

Supplémentation avec *Aronia Melanocarpa* dans le traitement des dyslipidémies, étude observationnelle rétrospective.

Dr Sara Taddei
Médecine interne générale FMH
Chemin Neuf 2
1028 Préverenges

Résumé

Une analyse rétrospective, effectuée dans le cadre de la pratique en phytothérapie, a été réalisée afin de documenter l'évolution des taux de lipides (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) avant et après un mois de supplémentation alimentaire de baies d'*Aronia Melanocarpa* cultivées dans le canton Vaud.

Les données de treize patients, présentant une dyslipidémie et un risque cardiovasculaire faible à modéré selon les critères de la société suisse de cardiologie (AGLA), non traités par des molécules de synthèse hypolipémiantes, ont été analysées rétrospectivement dans le cadre de ce travail.

L'étude des données de cet échantillon de patients révèle une diminution significative du taux de LDL cholestérol après un mois de supplémentation de 15 baies par jour d'*Aronia Melanocarpa*.

Table des matières

1. Introduction
2. Objectifs de l'analyse rétrospective
3. Méthodes
4. Analyses statistiques
5. Discussion et conclusion
6. Bibliographie

1. Introduction

Historique et description botanique

Ce travail de diplôme s'intéresse aux vertus médicinales d'*Aronia melanocarpa* (AM).

L'*Aronia* appartient à la famille des Rosacées, on connaît trois principales espèces :

Aronia noir (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Ell.) var. Viking et Noir

Aronia rouge (*Aronia arbutifolia* (L.) Pers.)

Aronia pourpre (*Aronia prunifolia* (Marshall) Rehder (pro sp.) hybride des deux précédentes)

Originnaire d'Amérique du Nord-est, AM a été importée en Europe de l'Est et en Russie au début du siècle passé pour ses propriétés médicinales par le botaniste russe Iwan Michurine (1855-1935).

La plante privilégie les sols pauvres en calcaire et aime le froid, elle résiste à des températures de moins de 35 degrés Celsius, ce qui la rend parfaitement adaptée aux régions du nord de l'Amérique, du Canada et du nord de l'Europe.

AM se présente sous forme de buisson, elle fleurit au printemps, au mois de mai. Ses fleurs blanches, en corymbes, ressemblent aux fleurs du pommier ce qui explique l'appellation allemande d'*Apfelbeere*.

Ses feuilles, ovales, finement dentelées, luisantes et glabres, virent au rouge à l'automne en raison de la présence d'anthocyanes (1).

Les baies mesurent environ 1cm de diamètre et sont de couleur noir-violet. La récolte s'effectue à la fin de l'été.

Les baies se consomment séchées, en jus, en tisane, en confiture ou liqueur. Son goût est âpre et légèrement amer.

Image : baies d'*Aronia melanocarpa*



Propriétés phytochimiques

Les propriétés phytochimiques de la plante, en particulier des baies, dépendent de plusieurs facteurs : souches, fertilisants, maturation, localisation géographique, climat ... Les baies fraîches d'AM possèdent le plus haut pouvoir antioxydant (160 μmol en Trolox Eq/g) parmi les baies et les fruits connus d'après les tests de référence ORAC et TEAC (2).

La technique ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) quantifie la capacité d'absorption des radicaux libres d'une substance et permet ainsi d'évaluer la capacité antioxydante d'un aliment ou autre substance *in vitro*. Le test ORAC est basé sur l'oxydation d'une sonde fluorescente via un transfert d'atomes d'hydrogène par des radicaux libres.

La valeur TEAC (*Trolox Equivalence Antioxydant Capacity*) est une autre technique de mesure du pouvoir antioxydant et décrit la capacité d'une solution à inhiber le radical Trolox®). La valeur TEAC du jus d'AM est environ 4 fois plus élevée par rapport à du jus de myrtilles, du jus de cranberry ou du vin rouge et est supérieure à celle du jus de grenade.

La capacité antioxydante mesurée *in vitro* d'AM est liée à un taux très élevé en polyphénols, dont le 25% est constitué d'anthocyanes.

Les polyphénols sont des produits du métabolisme secondaire des plantes et se caractérisent par la présence de plusieurs groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes naturellement de haut poids moléculaire.

Les polyphénols peuvent être subdivisés en 4 classes :

- Flavonoïdes
- Acides phénoliques
- Stilbènes
- Lignanes

Parmi les flavonoïdes on trouve :

- Catepsines (thé vert)
- Procyanidines
- Anthocyanes (Aronia, oignons rouges)
- Flavones (fruits des bois et cacao)
- Isoflavones (phytoestrogènes soya)

Propriétés médicinales d'AM

Les polyphénols contenus dans les baies d'AM pourraient exercer un effet antioxydant (2,6) et de scavengers envers les radicaux libres générés dans multiples processus métaboliques humains.

Les propriétés antioxydantes des polyphénols ont éveillé l'espoir, encore controversé, d'une action protectrice contre le stress métabolique chronique comme c'est le cas, entre autres, dans les maladies cardiovasculaires (peroxydation des lipides), le diabète, le cancer et les maladies neurodégénératives (3, 4, 5,16).

L'hypothèse du stress oxydatif est un modèle d'explication de la genèse de l'athérosclérose. Lors de ce phénomène, les LDL (low density lipoprotein) s'oxydent et précipitent dans le lumen des vaisseaux sanguins engendrant une réponse inflammatoire vasculaire (recrutement des monocytes, expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et formation des cellules spumeuses) amenant à la formation de la plaque athéromateuse.

Parmi les polyphénols d'AM nous trouvons d'importantes quantités d'anthocyanes, molécules qui favorisent, d'après les études actuelles les effets suivants :

-Augmentation du pouvoir rhéologique de la membrane des globules rouges (diminution de la concentration en cholestérol de la membrane cellulaire en la rendant plus déformable) (7).

-Diminution du LDL cholestérol, par la diminution de la peroxydation des lipides (inhibition 15-lipoxygénase et xanthine oxydase) (8).

-Diminution de l'activation des plaquettes et de leur adhésion à la paroi vasculaire (inhibition de la thrombine, inhibition de l'agrégation et de l'adhésion induite par ADP) (9).

-Diminution de la tension artérielle (inhibition de l'enzyme de conversion) (9,10, 11).

-Amélioration du profil glycémique (effet« insulin like » et inhibition de l'α glucosidase) (12).

2. Objectifs de l'analyse rétrospective

Un premier objectif de ce travail d'analyse observationnelle rétrospective est de vérifier la reproductibilité du bénéfice d'une supplémentation de baies d'AM sur les lipides plasmatiques au sein de ma pratique clinique.

À l'heure actuelle, cinq études cliniques décrivent la variation lipidique après une supplémentation d'AM. La plupart des études cliniques ont été effectuées en Pologne, population qui cultive et consomme régulièrement des baies d'AM.

Trois études (7, 13, 14) ont été effectuées sur de petits échantillons de 25-50 patients et concluent à une diminution du cholestérol total en particulier du LDL-cholestérol par administration d'une préparation standardisée commerciale d'AM, l'Aronox 100mg® qui doit être pris 3 fois par jour.

Une seule étude (15) a été effectuée avec du jus d'AM (150 ml/jour) et réfère également une diminution du cholestérol total et du LDL-cholestérol.

Marek *et al.* (16) ont étudié la supplémentation d'AM auprès de patients ayant subi un infarctus du myocarde et mis au bénéfice d'un traitement par des statines. Dans cette dernière étude, les taux lipidiques n'ont pas été significativement modifiés par AM, contrairement aux paramètres inflammatoires qui se sont améliorés.

Cette analyse permet aussi d'évaluer si des baies issues de la production biologique locale pouvaient avoir un éventuel bénéfice direct pour la santé des habitants de suisse romande si la production d'AM devait se généraliser et devenir un aliment courant.

3. Méthodes

La Ferme de l'Aronia

Le contact (début 2016) avec Monsieur Luc Tchabold propriétaire de « La Ferme de l'Aronia » à Montherod (Vaud) a permis de compléter les connaissances à propos d'AM.



Image 2: Monsieur Tschabold dans son domaine « La Ferme de l'Aronia » à Montherod (Vaud).

Une visite des cultures, de même qu'une participation à la récolte des baies, ont été possibles en août 2016. La Ferme de l'Aronia cultive les plantes d'AM de type *Viking* et commercialise depuis quelques années surtout les baies. Le vendeur certifie en plus d'un label Biosuisse que les baies ne contiennent pas de métaux lourds. La ferme produit en moindre quantité un élixir et d'autres produits dérivés (crèmes de beauté). Les baies sont vendues après avoir été séchées à 30-35 degrés Celsius à un taux d'humidité de 25% pendant une semaine. Après le séchage les baies sont stockées à une température de 10 degrés dans la cave du vendeur jusqu'à distribution aux clients. Monsieur Tschabold, de façon empirique, conseille une consommation quotidienne d'environ 15 baies afin d'obtenir les bénéfices escomptés sur la santé. Avec ce dosage, les clients ont rapporté une amélioration du profil lipidique lors des contrôles médicaux.

D'après la littérature (2), 100 g de baies d'AM contiennent une concentration moyenne en polyphénols allant entre 3992- 5182 mg dont 1041-1959 mg d'anthocyanes.

200g de baies cultivés à Montherod suffisent à une supplémentation quotidienne de 15 baies pendant 1 mois.

Supplémentation

15 baies quotidiennes représentent, dans le pire des cas, une supplémentation de 266 mg de polyphénols, dont 69,4 mg d'anthocyanes, ce qui est finalement très proche de la supplémentation proposée dans le commerce.

300 mg d'Aronox®, par exemple, un traitement standardisé, utilisé dans la plupart des études cliniques, contient 150mg de polyphénols dont 60mg sous forme d'anthocyanes.

La prise des baies d'AM a été recommandée le soir à jeûne sans les mélanger à d'autres aliments, comme s'il s'agissait d'un médicament hypolipémiant de synthèse.

En particulier, tout mélange avec des produits laitiers a été proscrit, ayant des doutes quant à la précipitation des polyphénols dans les produits laitiers après lecture d'une étude à propos des anthocyanes contenues dans les myrtilles. L'étude de Serafini *et al.* (19) décrit que lorsque les myrtilles étaient consommées conjointement à l'ingestion de lait, la capacité antioxydante plasmatique était inférieure à celle attendue en raison d'une probable précipitation des polyphénols induite par les protéines du lait. Il n'est donc pas recommandé d'ingérer des produits laitiers en même temps que les myrtilles ou tout aliment contenant des polyphénols si l'on désire en garder les propriétés.

Expérience clinique

Depuis 2016, une supplémentation alimentaire préventive de baies d'AM produites à Montherod est régulièrement proposée aux patients présentant un risque cardiovasculaire faible ($\leq 10\%$) à modéré ($\leq 20\%$) selon le score AGLA (Groupe de travail Lipides et Athérosclérose de la Société Suisse de Cardiologie).

Par rappel, un risque AGLA faible à modéré signifie que des mesures d'hygiène de vie doivent être proposées en première intention. En cas de risque cardiovasculaire faible il n'y a pas d'évidence scientifique qu'un traitement doit être instauré. En cas de risque modéré le taux de LDL cholestérol doit être diminué avec l'aide de médicaments si échec des mesures d'hygiène de vie.

Patients de cette étude observationnelle rétrospective

Afin de mesurer les effets cliniques de la prescription d'AM produite à nos latitudes, une étude rétrospective sur l'impact de la supplémentation d'AM sur les taux lipidiques de divers patients a été réalisée.

13 patients ont été sélectionnés, pour lesquels une supplémentation d'AM provenant de la Ferme de l'Aronia (récolte 2015) avait été conseillée entre juillet 2016 et février 2017.

Les critères d'inclusion à cette étude rétrospective ont été les suivants :

- Patients, hommes ou femmes, présentant une hypercholestérolémie, non traitée par des molécules hypolipémiantes de synthèse, présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré selon le score AGLA et ayant reçu une supplémentation avec 15 baies par jours d'AM pendant au moins 1 mois.
- Les baies utilisées ont été cultivées à la Ferme de l'Aronia, récolte 2015.

Les critères d'exclusion :

- La non-observance de la supplémentation en AM.
- Péjoration ou modification de l'état de santé nécessitant .
- Prise concomitante de vitamine A ou/et E afin d'éviter tout biais pouvant influencer le pouvoir antioxydant d'AM (17).
- Traitement concomitant métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (p. ex. les antagonistes du calcium) pouvant interférer avec la pharmacocinétique d'AM. Ce dernier point a été retenu à la suite d'une étude (18) qui a montré que, *in vitro*, les anthocyanes contenues dans les baies d'AM inhibent le P450PA4.



Image 3 : Exemple de sachet en vente à la Ferme de l'Aronia.

200 g de baies d'Aronia constituent une quantité suffisante pour une supplémentation de 15 baies/jour pendant 1 mois.

Mesures de laboratoire

En pratique clinique, les patients sont revus après 4 semaines de supplémentation afin de discuter d'éventuels effets secondaires et d'évaluer par le biais d'un contrôle sanguin si le traitement a modifié le profil lipidique.

Les bilans sanguins ont tous été effectués au laboratoire du « Cabinet médical du Lac » à Préverenges. Aucun des patients sélectionnés dans l'étude n'avait mentionné d'effets secondaires, en particulier aucun trouble digestif n'avait été signalé, les baies avaient été bien tolérées.

4. Analyses statistiques et résultats

Les caractéristiques des patients dont les données ont été analysées dans cette étude sont présentées dans le tableau 1.

Tableau1 : caractéristiques démographiques des patients sélectionnés.

	Hommes	Femmes
N	4	9
Âge moyen (années)	64,2	61,5
BMI	24,6	23,1
Fumeur (N)	0	1
Pression artérielle sys (mmHg)	135	128
Score AGLA (%)	12,7	5

Les données des patients sélectionnés ont été extraites des dossiers patients de façon anonymisée et analysées selon le test de Student pour échantillons appariés. Ce test permet de comparer deux mesures d'une variable quantitative effectuées sur les mêmes sujets (mesures définies par les modalités de la variable qualitative). En fait, ce test traite les deux échantillons appariés comme un seul sur lesquels on aurait mesuré la différence d'entre les deux mesures.

Tableau 2 : Valeurs (mmol/L) de LDL-cholestérol avant (J0) et après 30 jours de supplémentation (J30)

No Patient	LDL-cholestérol J0 (mmol/L)	LDL-cholestérol J30 (mmol/L)
1	4,3	3,6
2	3,3	2,9
3	4,8	4,9
4	4,9	4
5	4,2	5,6
6	4,4	3,2
7	4,8	2,9
8	6,2	3,7
9	5,1	4,4
10	4,2	3,5
11	4,7	3,5
12	4,9	4,2
13	4,8	4,8
Moyenne		

Une diminution moyenne significative de 0,72 mmol/L ($p=0.02$) du LDL-cholestérol a été observée après supplémentation d'AM (intervalle de confiance 95 % ;significatif si $p < 0,05$)

Tableau 3 : Valeurs (mmol/L) de HDL-cholestérol avant (J0) et après 30 jours de supplémentation (J30)

Patient	HDL-cholestérol J0 (mmol/L)	HDL-cholestérol J30 (mmol/L)
1	1,62	1,20
2	0,9	0,9
3	1,31	1,11
4	1,2	1,14
5	1,75	1,14
6	1,55	1,69
7	1,52	1,28
8	1,89	1,45
9	1,6	1,49
10	2,34	2,1
11	1,37	1,57
12	1,75	1,72
13	1,85	1,97

Une légère augmentation moyenne non significative ($p=0.52$) de 0.11 mmol/L a été observée après supplémentation d'AM.

Tableau 4 : Valeurs (mmol/L) de cholestérol total avant (J0) et après 30 jours de supplémentation (J30)

Patient	Cholestérol Total J0 (mmol/L)	Cholestérol Total J30 (mmol/L)
1	6,61	6,08
2	5,59	6,27
3	7,47	8,04
4	7,03	6,95
5	7,12	5,82
6	7,46	8,55
7	7,55	5,32
8	8,91	6,55
9	7,2	6,74
10	7,19	6,53
11	7,05	7,09
12	7,17	5,54
13	8,06	7,19

Les valeurs de cholestérol total ont subi, en conséquence des valeurs de LDL- et HDL-cholestérol, une légère diminution moyenne de 0.59 mmol/L. Cette diminution n'est cependant pas significative ($p=0.07$).

Tableau 5 : Valeurs (mmol/L) des triglycérides avant (J0) et après 30 jours de supplémentation (J30)

Patient	TG J0 (mmol/L)	TG J30 (mmol/L)
1	1,6	2,85
2	3,02	5,27
3	3,0	4,32
4	2,12	3,91
5	2,18	2,13
6	3,83	2,68
7	2,8	2,4
8	1,7	3,07
9	1,07	1,79
10	1,39	2,11
11	1,83	1,49
12	1,56	0,8
13	2,58	2,6

Les triglycérides ont augmenté en moyenne de 0.51 mmol/L après un mois de supplémentation de manière non significative ($p=0.10$).

5. Discussion et conclusion

Cette petite analyse observationnelle rétrospective a permis de confirmer l'efficacité à court terme d'une supplémentation de 15 baies par jour d'AM sur le taux de LDL cholestérol.

Il a également été observé que les baies d'AM cultivées dans notre région contiennent une quantité de polyphénols permettant une utilisation thérapeutique.

Une diminution du cholestérol total, des triglycérides et une augmentation significatives du HDL cholestérol n'ont pas été observées lors de cette analyse, contrairement aux études cliniques publiées menées en Pologne.

Les limites de cette étude concernent surtout la petite taille de l'échantillon et l'administration non standardisée du produit. Une autre limitation est l'absence de contrôle de la diète durant la période d'observation.

Il aurait été intéressant d'effectuer une analyse biochimique des baies afin de savoir la quantité réelle de polyphénols et d'anthocyanes administrées aux patients et la comparer aux études standardisées déjà effectuées.

D'autres analyses auraient pu être effectuées en plus du profil lipidique, comme la LDLoxydés, CRPhs (ultra sensible) et

l'homocystéine afin de mieux comprendre les effets des baies d'AM sur le stress oxydatif. Malheureusement, ces analyses sont onéreuses et ne peuvent pas être réalisées à charge de l'assurance-maladie pour une telle observation.

Cette dernière remarque pourrait stimuler notre association à aider financièrement des petites études afin de produire des données de qualité.

En conclusion, des mesures simples comme l'administration quotidienne de baies d'*Aronia melanocarpa*, peuvent faire partie des recommandations diététiques usuelles chez des patients avec un risque cardio-vasculaire faible à modéré, ne nécessitant pas un traitement pharmacothérapeutique.

6. Bibliographie

- 1) N Do Thi, Eun-Sun Hwang – Bioactive compound contents and antioxidant activity in aronia (*Aronia melanocarpa*) leaves collected at different growth stages. *Prev Nutr Food Sci* 2014 ; 19(3) : 204-212.
- 2) SE Kulling, HM Rawel - Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) : a review on the characteristic components and potential health effects. *Planta Med* 2008 ; 74 : 1625-1634.
- 3) R Zamora-Ros, M Rabassa, A Cherubini, M Urpi-Sardà, S Bandinelli, L Ferrucci, C Andres-Lacueva – High concentrations of a urinary biomarker of polyphenol intake are associated with decreased mortality in older adults. *J Nutr* 2013 ; 143 : 1445-1450.
- 4) A Tressera-Rimbau, EB Rimm, A Medina-Rejon, MA Martinez-Gonzalez, MC Lopez-Sabater, MI Covas, D Corella, J Salas-Salvado, E Gomez-Gracia, J Lapetra, F Aros, M Fiol, E Ros, L Serra-Majem, X Pinto, MA Munoz, A Gea, V Ruiz-Gutierrez, R Estruch, R M. Lamuela-Raventos and on behalf of the Predimed Study Investigators – Polyphenol Intake and mortality risk : a re-analysis of the Predimed trial. *BMC Medicine* 2014 ; 1277 : 1741-7015.
- 5) R Zamora-Ros, M Touillaud, JA Rothwell, I Romieu, A Scalbert – Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies : current tools and applications and their limits. *Am J Clin Nutr* 2014 ; 100 : 11-26.
- 6) TC Wallace – Anthocyanins in cardiovascular disease. *America Society for Nutrition. Adv Nutr* 2011; 2: 1-7.
- 7) P Duchnowicz, A Nowicka, M Koter-Michalak, M Broncel – In vivo influence of extract from *Aronia melanocarpa* on the erythrocyte membranes in patients with hypercholesterolemia. *Med Sci Monit* 2012 ; 18(9) : CR569-CR574.
- 8) B Kim, C Siah Ku, TX Pham, Y Park, DA Martin, L Xie, R Taheri, J Lee, BW Bolling – *Aronia melanocarpa* (chokeberry) polyphenol-rich extract improves antioxidant function and reduces total plasma cholesterol in apolipoprotein E knockout mice. *Nutr Res* 2013 ; 33: 406-413.
- 9) J Sikora, M Markowicz-Piasecka, M Broncel, E Mikiciuk-Olasik - Extract of *Aronia melanocarpa*-modified hemostatis : in vitro studies. *Eur J Nutr* 2014 ; 53(7) : 1493-1502.
- 10) J Sikora, M Broncel, E Mikiciuk-Olasik – *Aronia melanocarpa* Elliot reduces the activity of angiotensin I-converting enzyme – in vitro and ex vivo studies – *Oxid Med Cell Longev* 2014 Vol 14. Doi 10.1155/2014/739721
- 11) M Ciocoiu, L Badescu, A Miron, M Badescu – The involvement of a polyphenol-rich extract of black chokeberry in oxidative stress on experimental arterial hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013 Doi:10.1155/2013/912769.

- 12) M Bräunlich, R Slimestad, H Wangensteen, C Brede, KE Malterud, H Barsett – Extracts, anthocyanins and procyanidins from *Aronia melanocarpa* as radical scavengers and enzyme inhibitors. *Nutrients* 2013 ; 5(3) : 663-678.
- 13) J Sikora, M Broncel, M Markowicz, M Chalubinski, K Wojdan, E Mikiciuk-Olasik – Short-term supplementation with *Aronia melanocarpa* extract improves platelet aggregation, clotting, and fibrinolysis in patients with metabolic syndrome. *Eur J Nutr* 2012 ; 51(5) : 549-556.
- 14) M Broncel, M Kozirog, P Duchnowicz, M Koter-Michalak, J Sikora, J Chojnowska-Jezierska – *Aronia melanocarpa* extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2010 ; 16(1) : CR28-34.
- 15) A Skoczynska, I Jedrychowska, R Poreba, A Affelska-Jercha, B Turczyn, A Wójcikowska, R Andrzejak – Influence of chokeberry juice on arterial blood pressure and lipid parameters in men with mild hypercholesterolemia. *Pharmacol Rep* 2007 ; suppl. 1:177-182.
- 16) M Naruszewicz, I Laniewska, B Millo, M Dłuzniewski – Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infarction (MI). *Atherosclerosis* 2007 ; 194(2) : e179-e184.
- 17) Wiczkoeski W, Romaszko E, Piskula Mł – Bioavailability of cyanidin glycosides from natural chokeberry (*Aronia melanocarpa*) juice with dietary-relevant dose of anthocyanins in humans. Institute of animal reproduction and food research of the Polish Academy of Sciences in Olsztyn, Poland 2010.
- 18) Braunlich M, Christensen H, Johannesen S, Slimestad R, Wangensteen H, Malterud KE, Barsett H. - In vitro inhibition of cytochrome P450 3A4 by *Aronia melanocarpa* constituents. *Planta Med* 2013 ; 79(2) : 137-141.
- 19) Serafini M, Testa MF, Villano D, Pecorari M, Van Wieren K, Azzini E, Brambilla A, Maiani G. - Antioxidant activity of blueberry fruit is impaired by association with milk. *Free Radic Biol. Med* 2009 ; 46(6) : 769-774.