en attente (en vue d'un projet de publication).

4. Discussion

Le but de ce travail était d'évaluer l'effet en aigu d'un extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale.
Malgré la bonne reproductibilité échographique, nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 groupes sur le pic de FMD (à 60s) mesuré 3 heures après l'ingestion du produit ou du placebo.
Cependant la FMD avait tendance à être plus élevée dans le groupe EVRP que dans le groupe témoin, avec une amélioration significative entre la 90ème et la 120ème secondes (t=2,128, p=0,04). En d'autres termes, le produit a exercé un effet statistiquement significatif non pas sur le diamètre maximal post-ischémique de l'artère mais sur la durée de cette dilatation.

4.1 Points forts de l'étude

Nous avons réalisé les mesures de FMD dans des conditions standardisées et déjà utilisées dans d'autres études [39 ;5], et pris en compte les nombreux facteurs connus qui affectent la FMD tels que l'alimentation, l'exercice physique, l'ingestion de café ou d'alcool, la consommation de médicaments, la température de la pièce (40).
Les mesures de FMD ont été réalisées toujours à la même heure au cours des visites d'évaluation, respectant ainsi la variation diurne physiologique de la FMD (41).

Par ailleurs, nous avons été surpris de constater une diminution significative de la FMD au cours de la journée dans les 2 groupes. La 2ème mesure de la FMD de chaque visite a été faite après la réalisation par les sujets de tests cognitifs intenses et prolongés.

4.2 Explication de la diminution de la dilatation liée au flux (FMD) au cours de la journée

De brefs épisodes de stress mental, similaires à ceux rencontrés dans la vie de tous les jours, peuvent provoquer une dysfonction endothéliale transitoire (jusqu'à 4 heures) chez de jeunes individus en bonne santé [42 ;40].
Un certain nombre de mécanismes pourraient être impliqués dans la pathogénèse du dysfonctionnement endothélial après un stress mental. Ces réponses au stress sont principalement médiées par le cortisol, un glucocorticoïde sécrété par l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, et par le système nerveux sympathique.

4.2.1 Le cortisol

Les concentrations plasmatiques de cortisol vont de 40 à 80 ng/ml dans des conditions normales. Les niveaux de cortisol plasmatique et salivaire sont fortement liés. Les niveaux de cortisol suivent une rythmicité circadienne avec un pic le matin.
En dehors de cette variation naturelle, les concentrations plasmatiques de cortisol peuvent augmenter jusqu'à 10 fois lors d'un stress important (43).
Broadley et al (44) et Mangos et al (45) ont fourni des preuves solides pour le rôle du cortisol induit par le stress dans l'altération de la fonction endothéliale.

Il a été démontré que le cortisol peut réduire la biodisponibilité de NO (40). En plus d'inhiber la synthèse du NO, le cortisol peut contribuer à une plus grande dégradation du NO via la surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (46). L'effet antioxydant des polyphénols pourrait aider à atténuer cet effet négatif.
Par ailleurs le cortisol et le stress oxydatif induiraient la libération d'endothéline ET-1 (stimulant la vasoconstriction et s'opposant à l'effet du NO). Spieker et al (47) ont montré que le dysfonctionnement endothélial induit par le stress implique l'activation des récepteurs de l'endothéline.

4.2.2 Le système nerveux sympathique

Une activation du système nerveux sympathique lors du stress mental entraine, via une activation des récepteurs alpha et béta adrénergique, une diminution de la FMD [48 ;49].

4.3 Limites de l'étude

L'amélioration de la FMD aurait probablement pu être plus significative si l'examen échographique avait été réalisé plus tôt après l'ingestion de l'EVRP. En effet, la méta-analyse de Shao-Hua Li et al (29) a révélé que le pourcentage de la FMD est significativement augmenté au cours des deux premières heures suivant l'ingestion orale de polyphénols de raisin chez des adultes en bonne santé, mais qu'il n'y a pas de résultats significatifs 180 min après l'ingestion. Malheureusement le design de cette étude prévoyait une mesure de la performance cognitive lors du pic théorique de la

FMD (120min) car l'objectif principal de cette étude était d'évaluer les effets du produit sur les performances cognitives d'adultes jeunes et sains.
De plus, cette méta-analyse a montré que l'amélioration de la FMD est plus significative chez les personnes avec des facteurs de risque cardio-vasculaire que chez les personnes saines. Or, par cohérence avec l'objectif principal, dans cette étude, les sujets étaient jeunes et en bonne santé.

De plus, une des problématiques pour l'analyse de la FMD est l'identification de la dilatation maximale.
Il a été démontré que le choix d'un diamètre maximal correspondant à la moyenne des diamètres au cours des 60 secondes après le dégonflement du brassard peut entraîner une sous-estimation de 25 à 40% de la FMD réelle chez l'homme (50).
Une étude récente a rapporté que la FMD est significativement plus faible lorsque l'on utilise un intervalle de temps de 10 secondes par rapport à un intervalle de temps de 3 ou 5 secondes (41).
Dans cette étude, les contraintes techniques liées au matériel disponible, ne nous permettait pas d'avoir une précision inférieur à 30 secondes. Le fait de prendre une moyenne a permis de gommer l'impact des artéfacts mais a également pu potentiellement sous-estimer la FMD calculée. Le choix de la tranche de 30 secondes était fait par nécessité, puisque les enregistrements étaient faits par tranches de 30 secondes sur l'échographe utilisé, ce qui aurait été différent avec des machines permettant un enregistrement continu.

Il est possible que l'étude ai manqué de puissance du fait de sa petite taille. S'il est vrai que des études ont pu mettre en évidence des effets significatifs sur la FMD avec des effectifs équivalents (30 sujets en cross-over), ces études portaient sur des populations dont la fonction endothéliale n'était pas nécessairement optimale (populations généralement plus âgées et/ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires) [5 ;51]. Toutefois, conformément aux Bonnes Pratiques, le calcul du nombre de sujets nécessaires avait été effectué sur le critère principal de l'étude, et non pas sur la FMD.

Par ailleurs, dans cette étude nous avons évalué la fonction endothéliale des gros vaisseaux en utilisant la technique de la dilatation médiée par le flux (FMD) dans l'hypothèse que l'augmentation du flux sanguin cérébral serait liée à l'amélioration de la fonction endothéliale des carotides. Or, il est possible que l'effet du produit ait été suffisant pour induire un effet significatif sur la fonction endothéliale microvasculaire (et donc potentiellement sur la perfusion microvasculaire cérébrale) sans induire d'effet significatif sur la dilatation de l'artère brachiale. En effet, une étude récente (52) a montré une association entre dysfonctionnement microvasculaire et altération de la cognition chez des adultes d'âge moyen ayant une fonction endothéliale macrovasculaire préservée.

5. Conclusion

Peu d'études ont étudié les effets bénéfiques d'une combinaison d'extraits riches en polyphénols à la fois sur la fonction endothéliale et les fonctions cognitives, après une prise unique, chez le sujet sain.
Malgré l'observation d'une augmentation significative de la FMD en fin de phase

d'hyperémie réactive, la consommation d'une dose d'EVRP, dans les conditions de cette étude, ne semble pas améliorer significativement le pic de dilatation liée au flux chez des étudiants sains. Les résultats sur les fonctions cognitives sont en attentes.

6. Références

1. Marraccini ME, Weyandt LL, Rossi JS, Gudmundsdottir BG. Neurocognitive Enhancement or Impairment? A Systematic Meta-Analysis of Prescription Stimulant Effects on Processing Speed, Decision-Making, Planning, and Cognitive Perseveration. Exp Clin Psychopharmacol. août 2016;24(4):269-84.

2. Williams RJ, Spencer JPE. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. Free Radical Biology and Medicine. 1 janv 2012;52(1):35-45.

3. Constans J, Bennetau-Pelissero C, Martin J-F, Rock E, Mazur A, Bedel A, et al. Marked antioxidant effect of orange juice intake and its phytomicronutrients in a preliminary randomized cross-over trial on mild hypercholesterolemic men. Clin Nutr. déc 2015;34(6):1093-100.

4. Kerimi A, Nyambe-Silavwe H, Gauer JS, Tomás-Barberán FA, Williamson G. Pomegranate juice, but not an extract, confers a lower glycemic response on a high–glycemic index food: randomized, crossover, controlled trials in healthy subjects. Am J Clin Nutr. 1 déc 2017;106(6):1384-93.

5. Alqurashi RM, Galante LA, Rowland IR, Spencer JP, Commane DM. Consumption of a flavonoid-rich açai meal is associated with acute improvements in vascular function and a reduction in total oxidative status in healthy overweight men. Am J Clin Nutr. 1 nov 2016;104(5):1227-35.

6. Williamson G. The role of polyphenols in modern nutrition. Nutr Bull. sept 2017;42(3):226-35.

7. Haskell-Ramsay CF, Schmitt J, Actis-Goretta L. The Impact of Epicatechin on Human Cognition: The Role of Cerebral Blood Flow. Nutrients. 27 juill 2018;10(8):986.

8. Socci V, Tempesta D, Desideri G, De Gennaro L, Ferrara M. Enhancing Human Cognition with Cocoa Flavonoids. Front Nutr. 2017;4:19.

9. Mastroiacovo D, Kwik-Uribe C, Grassi D, Necozione S, Raffaele A, Pistacchio L, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial1234. Am J Clin Nutr. mars 2015;101(3):538-48.

10. Scholey AB, French SJ, Morris PJ, Kennedy DO, Milne AL, Haskell CF. Consumption of cocoa flavanols results in acute improvements in mood and cognitive performance during sustained mental effort. J Psychopharmacol (Oxford). oct 2010;24(10):1505-14.

11. Bensalem J, Servant L, Alfos S, Gaudout D, Layé S, Pallet V, et al. Dietary Polyphenol Supplementation Prevents Alterations of Spatial Navigation in Middle-Aged Mice. Front Behav Neurosci. 2016;10:9.

12. Bensalem J, Dudonné S, Gaudout D, Servant L, Calon F, Desjardins Y, et al. Polyphenol-rich extract from grape and blueberry attenuates cognitive decline and improves neuronal function in aged mice. J Nutr Sci. 2018;7:e19.

13. An L, Zhang Y-Z, Yu N-J, Liu X-M, Zhao N, Yuan L, et al. The total flavonoids extracted from Xiaobuxin-Tang up-regulate the decreased hippocampal neurogenesis and neurotrophic molecules expression in chronically stressed rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 1 août 2008;32(6):1484-90.

14. Dias GP, Cavegn N, Nix A, Bevilaqua do N, Cesar M, Stangl D, et al. The Role of Dietary Polyphenols on Adult Hippocampal Neurogenesis: Molecular Mechanisms and Behavioural Effects on Depression and Anxiety. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2012;2012:541971.

15. Lamport DJ, Pal D, Moutsiana C, Field DT, Williams CM, Spencer JPE, et al. The effect of flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: a placebo controlled, crossover, acute trial. Psychopharmacology (Berl). 2015;232(17):3227-34.

16. Wightman EL, Jackson PA, Khan J, Forster J, Heiner F, Feistel B, et al. The Acute and Chronic Cognitive and Cerebral Blood Flow Effects of a Sideritis scardica (Greek Mountain Tea) Extract: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Groups Study in Healthy Humans. Nutrients. 24 juill 2018;10(8):955.

17. Catchlove SJ, Macpherson H, Hughes ME, Chen Y, Parrish TB, Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. PLOS ONE. 22 mai 2018;13(5):e0197055.

18. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. Stroke. sept 2011;42(9):2672-713.

19. Prakash K, Chandran DS, Khadgawat R, Jaryal AK, Deepak KK. Correlations between endothelial function in the systemic and cerebral circulation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Vascular Disease Research. 1 janv 2016;13(1):49-55.

20. Gonzales MM, Tarumi T, Tanaka H, Sugawara J, Swann-Sternberg T, Goudarzi K, et al. Functional imaging of working memory and peripheral endothelial function in middle-aged adults. Brain Cogn. juill 2010;73(2):146-51.

21. Naiberg MR, Newton DF, Goldstein BI. Flow-Mediated Dilation and Neurocognition: Systematic Review and Future Directions. Psychosom Med. mars 2016;78(2):192-207.

22. Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. L'endothélium : un nouvel

organe. Réanimation. 1 mars 2008;17(2):126-36.

23. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. [Endothelial function: role, assessment and limits]. J Mal Vasc. févr 2014;39(1):47-56.

24. Iadecola C. Nitric oxide: Roles in neurovascular regulation and ischemic brain injury. Nitric Oxide. 15 juill 2012;27:S3.

25. Gallo EF, Iadecola C. Neuronal nitric oxide (NO) contributes to neuroplasticity-associated protein expression through cGMP, protein kinase G (PKG), and ERK. J Neurosci. 11 mai 2011;31(19):6947-55.

26. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation. 7 août 2012;126(6):753-67.

27. Lucats L, Bourguignon M-P, Feletou M, Villeneuve N, Vilaine J-P. Endothelial dysfunction: a pharmacological approach. Sang Thrombose Vaisseaux. mai 2012;(5):220–224.

28. Agewall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N. Does a glass of red wine improve endothelial function? Eur Heart J. janv 2000;21(1):74-8.

29. Li S-H, Tian H-B, Zhao H-J, Chen L-H, Cui L-Q. The acute effects of grape polyphenols supplementation on endothelial function in adults: meta-analyses of controlled trials. PLoS ONE. 2013;8(7):e69818.

30. Barona J, Aristizabal JC, Blesso CN, Volek JS, Fernandez ML. Grape Polyphenols Reduce Blood Pressure and Increase Flow-Mediated Vasodilation in Men with Metabolic Syndrome. J Nutr. 1 sept 2012;142(9):1626-32.

31. Rodriguez-Mateos A, Del Pino-García R, George TW, Vidal-Diez A, Heiss C, Spencer JPE. Impact of processing on the bioavailability and vascular effects of blueberry (poly)phenols. Mol Nutr Food Res. oct 2014;58(10):1952-61.

32. Duffy SJ, Keaney JF, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation. 10 juill 2001;104(2):151-6.

33. Fisher NDL, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. J Hypertens. déc 2003;21(12):2281-6.

34. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. J Am Coll Nutr. juin 2004;23(3):197-204.

35. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. (–)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function

in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 24 janv 2006;103(4):1024-9.

36. Leikert JF, Räthel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. Circulation. 24 sept 2002;106(13):1614-7.

37. Bensalem J, Dudonné S, Etchamendy N, Pellay H, Amadieu C, Gaudout D, et al. Polyphenols from grape and blueberry improve episodic memory in healthy elderly with lower level of memory performance: a bicentric double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 19 juill 2018;

38. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. BMC Cardiovasc Disord. 21 mars 2007;7:11.

39. Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Bergillos-Meca T, Tabatabaee S, George TW, Heiss C, et al. Intake and time dependence of blueberry flavonoid–induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 nov 2013;98(5):1179-91.

40. Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance. International Journal of Psychophysiology. 1 mai 2013;88(2):124-35.

41. Alley H, Owens CD, Gasper WJ, Grenon SM. Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery in Clinical Research. J Vis Exp. 22 oct 2014;(92):e52070.

42. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. Circulation. 14 nov 2000;102(20):2473-8.

43. Nicolson N. Measurement of Cortisol. In: Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology. 2008. p. 37-74.

44. Broadley AJM, Korszun A, Abdelaal E, Moskvina V, Jones CJH, Nash GB, et al. Inhibition of Cortisol Production With Metyrapone Prevents Mental Stress-Induced Endothelial Dysfunction and Baroreflex Impairment. Journal of the American College of Cardiology. 19 juill 2005;46(2):344-50.

45. Mangos GJ, Walker BR, Kelly JJ, Lawson JA, Webb DJ, Whitworth JA. Cortisol inhibits cholinergic vasodilatation in the human forearm. American Journal of Hypertension. 1 nov 2000;13(11):1155-60.

46. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. Circ Res. 10 janv 2003;92(1):81-7.

47. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation. 18 juin 2002;105(24):2817-20.

48. Hijmering ML, Stroes ESG, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. Journal of the American College of Cardiology. 20 févr 2002;39(4):683-8.

49. Skantze HB, Kaplan J, Pettersson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, et al. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation. Atherosclerosis. janv 1998;136(1):153-61.

50. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. Hypertension. févr 2008;51(2):203-10.

51. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. déc 2005;12(6):596-600.

52. Smith PJ, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Watkins LL, Hoffman BM, Sherwood A. Microvascular Endothelial Function and Neurocognition Among Adults With Major Depressive Disorder. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 28 juin 2018.

7. Annexe

Annexe 1 Listes des restrictions alimentaire

CATEGORIES	PRODUITS INTERDITS DANS LES 24H AVANT V1 ET V2 = MOTIF DE REPORT DE VISITE	EXEMPLES DE PRODUITS AUTORISES	PRODUITS INTERDITS MAIS TOLERABLES (= ne justifiant pas le report de la visite)
Fruits (frais, surgelés ou en conserve, cru ou cuits, entiers ou en compote)	- Fruits rouges : raisins (frais ou secs), framboises, fraises, cerises, myrtille, cassis, prunes et pruneaux, canneberges (« cranberry ») fraiche ou séchée - Pommes - Agrumes : oranges, clémentines, pamplemousses - Toutes les compotes industrielles et compotes « maison » contenant de la pomme	- Fruits jaunes : Bananes, abricots, pêche, mangue, ananas (entiers ou en compote faite maison sans ajout de pomme) - Kiwis	Aucun
Jus de fruits, boissons à base de fruits et autres boissons sucrées	Jus, nectars, smouthies et autres boissons à base de fruits autres que banane, kiwi, ananas, mangue, abricot ou pêche Exemples: Fruit shoot®, Oasis®, Orangina®, Fanta®, eau aromatisée (Cristalline Fraise, Volvic Juicy)	- Jus, nectars ou smouthies d'ananas, d'abricot ou de banane - Sirops à diluer (grenadine, menthe, fraise, citron, …) - Coca-Cola®, Pepsi ®, Sprite®, 7up®, Canada Dry®	Boissons à base d'eau et de jus d'agrumes ou de fruits rouges Exemples : - 1 verre d'Oasis® (toutes variétés), - 1 verre d'Orangina® ou de Fanta® - 1 verre de Fruit Shoot®, - 1 verre de Cristalline Fraise

CATEGORIES	PRODUITS INTERDITS	PRODUITS AUTORISES	PRODUITS TOLERABLES
Produits à base de fruits	- Compotes - Confitures de fruits rouges (fraise, myrtille, cassis, framboise, fruits des bois, cerise, prune) - Yaourts aux fruits rouges (fraise, framboise, myrtille, cassis, fruits des bois, cerise, mûre) - Marmelade d'orange - Biscuits fourrés à la confiture de fraise/ framboise/ orange/ citron (ex : Pim's, Barquette Lu, Chamonix) - Tartes aux fraises/myrtilles/ framboises/ cassis/ groseilles/ pommes - Clafouti aux cerises ou prunes, far aux pruneaux	- Yaourts aromatisés aux fruits - Tarte à l'abricot, à la pêche, au kiwi - Confitures abricot, pêche	- Biscuits fourrés à la confiture de fraise/ framboise - Pâtisseries (1 portion) : tarte aux fraises/ aux framboises/ au cassis/ groseilles …, clafouti aux cerises
Thés et infusions	- Thés (noir ou vert), thés aromatisés et infusions de plantes ou de fruits autres que ceux mentionnés ci-contre - Boissons froides au thé : Ice Tea®, Liptonic®, Volvic Thé	- Infusions de fruits jaunes : mangue, ananas, papaye, pêche, abricot - Infusion de tilleul ou de rose	-
Produits riches en cacao	- Tablettes, barres et confiseries au chocolat noir (≥ 70% de cacao), ex : Rochers noirs, Mignonettes noires, etc - Mousse au chocolat noir (maison ou industrielle) - Crème au chocolat noir/ Viennois - Viennoiseries/ Pâtisseries au chocolat (ex : petit pain au chocolat, tarte au chocolat, moelleux ou fondant au chocolat, brownie…) - Biscuits au chocolat noir (ex : cookies, Pépito®, Petit Ecolier®, Prince®, BN®…) - Pâtes à tartiner cacao/ noisette (Nutella®, Karéléa, etc) - Céréales au chocolat (exemple: Chocapic®)	- Chocolat au lait (ex :, Nestlé® dessert Lait, Kinder® Maxi) - Barres et confiseries au chocolat au lait (ex : Mars, Lion, Bounty, Twix, Snickers®) - Chocolat blanc - Barres de céréale aux pépites de chocolat (ex : Coco Pops®, Grany Chocolat®) - Marbré	Viennoiseries (1 portion) :1 pain au chocolat, ou 1 pitch, ou 1 brioche aux pépites de chocolat

CATEGORIES	PRODUITS INTERDITS	PRODUITS AUTORISES	PRODUITS TOLERABLES
Betterave	Betterave, jus de betterave	-	-
Fruits à coque	Fruits à coque (noix, noisettes, amandes, pistaches, cacahuètes)	-	-
Alcool	Toutes les boissons alcoolisées (alcools forts, vins, cocktails …)		1 Bière 1 verre de vin blanc
Boissons énergisantes	Toutes les boissons énergisantes : Red Bull®, Dark Dog®, Owl Black®, Mirage Energy Drink, Néon®, etc	Aucune	Aucune
Compléments alimentaires	Tous les compléments alimentaires (à base de plantes et/ ou vitamines & minéraux ou autres substances)	Aucun	A base de vitamines et/ ou minéraux **uniquement** (ni plante, ni caféine, ni mélatonine, ni tryptophane, etc) Si et seulement si 1 seule prise, sans dépasser la dose recommandée et au moins 8 h avant V1 ou V2

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RÉSUMÉ

Effet aigu d'un Extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale d'étudiants sains.

De plus en plus d'étudiants cherchent des solutions pour améliorer leurs performances cognitives. Certains polyphénols ont une action dans le maintien de fonctions cognitives optimales. Une des hypothèses de mécanisme d'action impliqué est l'augmentation du flux sanguin cérébral via la fonction endothéliale.
L'objectif était d'évaluer l'effet en aigu d'un extrait végétal riche en polyphénols (EVRP) sur la fonction endothéliale et sur les fonctions cognitives d'étudiants sains.
Il s'agissait d'une étude mono-centrique (CHU Bordeaux), en cross over, double aveugle et contre placebo, réalisée de novembre 2017 à mai 2018. Nous avons recruté 30 étudiants volontaires sains âgés de 18 à 25 ans. Le produit à l'étude, l'EVRP, était un mélange d'extraits de raisin et de bleuet sauvage riche et standardisé en polyphénols. La fonction endothéliale a été évaluée par la dilatation médiée par le flux (FMD). Au cours de chaque visite d'évaluation V1 et V2, les sujets ont eu 2 mesures de FMD, avant et 3h après l'ingestion de l'EVRP ou du placebo, ainsi qu'une réalisation de tests cognitifs.
Sur les 26 sujets étudiés, nous n'avons pas obtenu de différence significative entre les groupes sur le pic de FMD (à 60s) (p=0,45). Nous avons retrouvé une différence significative entre la 90ème et la 120ème seconde post ischémie (t=2,128, p=0,04). Pour le moment, nous n'avons pas les résultats sur les fonctions cognitives.
Dans les conditions de cette étude, la consommation d'une dose d'EVRP n'améliore pas significativement la dilatation médiée par le flux (FMD) d'étudiants sains.

MOTS-CLES : fonction endothéliale, dilatation médiée par le flux (FMD), polyphénols, cognition

Acute effect of a plant extract rich in polyphenol (EVRP) on the endothelial function of healthy students.

More and more students are looking for answers in order to improve their cognitive skills. Some polyphenols play a part in the preservation of optimal cognitive functions. One of the hypotheses of mechanism of involved action is the increase of the cerebral blood flow through the endothelial function. The objective was to estimate the acute effect of a plant extract rich in polyphenols (EVRP) on the endothelial function and on the cognitive functions of healthy students.
It was a mono-centric study (Bordeaux University Hospital), in crossover, double blind and against placebo, realized from November, 2017 to May, 2018. We included 30 voluntary healthy students from 18 to 25 years old. The product in the study, the EVRP, was a mix of grape and wild blueberry extracts, rich and standardized in polyphenols. The endothelial function was estimated by the flow mediated dilatation (FMD). During every evaluation visit V1 and V2, the subjects had 2 measures of FMD, before and 3 hours after the ingestion of the EVRP or the placebo, as well as a realization of cognitive tests.
On the 26 studied students, we did not get any significant difference between groups on the peak of FMD (at 60 second) (p=0,45). We found a significant difference between the 90th and the 120th second post-ischemia (t=2,128, p=0,04). For the moment, we have no results on the cognitive functions.
In the condition of that study, the consumption of a dose of EVRP did not significantly improve the flow-mediated dilatation (FMD) of healthy students.

KEY-WORDS: endothelial function, flow mediated dilatation (FMD), polyphenols, cognition