

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Mentouri – Constantine
Faculté des Sciences
Département de Biologie Animale

N° d'ordre :

N° de série :

*Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister en physiopathologie
cellulaire*

Etude de la relation du thé vert. Maladies cardiovasculaires et
Stress oxydant

Présenté par : Mr KABOUCHE Sammy

Présidente:	D. SATTIA	Prof. Université de Constantine
Rapporteur:	D. ZAMA	MC. Université de Constantine
Examineurs:	K. LALAOUI	MC. Université de Constantine
	S. AMEDDAH	MC. Université de Constantine

Année universitaire : 2010

REMERCIEMENTS

Mes vifs remerciements s'adressent :

A mon encadreur Mme Dr ZAMA Djamilia maitre de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université Mentouri de Constantine pour son attention, sa simplicité, sa sympathie et sa générosité scientifique.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude pour son soutien permanent.

Aux honorables membres du CPM (comité pédagogique du magister) :

A Pr satta qui Ma fait l'honneur de présider ce jury.

A Dr LALAOUI que je tiens a sa présence mes vifs respects et remerciements pour L'ouverture de ce magistère.

A Dr AMEDDAH que je tiens a leur présente ma haute considération a cette thèse.

A Dr BOUCHAIR Médecin chef de service de cardiologie CHU Constantine pour Son accueil, son aide durant la thèse

A Pr MEDDOUR pour son aide dans son clinique de cardiologie

A Pr MAZA Médecin chef de service d'orthopédie pour son aide, son soutien au Niveau de CHU Constantine

A Dr GOUATI Médecin spécialiste en cardiologie pour son aide, pour son soutien

A Pr BENLATRECHE Médecin chef de laboratoire de biochimie au CHU Constantine d'avoir ouvert les porte de son laboratoire

Touts les Médecines, infirmiers de service de cardiologie A tous les membres de laboratoire de biochimie .

A toutes personnes qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail. Je ne saurais remercier ici les personnes dont la collaboration a été essentielle pour la réalisation de certaines étapes de ce travail sans cité les noms en particulier Dr BOUHOUHOU Ala

A mes collègues et mes amis pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble

Abréviation**Introduction****PARTIES BIBLIOGRAPHIQUES****Chapitre 1 : cholestérol, lipoprotéines et atherogenese.**

<i>I – cholestérol.</i>	2
I.1 DEFINITION	2
I -2 BIOSYNTHESE DU CHOLESTEROL	3
I.3- ABSORPTION INTESTINALE	4
I _4- RELATION CHOLESTEROL, ACIDES GRAS ET LIPOPROTEINES	4
2- Transport et distribution du cholestérol	5
3- Cycle Exogène des Lipoprotéines	6
4- Cycle endogène de Lipoprotéines	6
5_ Homéostasie du Cholestérol et des LDL	9
<i>II – Atherogénèse.</i>	11
1- athérosclérose	11
2- Athérome	11
Données épidémiologiques	12
1-1 Le cholestérol	12
1-2 LDL - Cholestérol	12
1-3 HDL - cholestérol	13
1-4 Les triglycérides	13
2- L'athérogénèse	13
2. 1- Effet proathérogène des LDL Oxydées	14
2. 2- Effet antiathérogène des LDL	15
2. 3- Evolution du processus d'athérogénèse	15

2. 3. 1-Structure d'une artère normale:	16
2.3.2-Développement anatomopathologique	17
2.3.3- Mécanisme moléculaire de l'athérogénèse:	19
2. 4- Endothélium et athérogénèse	21
2.4.1- Interactions monocytes - cellules endothélium	22
3 -evolution des théories de l'athérogénèse	23
3.1- La théorie d'incrustation:	23
3.2- La théorie inflammatoire:	24
3.3- La théorie de l'imbibition :	24
3.4- la theorie infectieuse	24
4 - Facteur de risque athéroscléreux	25
4.1- Antécédents familiaux	25
. 2- âge	26
. 3 Le diabète	26
4.4 L'alimentation	26
4. 5- L'homocystéine	27
4. 6- L'hypertension artérielle	27

Chapitre 2 :système oxydant,système antioxydant et stress oxydatif.

I- LES ESPECES REACTIVES DERIV DE L'OXYGENE .	28
1 - RADICAL	28
2- NATURE CELLULAIRES DES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE	28
2.1- L'ANION SUPEROXYDE	28
2.2- LE PEROXYDE D'HYDROGENE H ₂ O ₂	29
2.3- LE RADICAL HYDROXYLE H ₂ O ₂	29
2.4- L OXYGENE SINGULET	30
3-ROLES DES RADICAUX LIBRES DANS LA PHYSIOLOGIE CELLULAIRE	30
	30

3.1- ROLE DANS LA PHAGOCYTOSE	31
3.2- ROLE DANS LA COMMUNICATION CELLULAIRE	31
II- SYSTEMES ANTIOXYDANTS.	32
1-. LE SYSTEME ANTIOXYDANT ENZYMATIQUE	32
1.1 LES SUPER OXYDES DISMUTASE (SOD	32
1.2-LA CATALASE	32
1.3-LES GLUTATHIONS PEROXYDASES	33
2- SYSTEMES ANTIOXYDANT ENDOGENE NON ENZYMATIQUES	35
3- AUTRES MOLECULES ANTIOXYDANTES EXOGENES	35
3-1- LA VITAMINE C	35
3.2- LA VITAMINE E	36
3.3— β carotène	36
3.4- LE SELENIUM	36
3.5— LE ZINC	36
3.6. POLYPHENOLS	37
III - LE STRESS OXYDATIF.	38
1-. CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES DU STRESS OXYDANT	39
1.1 L'OXYDATION LIPIDIQUE	39
1.2- L'OXYDATION DE L'ADN	40
1-3.L'OXYDATION DES PROTEINES	41
1-4 OXYDATION DES LIPOPROTEINES	41
2 - STRESS OXYDATIF ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES	42
2_1 STRESS OXYDATIF ET ATHEROSCLEROSES	43
2_3 DYSFONCTION ENDOTHELIALE ET RADICAUX LIBRES	44
2_4 SOURCES DES ROS DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	47

<u>Chapitre 3 : thé vert.</u>	49
1 - LES PLANTES MEDICINALES	49
2 - Thé vert	50
3- CAMELLIA SINENSIS	50
3- 1 NOMENCLATURE ET TAXONOMIE	50
3-2 CLASSIFICATION	51
3-3 DESCRIPTION BOTANIQUE	52
3-4 LA RECOLTE DE CAMELLIA SINENSIS	53
3-5 LA CUEILLETTE	54
4 preparation du Thé	55
4_1 CONDITIONNEMENT	56
5- RICHESSE DU THE VERT ET COMPOSANT	56
5-1 LES DIFFERENTS TYPES DE CATECHINES	57
5-2 PROPRIETES CHIMIQUES DES CATECHINE	57
5-3 METABOLISME DES CATECHINES	58
- LA CONSOMMATION DU THE DANS LE MONDE	58
7- THE VERT ET SANTE.	59

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 4 : matériels et méthodes.

1-MATHERIEL VEGETALE CMELLIA SINENSIS	62
1-1 PREPARATION DE L'INFUSION	62
2-MATERIEL HUMAINS.	62
2.1. NATURE ET PERIODE D'ETUDE	62
2.2. CADRE DE L'ETUDE	62
3- PATIENTS.	62
3-1 CRITERES D'INCLUSION	63

3-2 CRITERE D'EXCLUSION	64
4. APPROCHE METHODOLOGIQUE.	64
4-1. CHOIX ET COLLECTE DES PARAMETRES D'INTERET	64
4-2 METHODOLOGIE DU TRAVAIL	64
5- COMPARAISON	65
6_ ANALYSE STATISTIQUES	65
.	
<u>Chapitre 5 : résultats et discussion.</u>	
Résultas.	67
Discussion.	96
Conclusion et perspective.	
Références bibliographiques.	

Liste des figures

page

Figure : 1 biosynthèse du cholestérol.....	3
Figure : 2 Cycle exogène et endogène des lipoprotéines	7
Figure: 3 HDL metabolism and reverse cholesterol transport.....	9
Figure : 4 Structure général d'une artère	17
Figure : 5différents stades du processus d'athérosclérose	19
Figure : 6les principales modifications des particules LDL dans l'intima des artères participant a la Physiopathologie de l'athérosclérose.....	21
Figure : 7 Aperçu des espèces oxygénées activées	39
Figure 8 Les espèces réactives de l'oxygène et les systèmes oxydatifs et antioxydant impliqués dans la production et la détoxification de (ROS).....	43
Figure : 9 Schéma de formation et de régulation des espèces radicalaires.....	46
Figure : 10 Mécanisme d'augmentation de la production des ROS par les facteurs cardiovasculaires	
Figure : 11 Sources des ros dans les maladies cardiovasculaires.....	47
Figure : 12 Camellia sinensis.....	48
Figure : 13 La cueillette de camellia sinensis.....	51
Figure : 14 Les flavanols.....	53
Figure : 15 Catéchines.....	56
Figure : 16 représentation des patients par rapport au sexe.....	57
Figure : 17 représentations de la moyenne d'âge des patients atteints de l'athérosclérose.....	67
Figure : 18 représentations des patients par rapport a la résidence	67
Figure : 19 représentations des patients par rapport aux niveaux culturels.....	68
Figure : 20 représentations des patients par rapport aux poids corporels	69
Figure : 21 taux de LDL low density lipoprotein chez le groupe 1.....	71
Figure : 22 taux du CHOLESTEROL chez le groupe1.....	72
Figure : 23 taux des TG : triglycérides chez le groupe 1.....	73
Figure : 24 taux deHDL high density lipoprotein chez le groupe 1.....	74
Figure : 25 taux de LDL low density lipoprotein chez le groupe chez le groupe 2.....	76
Figure : 26 taux de CHOLESTEROL chez le groupe 2.....	77
Figure :27 taux des TG triglycerides chez le groupe2.....	78
Figure :28 taux de HDL high density lipoprotein chez le groupe2.....	79
Figure :29 taux de LDL low density lipoprotein chez le groupe3.....	81
Figure :30 taux de cholesterol chez le groupe 3.....	82
Figure : 31 taux des TG triglycérides chez le groupe3.....	83

Figure :32 taux de HDL high density lipoprotein chez le groupe3.....	84
Figure :33 taux de LDL low density lipoprotein chez le groupe4	86
Figure :34 taux de CHOLESTEROL chez le groupe 4.....	87
Figure :35 taux des TG triglycerides chez le groupe4.....	88
Figure :36 taux de HDL high density lipoprotein chez le groupe 4.....	89
Figure :37 Représentation des taux de glucose chez les quatre groupes.....	91
Figure :38 changements du poids corporel.....	92
Figure :39 Représentation des taux des protides chez les quatre groupes.....	93

ABREVIATION

<i>ACAT</i>	<i>Acyl-COA Cholesterol AcylTransferase</i>
<i>AG</i>	<i>Acide Gras</i>
<i>AGMI</i>	<i>Acide Gras MonoInsature</i>
<i>AGPI</i>	<i>Acide Gras PolyInsature</i>
<i>AGS</i>	<i>Acides Gras Satures</i>
<i>Apo A</i>	<i>Apoproteine A</i>
<i>Apo B</i>	<i>Apoproteine B</i>
<i>EPCG</i>	<i>epigallocatechin galate</i>
<i>CETP</i>	<i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
<i>CH</i>	<i>Cholesterol</i>
<i>CM</i>	<i>Chylomicron</i>
<i>CML</i>	<i>Cellule Musculaire Lisse</i>
<i>EDRF</i>	<i>Endothelial Derived Relaxing Factor</i>
<i>HDL-C</i>	<i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i>
<i>ICAM-1</i>	<i>InterCellular Adhesion Molecule-1</i>
<i>IDL</i>	<i>Intermediair Density Lipoprotein</i>
<i>IL-1</i>	<i>Interleukine 1</i>
<i>INF-y</i>	<i>Interferon y</i>
<i>LCAT</i>	<i>Lecithine Cholesterol Acetyl Transferase</i>
<i>LDL-C</i>	<i>Low Density Lipoprotein-Cholesterol</i>
<i>LDLoxLDL</i>	<i>oxydee</i>
<i>LPL</i>	<i>LipoProteine Lipase</i>
<i>MAC</i>	<i>Macrophage</i>
<i>MCP-1</i>	<i>Monocytes Colony Protein-1</i>

MMP	<i>Matrix Metallo Protease</i>
NADPH	<i>Reduced nicotinamid-adenine dinucleotide phosphate</i>
NO	<i>Azote mono oxide</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthethase</i>
ONOO	<i>peroxynitrite</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
TF	<i>Tissue Factor</i>
TG	<i>triglyceride</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
NOS	<i>NO synthase.</i>
O	<i>Oxygen singulet.</i>
ONOO	<i>Nitroperoxyde</i>
R	<i>Radical d'acide gras.</i>
RAGE	<i>Reccptorfor advenced glyca endproducts. RH : Acide gras polyinsature.</i>
ROO	<i>Radical peroxylo.</i>
RO	<i>Radical alkoxylo.</i>
ROOB	<i>Hydroperoxyde lipidique.</i>
SOD	<i>Superoxyde dismutase.</i>
STZ	<i>Streptozotocin.</i>
TGF-11	<i>Transforming growth factor beta PARP: Poly(ADP-ribose) polymerase.</i>
PGE2	<i>Prostaglandine E2-</i>
PKC	<i>Proteines kinases C.</i>
PLA2	<i>Phospholipase A2.</i>

ERO

Especies reactivas de oxígeno.

GSH

Glutathion -reductase.

ZOHNDIHN

L'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies des populations humaines est une science qui se rapporte à la répartition, à la fréquence et à la gravité des états pathologiques.

Les approches de l'épidémiologiste sont variées : elles vont du « terrain » (au cœur de la communauté, souvent dans un service de santé publique) au front de la recherche et de la lutte contre l'émergence des maladies en passant par la modélisation et la veille sanitaire. L'épidémiologie moderne a apporté des précisions sur les liens statistiques entre le mode d'alimentation d'une population et son état de santé, notamment sur l'incidence des maladies cardiovasculaires, cause prédominante de mortalité dans le monde.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) seront responsables de la majorité des décès dans le monde en 2010. Leur incidence augmente dans tous les pays, bien que leur prise en charge s'améliore constamment. Les modifications nutritionnelles et la consommation de tabac sont les causes essentielles de cette augmentation. L'athérosclérose intervient pour une part importante dans la physiopathologie des MCV, en particulier pour les syndromes coronariens aigus (SCA). 43,7 % des décès mondiaux en étaient dus à un infarctus du myocarde, 32,9 % à un accident vasculaire cérébral et 23,4 % à l'hypertension artérielle (HTA) ou aux autres MCV comme l'embolie pulmonaire (EP) et les causes d'insuffisance cardiaque (IC).

Les facteurs de risque (FR) majeurs des accidents cardiovasculaires sont l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, l'HTA, l'augmentation du cholestérol-LDL et le diabète de type 2 ; d'autres FR sont prédisposant : antécédents familiaux, sédentarité, obésité androïde, ménopause... On identifie maintenant un réel syndrome métabolique avec HTA, obésité, diabète et dyslipidémie à l'origine d'un risque cardiovasculaire accru, et son incidence augmente dans le monde. Les marqueurs biochimiques tiennent une place particulière dans le diagnostic des MCV, dans la stratification du risque ainsi que dans leur prise en charge. Les biologistes doivent faire face à des situations variées qui parfois mettent en jeu à court terme le pronostic vital. Le diagnostic repose sur la clinique et des examens complémentaires simples comme les bilans lipidiques.

Le développement de la maladie cardiovasculaire est en rapport avec le processus athéromateux artériel, qui s'avère indiscutablement multifactoriel. Cependant l'hypercholestérolémie et particulièrement l'augmentation du LDL cholestérol est la cause déterminante.

Des travaux fondamentaux convergents pour souligner le rôle probable des radicaux libres à ce niveau, ils seraient responsables de peroxydation lipidique, d'altérations membranaires, d'activation du phénomène inflammatoire, de troubles de la coagulation et de perturbations du métabolisme des lipoprotéines en particulier les lipoprotéines de basse densité (LDL).

En effet l'oxydation des LDL est l'étape clé du processus athérogène, cette constatation suggère qu'un renforcement des mécanismes de défense antioxydants, serait indispensable pour améliorer l'intervention diététique; première approche visant à diminuer la concentration de cholestérol. Une stratégie thérapeutique notamment préventive est testée. Les polyphénols, catéchine sont concernées.

De nombreuses études cliniques ont déjà décrit le rôle primordial des CATECHINE et POLYPHENOL dans la prévention et l'amélioration de la santé des patients atteints d'affections cardiovasculaire, la réussite de ces programmes est fondée sur le réapprovisionnement des cellules en agents antioxydants capables de corriger et de prévenir l'oxydation des LDL.

Plus récemment, les CATECHINES et POLYPHENOL ont fait l'objet d'une étude expérimentale, visant à tester leur effet préventif sur l'athérogénèse. Plusieurs recherches ont montré l'efficacité et l'intérêt du thé vert dans différente pathologie tel que **les maladies cardiovasculaires et stress oxydatif**. Grâce à sa composition riche en tanins : ce sont des polyphénols antioxydants qui donnent au thé son arôme et son goût amer particulier. Le thé vert contient également de la vitamine C et une substance qui lui confère des propriétés remarquables, plus puissantes que celles d'un simple antioxydant. En plus les thés verts contiennent de la théanine, un acide aminé, reconnu comme un antistress mental et physique, un certain nombre de polyphénols jouant le rôle d'antioxydant

En ce basant sur sa composition chimique, particulièrement riche en catéchines, notre recherche sera concentrée sur la biodisponibilité et le bénéfice potentiels du a la consommation du thé vert. Donc quel effet donnera la consommation du thé vert aux patients atteints les maladies cardiovasculaires?

CHAPITRE 11

Cholestérol lipoprotéine

et sa dérèglement

I - CHOLESTEROL

I.1 DEFINITION

Substance lipidique complexe, découvert dans la bile au 18^{ème} siècle. Il se trouve dans l'organisme sous forme libre, ou estérifié à un acide gras à longue chaîne.

Le cholestérol est synthétisé dans plusieurs organes, principalement le foie, l'intestin et les glandes corticosurrénales. Ce produit endogène constitue les trois quarts du cholestérol total, le reste est d'origine alimentaire. (VALET et RICHARD, 1997).

I-2 BIOSYNTHESE DU CHOLESTEROL

Tous les atomes de carbone du cholestérol proviennent de l'acétate. Ce dernier est d'abord transformé en unité en C5 appelée: **Unité Isoprène** qui se condense, pour donner un précurseur linéaire du cholestérol, ensuite cyclisé; c'est le **squalène** .

Les étapes de cette biosynthèse sont les suivantes. (VOET, 1998).

Formation de la β Hydroxy- β Methylglutaryte-CoA (HMG-CoA):

Condensation de deux molécules d'acetyl-CoA pour donner de l'acétoacyl-CoA, qui avec une troisième molécule d'acétyl-CoA, produit Hydroxyméthyl glutary CoA. Les enzymes catalysant ces deux réaction sont respectivement: Thiolase , HMG-CoA synthétase

Formation d'isopentenyl pyrophosphate à partir d'HMG -CoA:

Réduction de l'HMG-CoA en mévalonate; c'est l'étape clé dans la formation de cholestérol. Elle est catalysée par l'HMG-CoA réductase, qui constitue le principal site de régulation de cette voie.

Phosphorylation et décarboxylation du mévalonate; conduisant à la formation de l'isopentenyl Pyrophosphate, grâce aux enzymes suivantes:

Mévalonate -5- phosphotransférase, phosphomévalonate kinase
pyrophosphopévalonate décarboxylase.

Condensation de six unités isoprènes conduisant à la formation du squalène:

Quatre isopentényl pyrophosphates et deux diméthylallyl pyrophosphates se condensent pour former le squalène en C30 grâce à trois réactions catalysées par deux enzymes: Pentényl Transférase, Squalène Synthase.

La cyclisation du squalène donne du lanostérol:

Le squalène linéaire est cyclisé en deux étapes pour former le squelette stéroïde tetracyclique. La squalène époxydase catalyse l'oxydation du squalène pour former le 2,3-oxidosqualène. La squalène oxydocyclase le transforme en lanostérol (le stérol précurseur du cholestérol).

a) *synthèse du cholestérol à partir d'Ianostérol:*

La transformation d'Ianostérol en cholestérol est un processus à 19 étapes, il implique l'oxydation puis la perte de trois groupes méthyles, grâce à des réactions qui demandent toutes du NADPH et de l'oxygène.

Les enzymes qui assurent ces réactions sont enfouies dans la membrane du réticulum endoplasmique. (VOET , 1998).

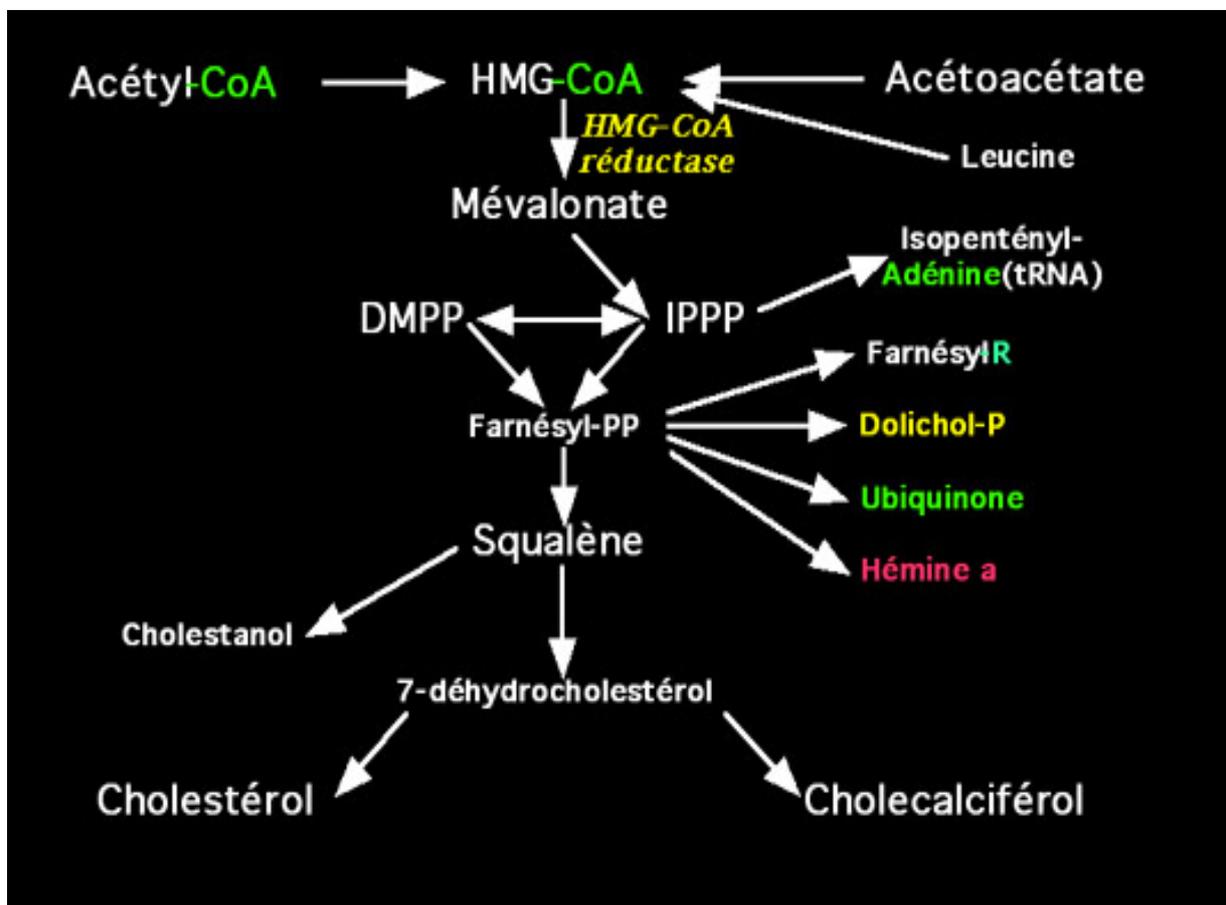


Figure 1: biosynthèse du cholestérol. (BRAUNWALD *et al.*, 2009)

La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules (surtout l'intestin et le foie) à partir de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA). L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxysomes. Les acides gras à chaînes courtes (C8), les corps cétoniques et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol.

L'étape d'engagement est la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Les radicaux isoprènes activés, isopentényl pyrophosphate (IPPP) et di méthylallyl pyrophosphate (DMPP) sont produits à partir du mévalonate.

Les étapes intermédiaires de la voie, jusqu'au farnésyl pyrophosphate conduisent aux synthèses des radicaux isopentényl et farnésyl (modifications post-traductionnelles des protéines) et des isoprénoïdes (dolichols, ubiquinone et cytochromes a). A partir du squalène, débutent les synthèses des stérols : choléstanol, vitamine D et cholestérol.

1.3- ABSORPTION INTESTINALE

Le cholestérol présent dans l'intestin provient des substances ingérées mais aussi des sécrétions biliaires (cycle enterohépatique). Trois étapes majeures interviennent dans cette absorption.

La première étape est l'hydrolyse du cholestérol dans les micelles par le cholestérol estérase pancréatique (au niveau duodénale); les composants lipidiques des micelles (sels biliaires, lysolécithine, monoglycérides et acides gras) fonctionnent comme des détergents en facilitant non seulement la solubilisation du cholestérol, mais également son transport jusqu'aux cellules de la muqueuse intestinale.

(GRUND, 1983)

La deuxième étape est le passage du cholestérol par simple diffusion passive, des micelles de la lumière intestinale aux cellules de la muqueuse.

Enfin la troisième étape est sa réestérification par l'ACAT (Acyl-CoA Cholestérol AcylTransférase) dans l'entérocyte, où il sera associé à des TG, à des phospholipides et à diverses apoprotéines dont l'apo B 48 pour former les chylomicrons (CM). Grâce à la grande perméabilité des capillaires lymphatiques fenestrés, les CM sont déversés dans le réseau lymphatique : les chylofères et par l'intermédiaire de la citerne de Pecquet rejoignent le canal thoracique puis la veine sous calvière, pour regagner la circulation générale, et enfin arriver le foie. (TALL *et al.*, 1987).

1.4- RELATION CHOLESTEROL, ACIDES GRAS ET LIPOPROTEINES

Au milieu des années soixante, KEYS et GRANDE, puis HEGSTED démontrèrent la relation mathématique qui existe entre le taux de cholestérol sérique et l'absorption de cholestérol et de différents types d'acides gras via le régime alimentaire.

Les acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés exerçaient un effet différent sur le taux de cholestérol sérique lorsqu'il remplaçait des hydrates de carbones dans un régime alimentaire (substitution isoénergétique).

Il fut constaté que les acides gras saturés (AGS) augmente le taux de cholestérol sérique, que les acides gras polyinsaturés (AGPI) l'abaissent, alors que les acides mono insaturés (AGMI) n'avaient aucun effet, ces relation ont été exprimées par une équation mathématique : les AGS augmentaient le cholestérol sérique avec un facteur deux fois celui avec lequel les AGPI l'abaissent. (KATAN *et al.*, 1994).

Le cholestérol sérique utilisé comme paramètre fut encore divisé lipoprotéines: LDL et HDL. Des taux élevés de LDL étaient corrélés à une incidence élevée de maladies coronariennes (LDL = mauvais cholestérol), alors que le HDL montrait une relation inverse (HDL – bon cholestérol), (GURR, 1992).

Ces lipoprotéines furent divisées en sous-groupes plus petits

2- TRANSPORT ET DISTRIBUTION DU CHOLESTEROL

Puisque le cholestérol d'origine exogène ou endogène est hydrophile, il a besoin d'être véhiculé sous forme de complexes protéiques, solubles dans le plasma : **Les lipoprotéines.**

Les lipoprotéines sont des macromolécules sphériques de diamètre variable, et de structure adaptée au transport des lipides dans le plasma, elles comportent:

- ✓ un noyau central hydrophobe formé de cholestérol estérifié et de Triglycérides.
- ✓ Une couronne périphérique hydrophile faite de l'assemblage de phospholipides, de cholestérol libre et d'apoprotéines.

Le sang transporte aussi plusieurs types de lipides sous forme de lipoprotéines réparties dans cinq grandes classes:

Chylomicrons (CM), lipoprotéines de très faible densité (VLDL), lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéine de faible densité (LDL) et lipoprotéine de haute densité (HDL). (GINSBERG et GOLDBERG, 1998).

La séparation des lipoprotéines en classes distinctes est basée sur leurs densités en ultracentrifugation déterminée par leurs teneurs en protéines, les plus légères sont appelées chylomicrons (1% de la masse), puis par ordre de densité croissante, les VLDL, les IDL, les LDL et les plus lourdes HDL (60% de la masse).

La composition en apoprotéines procurent une stabilité structurale aux lipoprotéines et déterminent leurs métabolismes en les transportant vers sites de dégradation. L'appellation des apoprotéines est arbitraire (ordre alphabétique) et les principales sont:

- A, B, C, D et E avec des sous classe:
- A-I, A-II, AIII.
- B100, B48

➤ C-I, C-II, C-III

Les lipoprotéines forment donc un spectre pratiquement continu de macromolécules à l'intérieur de chaque classe, preuve d'une intégrité fonctionnelle.

(GINSBERG et GOLDBERG, 1998).

3- CYCLE EXOGENE DES LIPOPROTEINES

Après absorption, l'entérocyte fait combiner les graisses alimentaires aux Apo A et B48, pour former des particules diffusant dans les chylifères, ce sont les chylomicrons. Une fois dans la circulation générale les Apo C et E dérivant de l'échange avec les HDL circulantes s'y additionnent.

Au cours de leurs transformations intervasculaires, les chylomicrons sont d'une part dégradés, en hydrolysant leur TG du noyau en AG, par la lipoprotéine lipase (LPL). Et d'autre part, perdent une partie de leur matériel de surface : des fragments contenant des phospholipides, du CH libre et des Apo C, Apo A1, Apo A2 sont transférés aux HDL. Le CH libre sera ainsi estérifié par la Lécithine Cholestérol Acétyl Transférase (LCAT) et transféré à nouveau des HDL vers les résidus des chylomicrons.(PILARDEAU,1995)

La particule résiduelle a conservé les Apo B et E et s'est enrichie en esters de cholestérol. Au niveau du foie, il est capté via le récepteur Apo E/B48: c'est le processus de l'endocytose récepteur dépendante.(BETTERIDGE ,1996)

A l'intérieur de l'hépatocyte le résidu est digéré dans les lysosomes et les esters de cholestérol sont scindés pour libérer du cholestérol libre, ce dernier peut être utilisé pour la synthèse des membranes, être stocké sous forme d'ester, être excrété dans la bile, ou encore utilisé pour former les lipoprotéines endogènes secrétées dans le plasma

4- CYCLE ENDOGENE DE LIPOPROTEINES

La voie endogène est menée par les **VLDL**, définies comme étant la forme principale du transport des Tg du foie vers les organes périphériques pour oxydation ou stockage. Ces lipoprotéines subissent une dégradation intravasculaire qui est tout à fait similaire à celle des chylomicrons. Hydrolyse en acide gras, glycérol, mono et diglycéride, perte de fragment de surface et enrichissement en esters de CH. (BETTERIDGE ,1996)

L'action conjuguée de la LPL et de LCAT donne naissance à une particule résiduelle de VLDL nommée **IDL** relativement enrichie en ester de CH. Les IDL sont retirés rapidement de la circulation grâce aux récepteurs LDL du foie: ApoB100/E Celles qui restent subissent une nouvelle série de transformations: perte de TG et de toutes les apoprotéines sauf l'Apo

B100. Par conséquent la densité des particules augmente jusqu'à ce qu'elles deviennent des LDL riches en cholestérol. (BROWN *et al.*,1990)

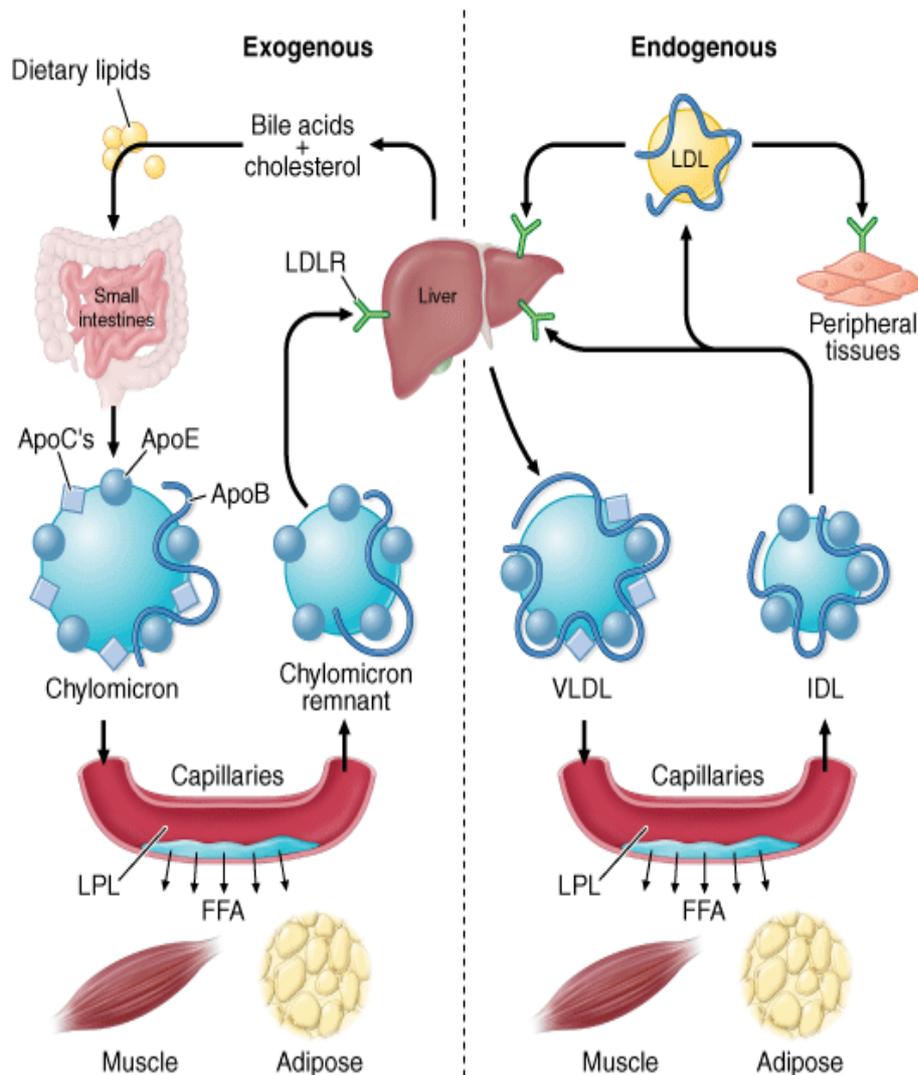


Figure (2): Cycle exogène et endogène des lipoprotéines (BRAUNWALD *et al.*,2009)

En effet les **LDL** (Figure 2), représentent le produit final de la conversion progressive des VLDL, et par conséquent la principale forme de transport du cholestérol vers les tissus périphériques et de même au foie. Il en existe 7 sous fractions établies selon leur dimension, LDL1 représentant la plus grande et LDL7 la plus petite.

Le catabolisme de LDL est beaucoup plus lentes que celui des lipoprotéines riches en TG, (demi vie = 1.5 jours); leur entrée dans la cellule se fait par la fixation de l'Apo B100 sur le récepteur B100/E, puis elles sont internalisées et dégradées à l'intérieur des lysosomes.

La concentration en ces récepteurs est particulièrement élevée dans le foie, les surrénales et les gonades. L'intervention des HDL, complète le cycle selon lequel les LDL livrent le cholestérol aux cellules hépatiques et selon lequel le cholestérol est retourné aux LDL.(SLYPER,1994)

Les **HDL** natives sont secrétées par le foie sous forme discoïdale, constituée d'Apo E, d'Apo A, de lécithine et de cholestérol libre. La transformation des HDL naissante (HDL3) en HDL mature (HDL2) sphérique est résultante de l'action conjuguée de la (LCAT) et de la (LPL).

Sous l'action de la (LCAT) le CH devient plus hydrophobe et pénètre au cœur des HDL. La LPL de son côté hydrolyse les TG des chylomicrons et des VLDL, qui sont transférés aux HDL3, entraînant la formation de particules similaires aux HDL2.

L'appauvrissement en cholestérol libre périphérique crée un gradient favorable au transfert du cholestérol des chylomicrons ou des autres lipoprotéines vers le HDL, les esters de cholestérol sont ensuite rapidement transférés des HDL aux VLDL et apparaissent éventuellement dans les LDL via la Cholesterol Ester Transfer Protein (CTEP). (BRUKERT et al.,1988)

Les HDL jouent ainsi un rôle essentiel dans le métabolisme des lipoprotéines en intervenant:

- ✓ Dans l'épuration des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL) en leur cédant l'apoprotéine CII nécessaire à l'action de la LPL extra hépatique.
- ✓ Dans l'estérification du cholestérol, puisqu'elles constituent le substrat préférentiel de la LCAT. (YAMADA et *al.*,1986)
- ✓ Dans le métabolisme cellulaire du cholestérol en permettant le retour du cholestérol libre des tissus périphériques vers le foie; suite de son catabolisme.

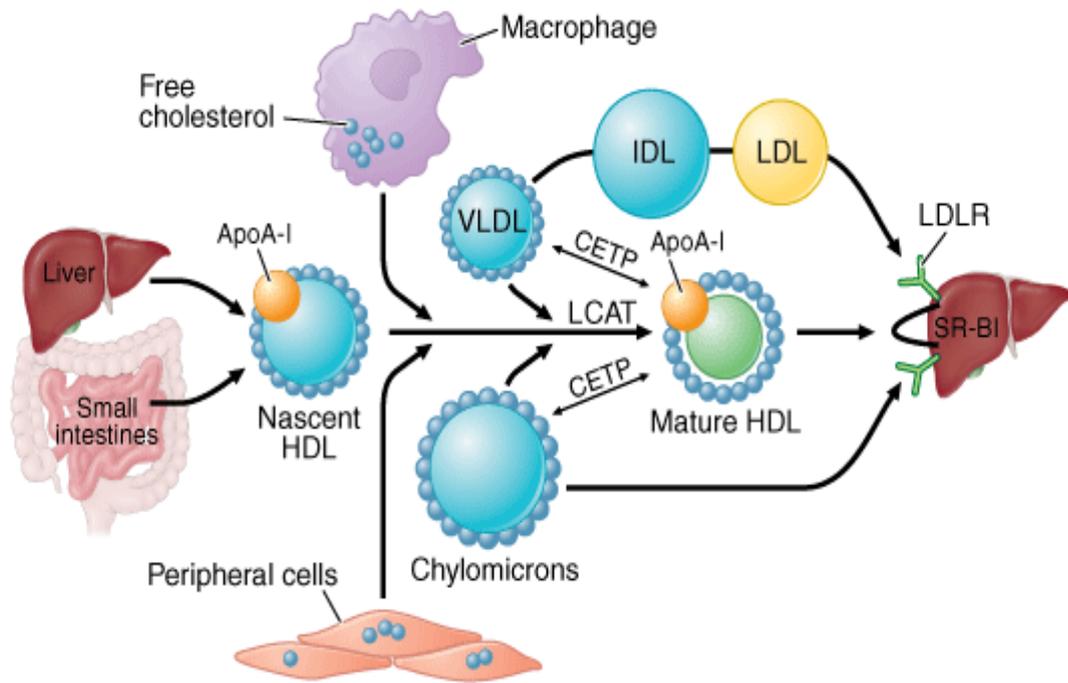


Figure (3): HDL metabolism and reverse cholesterol transport. (BRAUNWALD *et al.*, 2009)

5- HOMEOSTASIE DU CHOLESTEROL ET DES LDL

Bien que de petites quantités de cholestérol soient par le détachement de la peau et des cellules épithéliales de l'intestin, le foie joue un rôle central dans l'homéostasie du cholestérol autant dans sa synthèse que son excrétion. Il excrète quotidiennement dans les fèces une quantité de cholestérol et de sel biliaires égale à la quantité absorbée par la diète synthétisée par les tissus extrahépatiques. (SPADY *et al.*, 1993)

En outre, le cholestérol et les acides gras diététiques, modifient la concentration de cholestérol dans le réservoir d'ester de cholestérol, de même que le taux de formation de LDL et le niveau d'activité des récepteurs LDL hépatiques.

1. Inhibition du HMG- CoA réductase responsable de la synthèse endogène du cholestérol.
2. Activation de l'ACAT favorisant le stockage sous forme d'ester. Par conséquent, la synthèse hépatique du cholestérol est supprimée lorsque l'apport net de cholestérol au foie en provenance de l'intestin est augmenté lorsque l'excrétion fécale est accrue. (PILARDEAU P, 1995).
3. Baisse de production de répéteurs LDL (B/E) pour diminuer le retrait des LDL.

Le foie joue également un rôle central dans le métabolisme du cholestérol transporté dans les VLDL et les LDL. Bien que les résidus VLDL et les LDL sont retirés de la circulation, grâce au récepteurs LDL hépatique, le niveau d'activité de ces récepteurs est grandement influencé

par la balance nette du cholestérol dans le foie et par le type d'acide gras qui atteignent les hépatocytes en provenance de la diète.(DIETSCHY et *al.*,1993)

Lorsque l'activité des récepteurs LDL hépatique est supprimée, moins d'IDL sont éliminés par le foie et il y a une augmentation correspondante de la production de LDL.

Inversement, lorsque l'activité des récepteurs LDL est augmentée, le taux de production des LDL diminue ainsi que les niveaux plasmatiques.

De ce fait l'équilibre net du cholestérol et les niveaux plasmatiques des LDL dépendent grandement des évènements survenant dans le foie.

II- ATHEROGENESE

*** Historique et découverte**

En 1740, le médecin allemand KRELL décrit pour la première fois des concrétions calcique au niveau de la paroi artérielle, qu'il appelle << plaques osseuses>>. C'est plus tard, en 1933, qu'apparaître le terme d'Athérosclérose, nom donné à ce durcissement de la paroi artérielle par un médecin strasbourgeois, LOBESTEIN (BENLIAN, 1996).

BARR en 1951, montre pour la première fois dans une étude rétrospective, que le processus d'athérosclérose chez l'homme est associé à une diminution du taux des alphas lipoprotéines (HDL) et ç une augmentation des valeurs des bêtas lipoprotéines (LDL). KEYS en 1955 dans une étude prospective, démontre une corrélation positive entre les taux cholestérol total et l'athérome.

En 1969, les lipoprotéines sont prise en compte chez les survivants de l'étude prospective de Framingham qui as débuté en 1947, les résultats de cette étude publié en 1971, vont confirmer toutes les donnés épidémiologiques contemporaines: le HDL-C est négativement corrélé à l'athérosclérose alors que le LDL-C et à moindre degré, les VLDL (TG des VLDL) sont positivement corrélés avec la survenue des manifestation athéromateuses. (GURR, 1992).

*** Définition**

1- athérosclérose: Terme venant du gerc: Athére: bouillie, Skléro: Dur.

Définie par l'OMS en 1954 comme suit: <<l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média>>. (COHEN, 1997)

2- Athérome:

Portion lipidique (bouillie athéromateuse) des plaque d'athérosclérose. (COHEN, 1997).

1 -DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1-1 LE CHOLESTEROL

Dés les années cinquante, le développement des maladies athéromateuse, a été établi de façon irréfutable dans de très nombreuses études épidémiologiques, réalisées dans les pays occidentaux, comme l'étude de Framingham (1947-1971), l'étude des sept pays d'A.Keys (1970) et l'étude Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (1982). (JOHNSON *et al.*, 1989).

1-2 LDL - CHOLESTEROL

L'augmentation du LDL-C est athérogène, cela est largement démontré par de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales. Actuellement les chercheurs mettent l'accent sur l'importance de l'aspect qualitatif des LDL, et font corrélérer l'athérosclérose et l'hétérogénéité des LDL.

Etude (the Quebec cardiovasculaire study); débutée en 1973 sur un échantillon de 4637 homme de 35 à 64 ans et terminée en 1985 par un bilan lipidique effectué chez 2443 d'entre eux. Ce dernier a montré que le risque d'accident coronaire était 36 fois plus important en cas de présence de LDL denses et petites et ce de façon indépendante des autres facteurs de risque associés (diabète, HTA, tabac...). (CHANU B et JACOTOT B,1998).

Etude AUSTIN et KRAUS en 1988; évoque un risque relatif d'infarctus de trois fois, quand il existe une prépondérance de <<LDL anormales>>, essentiellement plus petites, plus denses, plus chargées négativement (pouvoir d'oxydabilité élevé).

En ultracentrifugation préparatrice classique, les LDL flottent entre les densités, 1,019 et 1,063; on distingue:

- Le type A: avec prépondérance de LDL de grande taille dites légères.
- Le type B: avec prépondérance de LDL plus petites et plus denses.

Ils ont une faible affinité pour le récepteur normale des LDL : **ApoB/E** de Brown et Goldstein, et une demi-vie plasmatique augmentée, donc une oxydabilité marquée. Ils pénètrent plus facilement dans l'intima artérielle et se lient fortement aux glycosaminoglycanes, donc risque athérogène nettement augmenté.(CHAPMAN *et al.*,1988)

Les LDL petite et denses oxydées, constituent aujourd'hui le centre de la théorie lipidique d'athérogénèse.

1-3 HDL - CHOLESTEROL

Les études sur les populations humaines ou les animaux transgéniques ont bien établi que les lipoprotéines de haute densité HDL sont antiathérogène:

- Les travaux de FIEVET et al., 1995, déterminé par des expériences portées sur des modèles d'animaux transgéniques. Dans l'un des projets, l'équipe a confirmé le rôle protecteur de l'ApoA-I en utilisant le lapin Watanabe, souche particulière présentant une déficience génétique des Récepteurs des LDL. Ces animaux sont dyslipidémique et constituent un excellent modèle d'étude de l'hypercholestérolémie familiale. (FIEVET et al., 1995)
- Le travail était mené sur 4 lapins Watanabe Homozygotes pour la déficience, et surexprimant l'ApoA-Inhumaine. Les concentrations du HDL-C augmentent alors que celles du LDL-C restent comparables à celle des animaux contrôle. Cependant dans le groupe des animaux transgéniques, il y a une diminution des lésions d'athéroscléroses d'environ 40% de la surface aortique. Une augmentation significative du temps de survie des animaux est notée.

Par ailleurs, l'étude ECTIM réalisée par l'équipe de GERALD LUC, 1995 a prouvé, que seul la fraction HDL contenant l'Apo A-I (lipoprotéines A-I) est antiathérogène. L'Apo A-II était plus élevé dans le liquide interstitiel des sujets coronariens que chez les témoins. Ce résultat est important, car les lipoprotéines contenant l'Apo A-II sont moins efficaces dans le transport inverse du cholestérol. Les sujets coronariens pourraient donc avoir une efficacité moindre pour le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. (BEGHIN et al., 1999)

1-4 LES TRIGLYCERIDES

Toutes les études épidémiologiques faites au cours des dernières années sont prouvées l'existence d'une corrélation entre le taux de TG et la survenue d'un processus athérogène ultérieur. De plus, une méta-analyse récente, montre que les TG sont un facteur de risque indépendant. Toute élévation des TG de 1 mmol/l augmente le risque cardiovasculaire de 15% chez les hommes et de 30% chez les femmes. (HOKANSON et AUSTIN , 1996)

2- L'ATHEROGENESE

2. 1- EFFET PROATHEROGENE DES LDL OXYDEES

L'oxydation des LDL est une étape déterminante pour l'initiation et la poursuite du processus d'athérogénèse. Elle s'effectue dans la paroi artérielle et non dans le courant sanguin. C'est

une réaction en chaîne déclenchée par des radicaux libres oxygénés probablement d'origine intra cellulaire, qui s'attaquent surtout aux acides gras polyinsaturés (AGPI) en raison de leur faible résistance. La propagation de ces modifications chimiques aux autres acides gras entraîne de dégradation et la libération de fragments lipidiques ou de peroxydes lipidiques dont l'accumulation peut être directement cytotoxique. Mais ce sont surtout leurs produits de dégradation, en particulier les aldéhydes qui le sont. (PICARD S,1998).

Les aldéhydes formés peuvent alors se lier à la partie protéinique des LDL (ApoB₁₀₀) modifiant:

- ***Dans un premier temps l'activité physiologique:***

- 1- Effet cytotoxique pour les cellules endothéliales, d'où infiltration cellulaire et moléculaire incontrôlable. (BERLINER ,1995).
- 2- Effet chimiotactique propre pour les monocytes, les lymphocytes T: aspect inflammatoire. (BERLINER ,1995).
- 3- Stimulent la sécrétion par les cellules endothéliales, de M-CSF (macrophage colony stimulating factor) et de MCP-1 (macrophage colony protein-1) qui facilitent le recrutement des monocytes et leurs différenciations en macrophages tissulaires. (BERLINER ,1995).
- 4- Augmentent la formation de lysophosphatidyl choline, composant majeur des LDL oxydées, qui provoquent la migration des cellules musculaires lisses (CML) vers l'intima et leurs transformations en phénotype sécrétoire. (production de protéines fibreuse: tissu conjonctif), sous l'effet du PDGF (Platelet Derived Growth Factor). (MAZAKAZY ,1998).Augmentent l'expression des récepteurs <Scavenger> des macrophages . (YOSHIDA et *al.*,1998)

- 5- ***Dans un second temps sa dégradation :***

Quand elles sont oxydées, les LDL sont reconnues par d'autres récepteurs, les récepteurs <scavenger> des macrophages. Ces récepteurs éboueurs entraînent les LDL dans un processus athérogène, dans la mesure où cette voie ne subit aucun rétrocontrôle métabolique:

Pas de diminution de la synthèse intracellulaire du cholestérol, ni limitation de l'expression des récepteurs à la surface des cellules. Ceci conduit à une absorption excessive du cholestérol LDL dans les macrophages. Il y a alors formation de cellules spumeuse (*foam cells*), base de lésions athéroscléroses. (YOSHIDA et *al.*,1998)

2. 2- EFFET ANTIATHEROGENE DES LDL

L'existence d'une relation inverse entre la concentration plasmatique du HDL-C et le développement de l'athérosclérose est bien établi. Leur rôle protecteur est sensible à 3 niveaux:

- Intervention des HDL-C dans le transport inverse du cholestérol (des tissus vers le foie: excrétion biliaire).
- La propriété de protéger les LDL-C l'oxydation.
- Inhibition de l'expression de l'adhésion moléculaire dans les cellules endothéliales induites par les cytokines VCAM-1(Vascular Cell Adhesion Molecul-1), ICAM-1(Intercellular Adhesion Molecule-1). (BONNEFONT et *al.*,1998)

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le pouvoir protecteur DES HDL sur le métabolisme de la paroi des vaisseaux, vis-à-vis de l'effet néfaste des LDL, à leur tête résident deux enzymes liées au HDL:

- La Paraoxonase et la Platelet Activating Factor Acetyl Hydrolase (PAF-AH) qui confèrent aux HDL des propriétés anti-oxydantes en permettant l'hydrolyse des phospholipides oxydés des LDL.
- La paroxonase est capable d'hydrolyser les acides gras à longues chaînes oxydées, situées en position 2 de la molécule du glycérol des phospholipides; donc protection des HDL vis-à-vis de la peroxydation des LDL.
- La PAF-AH est capable d'hydrolyser non seulement le PAF, mais aussi les acides gras à courte chaîne, et oxydés, qui estérifient les phospholipides en position 2 du glycérol, et les phospholipides oxydés des LDL pourraient ainsi être transférés sur le HDL et inactivés par hydrolyse. (BONNEFONT et *al.*,1998)

2. 3- EVOLUTION DU PROCESSUS D'ATHEROGENESE

Le concept de filtration repose sur la vision que l'athérogénèse est le résultat d'une réaction tissulaire à des substances filtrées à partir du plasma, tel que les lipoprotéines, sous l'effet de la pression artérielle, et déposés dans l'intima comme agents étrangers.

La plupart des substances filtrées passent sans difficulté à travers la paroi pour être récupérées par les capillaires adventitiels ou la lymphe. Mais il se peut que certaines d'entre elles puissent s'immobiliser, soit parce que les propriétés de filtre du vaisseau sont altérées, soit parce que la taille, la forme et la charge des lipoprotéines font elles adhèrent au sous endothélium. La réaction qui s'ensuit dépend de la nature du lipide déposé et de la réponse tissulaire.

C'est ainsi que IRVINE PAGE (1954) décrivait le processus d'athérogénèse. On retrouve déjà dans cette conception les grands acteurs d'athérogénèse –*lipoprotéines et sous endothélium*– dont les rôles et un scénario encore mal défini, mais déjà ouverts sur les découvertes à venir. (LEONI, 2001)

2. 3. 1-Structure d'une artère normale:

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation. La paroi est constituée de trois tuniques qui de l'intérieur vers l'extérieur sont: Intima, Média et Adventice.

1. **L'intima:** c'est la tunique la plus interne et la plus fine, elle est constituée:

- D'une couche unique de cellules endothéliales qui reposent sur une membrane basale, formant ainsi une couverture étanche.
- D'un espace virtuel acellulaire : la zone sous – endothéliale, suivie.
- D'une lame de fibres élastiques (élastine): la limitante élastique interne épaisse et percée de fenestration (ouverture permettant le passage bidirectionnel de substances et de cellules) séparant l'intima du média. (COHEN , 1997).

2. **La média:** c'est la tunique moyenne et la plus épaisse, présente le constituant principale de l'artère, elle est limitée par les limitantes élastique internes et externe, et composée:

- D'un empilement concentrique d'unités lamellaires formées essentiellement de cellules musculaires qui sont entourées d'une matrice extracellulaire (élastine, collagène et mucopolysaccharides).
- Une lame d'élastine; la limitante élastique externe séparant le média de l'adventice. Selon la proposition relative des constituants de la matrice conjonctive, deux grands types d'artères sont ainsi distingués:
 - Les artères élastiques ; celles de gros calibre (aorte, artère pulmonaire, artère iliaque), possèdent un média riche en fibres élastiques, assurant ainsi les propriétés de complaisance artérielle.
 - Les artères musculaires ; celles de moyen calibre (artère coronaire, artères des membres) où l'absence de fibre élastiques est le déterminant principal, couche des cellules musculaires lisses assure donc les propriétés vasomotrices de ce type artériel. (COHEN , 1997).

c) **L'adventice:** c'est la tunique externe, reposant sur la limitante élastique externe, composés:

- D'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en élastine, contenant des fibroblastes, de cellules adipeuses et des vasavosorum dont le rôle nourricier est restreint à la partie externe du média.

- D'un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés, rejoint les fibres musculaires lises du média.(GRIGNON, 1996).

Une artère est constituée de 3 couches concentriques

- 1) **Intima** : cellules endothéliales et sous couche. C'est dans cette couche que se développent les lésions de l'athérosclérose
- 2) **Média** : limitantes élastique interne et externe, cellules musculaires lisses, réseau de collagène et de mucopolysaccharides, fibres musculaires / élastiques en fonction du type de vaisseau
- 3) **Adventice** : tissu conjonctif peu organisé

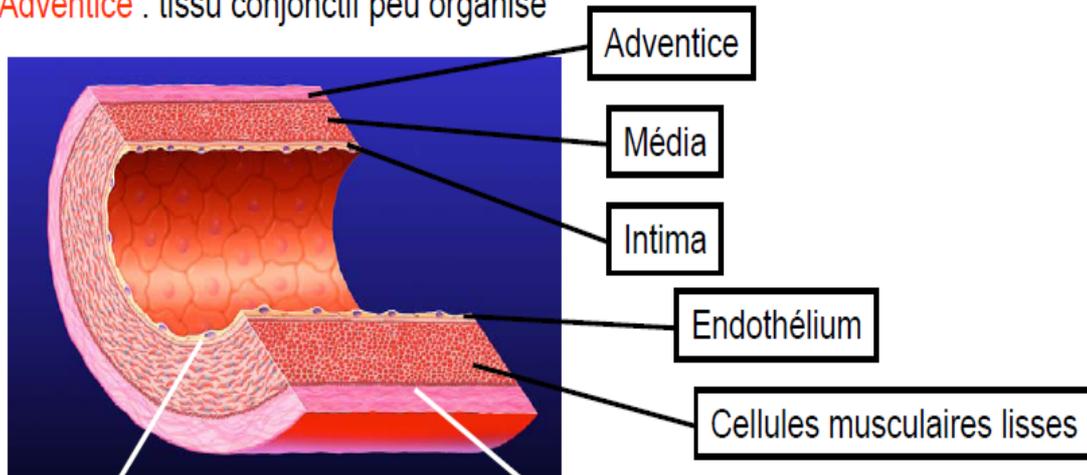


Figure (4): Structure général d'une artère (SCHIELE,2000)

2.3.2-Développement anatomopathologique :

D'après les plus récentes descriptions anatomopathologiques, la plaque athérosclérose apparaît comme une lente métamorphose de l'intima artérielle.

STARY en (1994) a proposé une séquence des différentes étapes de la genèse de la plaque, en divisant cette évolution en huit stades.(VIRMANI et *al.*, 2003)

A/ lésions pré – athéroscléroses

1) Coussinet intimal: [Stade I] Dès les première années de la vie (enfance - adolescence) des macrophages s'accumulent au niveau sous endothélial. Certains de ces macrophages se transforment en cellules spumeuses en se chargeant de vésicules lipidiques. Un début de prolifération des cellules musculaire lisses (CML), une activité agrégante plaquettaire normale sont également observés à ce stade: structure normale de l'intima

L'ensemble de ces activités, conduit à un épaissement de la paroi, qui sera le terrain sur lequel se développera l'athérosclérose – après une agression endothéliale- sans que cette évolution vers l'athérosclérose soit obligatoire. (VIRMANI et *al.*,2003)

2) Stries lipidiques:[Stade II, III) Les stries lipidiques sont des lésions précoces et fréquentes: on peut les rencontrer dès l'enfance. Elles apparaissent comme des surélévations linéaires, parallèles et de couleurs jaunes beurrent qui font légèrement saillie dans la lumière artérielle. Elles sont constituées de l'accumulation de cellules spumeuses et de cellules musculaires lisses. Ces stries pourraient régresser ou évoluer vers la formation de la plaque fibreuse. (BEN-HORIN et *al.*, 2003)

B/ plaque athérosclérose non compliquée: [Stade IV, V]

C'est la plaque fibro-lipidique, mûre, simple, non compliquée, déterminée en coupe par un épaissement focal (qui n'occupe qu'un secteur de circonférence) de l'intima constituée:

- 1) D'un centre graisseux (athéromateux) formé d'esters de cholestérol (50%), du cholestérol (25%) et des phospholipides (25%), dérivant tous de la dégénérescence des cellules spumeuses (macrophages et CML, chargées de vésicules lipidiques).
- 2) Une armature fibreuse périphériques (sclérose) entourant le centre athéromateux et séparant la média, constitué essentiellement de collagène type I et III, de mycopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de CML qui assurent exclusivement sa formation en l'absence de fibroblastes. (VIRMANI et *al.*, 2003)

C/ Plaques d'athérosclérose compliquée: [Stade VI]

Le processus de formation de la plaque d'athérosclérose, peut se poursuivre et s'étendre longitudinalement sur toute la circonférence du vaisseau. Cette évolution se fait lentement, de façon irrégulière et reste longtemps asymptomatique.

1) Ulcération: Il s'agit d'une fracture de la plaque, avec rupture de l'endothélium de la chape fibreuse, due à la nécrose endothéliale. Ceci met au contact du sang circulant, le contenu de la plaque qui préserve des substances pro – coagulantes. Les plaquettes sont mobilisées vers le sous – endothélium et libèrent des substances vasoconstrictrices. L'ensemble forme un point d'appel à la thrombose. (LEONI, 2001)

2) Hémorragie : Elle peut être de deux origines: soit à la rupture des vasavosorum de la paroi artérielle, soit – plus probablement- à la pénétration de sang venant de la lumière artérielle à travers une ulcération. (LEONI, 2001)

Ces hémorragie entraînent une augmentation brutale de volume de la plaque (par phénomène de thrombose), rétrécissant ainsi la lumière artérielle ; effet de sténose.

3) Thrombose : La rupture de la chape fibreuse peut entraîner une simple fissuration ou une ulcération, avec la formation d'un néothrombus qui va obstruer brusquement la lumière artérielle résiduelle, et par exemple conduire à la survenue d'un infarctus de myocarde.

Le thrombus formé peut aussi se détacher de la paroi et migrer dans la circulation, provoquant ainsi une embolie artérielle dans le territoire en aval. (LEONI, 2001)

4) La calcification : [Stade VII, VIII] C'est un avatar habituel de toute sclérose organique. Il s'agit simplement d'un passage obligatoire, des ions phosphocalciques fixés sur la trame collagène, d'une phase liquide en phase cristalline solide. C'est la formation d'une plaque fibrocalcaire lourdement calcifiée (**Stade VII**) ou presque exclusivement scléreuse (**Stade VIII**).

Le cœur du problème est représenté par les va et vient entre les stades V et VI, ou cycles évolutifs de la plaque. Ceux ci peuvent occasionner des accidents aigus thrombotiques et contribuer en grande part à la progression de la plaque.

(CAPRON , 1996).

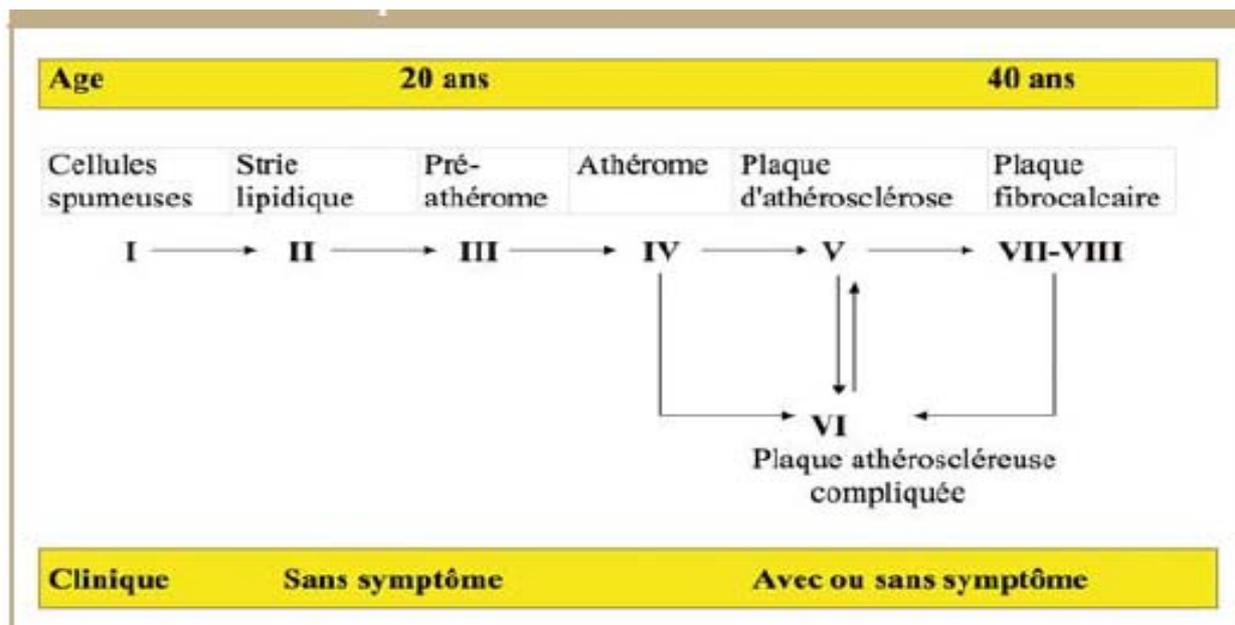


Figure 5 : différents stades du processus d'athérosclérose (SCHIELE,2000)

2.3.3- Mécanisme moléculaire de l'athérogénèse:

- *Pénétration et oxydation des LDL au niveau de l'intima:* la traversée de l'endothélium vasculaire lésé par les LDL et leurs oxydation in situ initient le processus d'athérogénèse. Cette pénétration est en effet inversement proportionnelle à leur taille, ce qui fait jouer au LDL_{OX} petites et denses un rôle prépondérant. (DEJAGER et TURPIN , 1998)

- *La rétention des LDL_{OX} par les protéoglycanes dans l'espace sous endothélial:* Favorise, d'une part l'effet cytotoxique par les cellules endothéliales, et d'autre part l'effet stimulateurs de ces cellules. La sécrétion par les cellules endothéliales, et activés de médiateurs: MCP-1, M-CSF, de VCAM et ICAM; entraîne:

- Recrutement et adhésion des monocytes à l'endothélium.
- Pénétration de ces monocytes au niveau de l'intima, et leur différenciation en macrophages tissulaires.
- *Formation des cellules spumeuses:* liée à la capture excessive des LDL_{OX} par les cellules exprimant le récepteur "Scavenger B/E", e système d'endocytose ne possède pas un mécanisme de rétrocontrôle; l'internalisation du LDL_{OX} continue jusqu'à engorgement de la cellule par les esters de cholestérol. (COHEN , 1997).

- *Migration des CML de la média vers l'intima (action des LDL_{OX} et de l'endothélium lésé):* Leur prolifération sous l'action du facteur mitogène PDGF (Platelet Derived Growth factor) secrété par les monocytes, les plaquettes et l'endothélium. Au cours de ce passage, les CML acquièrent un phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de collagène, d'élastine et de protéoglycannes, à forte affinité pour les LDL_{OX}.

- *Les LDL_{OX} accumulées au sein des cellules résidant dans le sous endothélium sont cytotoxiques:* elles aboutissent à la mort des cellules spumeuses (MAC, CML) et à la formation d'un noyau lipidique acellulaire au niveau de l'intima: C'est l'athérome.

Les protéines conjonctives secrétées par les CML entourent le centre lipidique et constitue la chape fibreuse: la plaque athéroscléreuse est installée. (STEINBERG et LEWIS, 1997)

- *Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu du sous endothélium:* cette fissuration est de plus en plus considérée comme le résultat de modifications chroniques inflammatoires. Les cytokines (IL-1, TNF_α et INF_γ) tendent d'une part régresser la proportion des CML, une apoptose qui diminue la synthèse des éléments de la matrice extracellulaire et la chance de sa réparation. D'autre part à produire des enzymes de dégradation matricielles par les MAC et les CML. Ce sont les MMP (matrix métallo-protéinases) telle que les collagénases, les élastases et les gélatinases. (QUILICI et al.,1999).

- *Adhésion, activation et agrégation plaquettaire provoquant une thrombose:* le phénomène initiateur est la mise à nu du tissu conjonctif de la paroi, ainsi que l'exposition des éléments thrombogènes de la paroi notamment du facteur tissulaire. Le processus se déroule comme suit:

- reconnaissance des surfaces thrombogènes par la plaquette adhésion en particulier au collagène et au facteur de Willebrandt par l'intermédiaire des glycoprotéines membranaires (GPIa, GP Iia et GPIb)
- la plaquette s'active, elle s'étale et sécrète des granules de réserve contenant de l'ADP (Adénosine di phosphate) et du thromboxane A₂ qu'elle synthétise. Ces produits de sécrétion vont recruter et activer d'autres plaquettes circulantes.

Les plaquettes activées se déforment et subissent une modification conformationnelle de leurs glycoprotéines GPIIb / IIIa qui devient aptes à fixer des ligands moléculaires : facteurs de Willebrandt, fibrinogène, et fibronéctine. Ces ligands permettent la formation de ponts moléculaire qui fixent les plaquettes circulaires aux plaquettes déjà déposées. (DROUET, 1999).

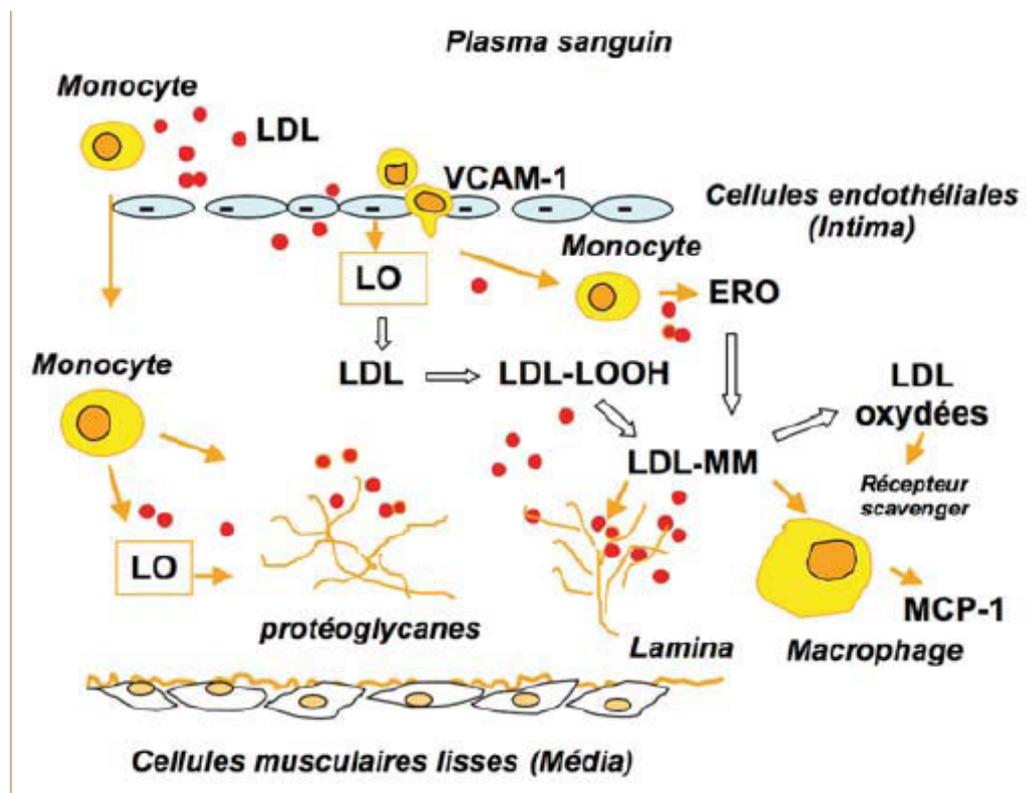


Figure 6 : les principales modifications des particules LDL dans l'intima des artères participant à la physiopathologie de l'athérosclérose. (SCHIELE, 2000)

2. 4- ENDOTHELIUM ET ATHEROGENESE

L'atteinte endothéliale représente un événement critique important dans la pathogénèse de l'athérosclérose. Cette barrière devient perméable, aux propriétés anti-thrombotiques (prostacycline, héparane sulfate), fibrinolytiques (plasminogène) et procoagulantes lorsqu'elle est agressée.

En effet l'endothélium occupe une position anatomique, stratégique dans la paroi vasculaire, localisé entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses (CML). Il régule la tonicité vasculaire via des facteurs de relaxation notant le monoxyde d'azote (No) et la prostacycline qui inhibent la prolifération des CML ainsi l'adhésion et l'agrégation plaquettaires.(SCHULTZ et *al.*,2000)

L'endothélium, le tromboxane A₂ et la prostaglandine H₂ sont des facteurs contractants produits par l'endothélium.

Dans les conditions physiologiques l'endothélium joue un rôle protecteur en prévenant l'adhésion des cellules sanguines circulantes, il garde la vasculature dans un état de vasodilatation et inhibe la prolifération des CML.

Dans les états pathologiques comme l'athérogénèse, les dysfonctions endothéliales contribuent à augmenter les réponses vasoconstrictrices, l'adhésion des plaquettes, des monocytes, et la prolifération des CML vasculaires. L'expression de la paroi endothéliale aux LDL_{OX} entraîne une atteinte de la relaxation endothélium- dépendante La production excessive concomitante d'espèce réactives et d'espèces oxygénées par l'endothélium lui-même, semble recruter les cellules inflammatoires dans les parois vasculaires athéromateuses.(SCHULTZ et *al.*, 2000)

Le processus d'athérogénèse est donc associé à une sorte d'inhibition de la réponse des artères aux facteurs vasodilatateurs endothélium dépendantes. Cette régulation vasomotrice altérée pourrait refléter partiellement une atteinte de l'endothélium par les lipoprotéines anormales.

2.4.1- Interactions monocytes - cellules endothélium

Le rôle des monocytes – macrophages est souligné non seulement dans la formation mais aussi dans le développement et les complications de la plaque d'athérome.(GLASS et *al.*, 2001)

L'accumulation sous endothéliale des monocytes peut schématiquement être décomposée en trois étapes: roulement des monocytes sur l'endothélium vasculaire, suivi de leurs adhérence ferme puis de leurs transmigration vers le sous – endothélium.

a) Recrutement et adhérence des monocytes à la paroi endothéliale

L'adhérence, l'accumulation et l'activation des monocytes en des points précis de l'endothélium vasculaire font parti des événements les plus précoces de l'athérogénèse et constituent un élément fondamental de la pathogénie de l'athérosclérose. (GLASS et *al.*, 2001)

Le recrutement des monocytes est médié par leur interaction sélective avec l'endothélium vasculaire lésé dont la base moléculaire est l'expression coordonnée par les deux partenaires

de molécule de l'adhérence (ICAM-1 et VCAM-1), et l'intégrine en réponse facteurs hémodynamiques et biochimiques inducteurs de la lésion endothéliale.(GLASS et *al.*, 2001).

L'adhérence monocytes – cellules endothéliales est aussi suivie de l'émission médiée par les intégrines de signaux intracellulaire qui vont pouvoir moduler les fonctions de l'une ou de l'autre des deux cellules concernées.

L'attraction des monocytes est amplifiée par les cytokines proinflammatoires d'origine mixte leucocytaire et vasculaires: TNF α (Tumor Necrosis Factor), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interféron gamma (IFN γ) et du facteur tissulaire (TF) (SCHULTZ et *al.*, 2000).

b) Rôle des macrophages dans l'espace sous – endothélial

Les macrophages affectent la réponse fibroproliférante dans la plaque, d'une part par inhibition de la production du collagène type I, et III dérivés des CML sous L'action d'IFN γ , d'autre part par libération des protéases dégradant la matrice extracellulaire: les MMP

Les facteurs tissulaire, déterminant majeurs de la thrombogénicité de la plaque, est exprimé de façon abondante par les macrophages et les cellules spumeuses (MAC, lymphocyte T), ainsi que l'IL-1 et le TNF- α qui altèrent profondément les propriétés anti-thrombotique des cellules endothéliale par augmentation (en diminuant l'expression de la thrombomoduline). De ce fait les macrophages contribuent à la formation du thrombus au contact de la plaque fissurée.(GLASS et *al.*, 2001)

3 -EVOLUTION DES THEORIES DE L'ATHEROGENESE

Durant près d'un siècle, la théorie lipidique à largement été mise en avant, occluant un peu les autres théories.

3.1- LA THEORIE D'INCRUSTATION:

Emise en 1852 par Karl Von Rokitanski, proposait que la plaque résultait d'un dépôt excessif de produits dérivés du sang, principalement de la fibrine. On a retenue de cette théorie l'aspect thrombotique de l'athérogénèse.

3.2- LA THEORIE INFLAMMATOIRE:

Proposait par Rodolf Virchow, dans les années 1860, il considérait l'athérosclérose comme une atteinte inflammatoire chronique de la paroi artérielle, parce qu'elle affiche ses caractère : prolifération des CML, infiltration par des globules blancs, néo vascularisation du foyer,

augmentation locale de la perméabilité endothéliale, accumulation d'une trame extra cellulaire fibreuse. Partant de là Virchow jugeait que le principal souci était d'identifier les facteurs d'irritation impliqués dans l'inflammation athéroscléreuse.(CAPRON ,1996)

3.3- LA THEORIE DE L'IMBIBITION :

Dont dérivé l'actuelle théorie lipidique, est née en 1908 à a suite d'expérimentation de Ignatowski qui montra la relation, chez le lapin, entre un régime carné et la survenue de l'athérosclérose. Ignatowski cherchait alors à prouver le lien entre régime alimentaire et apparition de la plaque. Et c'est en 1913 qu'Anitshow et Chalatov ont montré la responsabilité du cholestérol dans la survenue de l'athérosclérose, émettant l'hypothèse que la formation de l'athérome est le résultat d'une imbibition lipidique de la paroi artérielle.(CAPRON ,1996)

3.4- LA THEORIE INFECTIEUSE :

a)-L'herpes simplex virus type I (agent de l'herpe labiale) à une activité pro-inflammatoire au sein des lésions athéroscléreuses, une activité pro- thrombotique au niveau de l'endothélium vasculaire, et pourrait aussi augmenter l'expression des récepteurs <<scavenger>> des macrophages. .(CAPRON ,1996)

b) Chlamydia Pneumonie : Le premier lien épidémiologique possible entre Chlamydia Pneumoniae et l'athérosclérose a été établi en 1986 par Pekka Saikku. (CAPRON ,1996)

L'hypothèse serait qu'une colonisation des plaques d'athérome par le Chlamydia pneumoniae fragilise les plaques par un processus inflammatoire local.

La souris et le lapin sont de bons modèles animaux de l'infection. Chlamydia pneumoniae infecte l'appareil respiratoire de ces espèces, chez lesquelles, l'induction des lésions de type athéroscléreux par régime alimentaire approprié (enrichi en cholestérol) est possible. L'infection par Chlamydia pneumoniae accentue le développement des lésions artérielles dans ces modèles.

Sandeep Gupta de Londres et Enrique Gurfinkel de Buenos Aires, ont proposé en 1997 l'utilisation de certains antibiotiques actifs contre cette bactérie dans le traitement de l'athérosclérose coronaire.(CAPRON ,1996)

4 - FACTEUR DE RISQUE ATHEROSCLEREUX

Plusieurs facteurs jouent un rôle déterminant sur le taux et le type de cholestérol sanguin; des facteurs incontrôlables: (antécédents familiaux, âge et sexe) et des facteurs contrôlables (l'homocystéine, le diabète, l'Hypertension Artérielle, l'alimentation et l'obésité.....).

4.1- ANTECEDENTS FAMILIAUX

Les antécédents familiaux d'hyperlipidémie génétique, en particulier d'hypercholestérolémie familiale (HF): prévalence d'1 sur 500, élucidée principalement par les travaux de Glodstein et Brow, entre 1973 et 1985. Une telle anomalie demande un diagnostic précoce car la maladie coronarienne se développe souvent avant l'âge de 40 ans et même souvent avant 30 ans (DAIROU et DE GENNES, 1989).

*Mutation affectant le gène de récepteur B/E:

Elles sont regroupées en 5 variétés:

- ✚ Délétion de plus de 10 Kb sur le premier exon du gène, le mutant est incapable de synthétiser une quelconque protéine proche du récepteur ou de son précurseur. Donc absence du récepteur B/E (la vérité la plus fréquente).
- ✚ L'allèle mutant a un poids moléculaire anormale (pm = 100.000 ou 135.000 sur gel SDS) par rapport à (pm = 120.000) à l'état normale; un précurseur est synthétisé dans le réticulum endoplasmique granulé mais ne migre pas dans l'appareil de Golgi.
- ✚ Mutation affectant un ou plusieurs exons codant pour le site actif de liaison à l'Apo-B, donc un site actif incomplet (moins de 8 répétitions), est incapable de faire fixer LDL par l'intermédiaire de l'Apo E.
- ✚ Mutation siégeant sur les exons 17 et 18, dans la région qui code pour la partie endocellulaire du récepteur, donc défaut d'internalisation du complexe lipoprotéines – récepteurs.

Mutation watanade: cas humain rare, caractère par une fabrication anormalement lente du récepteur avec un poids moléculaire normale. Ça correspond à une anomalie de structure portant sur le domaine intermédiaire du récepteur (DAIROU et DE GENNES, 1989).

4.2- AGE

Chez l'homme adulte; l'incidence de la maladie augmente de façon continue avec l'âge, jusqu'environ 6 ans, une même tendance est observée chez la femme en commençant à environ 50 ans.

Selon Bouissou, le vieillissement artériel fait le lit de l'athérosclérose, en effet les fonctions endothéliales semblent s'altérer à différents niveaux: diminution de sécrétion des substances vasodilatatrices, augmentation de la perméabilité endothéliale et un enrichissement de la paroi en constituant sanguins (lipoprotéines, glycosaminoglycannes). (BELMIN et al.,1993)

4. 3 LE DIABETE

La phase de diminution de la tolérance au glucose caractéristique du diabète type 2 est accompagnée par des niveaux élevés de facteurs de risque cardio-vasculaire: TG élevés, HDL-C bas, LDL petite et dense en forte proportion.

Quand la résistance périphérique à l'insuline est augmentée, la libération d'AGL à partir du tissu adipeux et de VLDL à partir du foie est accélérée et la dégradation de ces particules par LPL est réduite. Ceci augmente les lipoprotéines circulantes, riches en TG qui sont athérogènes. Secondairement, il y a une diminution du HDL-C due au transfert accru d'esters de cholestérol des HDL vers les VLDL et les LDL et les LDL, par action de la CETP. (PARKS et HELLERSTEN, 2000)

4.4 L'ALIMENTATION

L'alimentation est le facteur environnemental le plus important, affectant les lipoprotéines sériques. Les facteurs nutritionnels spécifiques influent étant: la teneur et la composition en gras alimentaires, particulièrement la longueur de la chaîne de l'AG, son degré de saturation, la position du premier lien double et la configuration cis ou trans.

Il est clair que les différents types (AGS), d'origine animale n'ont pas d'effets identiques de manière que les AG de type $C_{12} : 0$, $C_{14} : 0$ (longue chaîne). S'avèrent plus hypercholestérolémies que les autres.

Par ailleurs des AGMI <<Trans>> (Formé à la suite de l'hydrogénation des huiles insaturés) est la possibilité de réagir comme les acides gras saturés: augmentation de LDL, et diminution de HDL, ce qui augmente le risque de la maladie athéromateuse

L'utilisation de l'acide linoléique ($C_{18} : 2$; n-6) à abondante dans les nutriments est très sensible à la peroxydation par rapport aux AGMI, de ce fait il contribue activement à l'oxydation des LDL et donc au processus athérogène. De plus, une trop grande quantité d'acide linoléique, cloque le métabolisme de l'acide linoléique; chef de file (ω -3) et précurseur des acides gras marins (EPA: eicosapentaénique, DHA: docosahexanique) antiathérogène. (MOORTELLE ,1998).

4. 5- L'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine est un acide aminé soufré, intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Les déficiences homozygotes rares de l'enzyme cystathionine – bêta synthétase provoquant l'homocystinurie; dans ce cas, il y a une élévation jusqu'à dix fois des taux d'homocystéine plasmatique, une athérosclérose précoce, des thromboses récurrentes des artères. Des études prospectives récentes, et des études cas témoin ont montré que même des taux modérément augmentés d'homocystéine, élève également le risque à la fois

d'athérosclérose des artères coronaires, cérébrales et périphériques mais aussi de mortalité cardiaque.

Des perfusions d'homocystéine chez le babouin provoquent une véritable desquamation de l'endothélium vasculaire, suivie d'un accolement et d'une agrégation plaquettaire. Amenant au processus thrombotique.

Dans des cultures cellulaires d'endothélium exposées à des taux élevés d'homocystéines, il y a eu: une formation de radicaux libres, des LDL_{OX} et du TF, perturbation des fonctions pro- et anti-coagulants, troubles de la formation des fibres de collagène, et en conséquence intoxication d l'endothélium.

Les taux d'homocystéine devraient être mesurés chez les patients ayant une maladie coronarienne précoce, et n'ayant pas de facteur de risque classiques. Des suppléments de vitamines (B6, B9, B12) à ces doses devraient toujours être envisagées. (PIETRZIK et BRONSTRUP ,1998).

4. 6- L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'HTA est un facteur de risque classique et majeurs de l'athérosclérose et de ses complications notamment au niveau vasculaire cérébral.

A côté des facteurs de risque spécifiques (pathologie associée, génétique) l'hypertension est largement favorisée par des facteurs nutritionnels indirects ou direct:

- la surcharge pondérale, notamment en cas d'obésité massive, est associée à une forte augmentation du risque cardiovasculaire.
- une consommation excessive l'alcool (plus de 30g/I).
- la consommation excessive de sodium chez les sujets prédisposés.
- (CHERIF ,1996).

CHAPITRE 02

SYSTEME OXYDANT,

SYSTEME ANTIOXYDANT

ET STRESS OXYDANT

1- LES ESPECES REACTIVES DERIV DE L'OXYGENE

1 - RADICAL

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capable d'existence indépendante (HALLIWELL, 1989). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèce réactives d'azote l'RN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. De part sa structure particulière, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes et molécules pour gagner la stabilité (DELATTRE *et al.*, 2005).

Actuellement, on emploie le terme d'espèces réactives de l'oxygène ERO pour désigner un ensemble plus large de molécules:

- Des radicaux oxygénés caractérisés par un électron non apparié (l'anion superoxyde O_2^- les radicaux hydroxyles OH^\bullet , peroxyde ROO^\bullet , alkoxyde RO^\bullet) (FAVIER, 2003).
- Des dérivés de l'oxygène non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , l'oxygène singulet O_2^1 et le nitroperoxyde (ONOOH) mais qui sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres (FAVIER, 2003).

2- NATURE CELLULAIRES DES ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENE

2.1- L'ANION SUPEROXYDE

Espèce la plus couramment générée par la cellule, par réduction d'une molécule d' O_2 . Cette réaction semble surtout catalysée par des NADPH oxydases membranaires (Wolin, 1996). L' O_2^- peut également être formé dans certains organites cellulaires tels que les peroxysomes via la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique, catalysée par la xanthine oxydase et les mitochondries où 2% à 5% d'oxygène consommé est transformé en radicaux super oxydes (FAVIER, 2003).

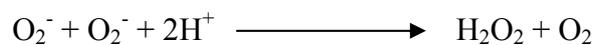
L' O_2^- est relativement stable, peu toxique pour l'organisme. Cette faible réactivité permet d'ailleurs son utilisation par l'organisme comme médiateur régulant des fonctions biologiques (FAVIER, 2003). Mais il est à l'origine de cascades de réactions conduisant à la production

de molécules très nocives est régulé par des enzymes, les super oxydes dismutase qui catalysent sa dis mutation (HALLIWELL, 1989).

2.2- LE PEROXYDE D'HYDROGENE H₂O₂

Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production (MC CORD, 1993). Il est généré dans le peroxysomes, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dis mutation

Réaction de dis mutation

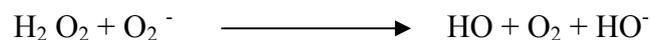


La dis mutation de O₂⁻ spontanée ou catalysée par les super oxydes dismutase est source majeur de l' HO₂. L'H₂O₂ n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence de métaux de transition (fer et cuivre), L'H₂O₂ donne naissance via La réaction de Fenton un radical hydroxyle HO hautement réactif

Contrairement à l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène est capable de traverser les membranes des cellules et des organites cellulaires pour engendrer des dommages loin de son site de production (HALLIWELT et GUTTERIDGE, 1996).

2.3- LE RADICAL HYDROXYLE HO•

Le radical hydroxyle peut être induit par la réduction de L'H₂O₂ selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH⁻ inoffensif et un radical hydroxyle HO (COMBAIR et ERZURUM, 2002).



Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l' H₂O₂ donne naissance in vivo via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO hautement réactif (GOLDSTEIN et *al.*, 1994).



Le radical hydroxyle a une demi-vie extrêmement courte et une capacité à diffuser restreinte, il est capable de réagir très rapidement avec la plupart des molécules biologiques comme

l'ADN, les protéines, les sucres et les lipides membranaires. Le radical hydroxyle intervient soit par l'arrachement d'un hydrogène soit par une réaction d'addition (DELATTRE et al., 2005). Parmi les ERO le radical hydroxyle est de loin le plus réactif. Le radical O_2 a une demi vie plus longue et bien qu'il soit moins réactif, il est aussi délétère que le radical H_0 (DELATTRE et al., 2005).

2.4- L OXYGENE SINGULET

Forme excitée de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilée à un radical libre en raison de sa forte réactivité (DELATTRE et al., 2005).

Le radical superoxyde O_2^- , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le radical hydroxyle H_0^* sont encore appelés espèce réactive de l'oxygène (ERO) car, ces espèces sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance. Toutefois, il existe d'autres ERO tels que les radicaux peroxydes ROO , hydro peroxydes RO_2H ainsi que les radicaux alkoxyde RO , et des espèces réactives d'azote (ERN) tels que le NO , produit par le NO synthétase, qui est un vasodilatateur physiologique et le peroxyde nitrite $ONOO^-$ issu de la réaction entre O_2 et le NO , et qui est très néfaste pour les protéines et les gènes (DELATTRE et al., 2005).

3-ROLES DES RADICAUX LIBRES DANS LA PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

3.1- ROLE DANS LA PHAGOCYTOSE

Les radicaux libres jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la réaction immunitaire. La phagocytose des bactéries et parasites par les macrophages ou les polynucléaires s'accompagne d'une production d'espèces réactives de l'oxygène si brutale et intense qu'elle est connue, sous le nom de « burst oxydatif », c'est-à-dire explosion respiratoire. Au sein du phagosome, l'activation de la NADPH oxydase et l'action des superoxydes dismutase (SOD) et NOS aboutissent à un mélange très corrosif de O_2 , H_2O_2 , H_0 , $ONOOH$, avec en plus dans le polynucléaire $HOCl$ et O_2 . Ce mélange réactionnel, que l'Homme utilise comme désinfectant l'eau de javel ou l'eau oxygénée, détruit par oxydation l'ensemble des composants bactériens (FAVIER, 2003, DELATTRE et al., 2005).

3.2- ROLE DANS LA COMMUNICATION CELLULAIRE

Les ROS peuvent agir en tant que molécule signal et ainsi intervenir dans la communication intracellulaire et intercellulaire. Ils participent à l'expression de certains gènes et à leur

régulation. Cela leur confère un rôle important dans les phénomènes de croissance et de mort cellulaire.

Les mécanismes de communication cellulaire faisant intervenir les radicaux libres ne sont pas encore élucidés. En résumé:

- les radicaux libres joueraient un rôle dans la régulation de l'expression des gènes. La présence de radicaux libres dans le milieu extracellulaire est à l'origine de l'activation de certains facteurs de transcription par des mécanismes encore mal compris. Il en résulte ensuite l'expression des gènes correspondants (DELATTRE et *al.*, 2005).
- les radicaux libres extracellulaires peuvent interagir avec certains récepteurs membranaires et les activer, ils sont ensuite à l'origine d'un signal cellulaire (DELATTRE et *al.*, 2005).
- les radicaux libres peuvent intervenir en tant que second messenger intracellulaire. La fixation d'un ligand extracellulaire sur son récepteur membranaire est à l'origine d'une succession de réactions conduisant à la genèse d'ERO (DELATTRE et *al.*, 2005).

Les antioxydants pourraient intervenir dans ces mécanismes et moduler la transmission du signal et l'expression des gènes. Par exemple, en piégeant les radicaux libres, ils coupent toute la chaîne de réactions qui conduisait à l'activation de gènes. Or, les messages cellulaires faisant intervenir les ERO sont impliqués en particulier, dans les phénomènes de croissance cellulaire, d'apoptose et éventuellement, dans les phénomènes de cancérogenèse (DELATTRE et *al.*, 2005).

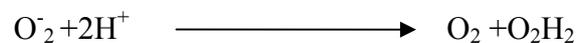
II- SYSTEMES ANTIOXYDANTS

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'ERO. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (HALLIWEIL, 1990). Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques. Mais aussi à des petites molécules hydro- ou liposolubles. Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (DELATTRE *et al.*, 2005).

1-. LE SYSTEME ANTIOXYDANT ENZYMATIQUE

1.1 LES SUPER OXYDES DISMUTASE (SOD)

Les super oxydes dismutase (SOD) sont des métallo enzymes qui catalysent la dismutation des ions peroxydes en oxygènes moléculaires et peroxydes d'hydrogène composés stables moins toxiques (COMHAIR et ERZURUM, 2001) selon la réaction suivante:



Ces enzymes accélèrent la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du superoxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci est un composé oxydant mais peut être ultérieurement catabolisé par la catalase et les glutathion peroxydases. Chez les mammifères, on distingue dans cette famille trois iso enzymes qui catalysent la même réaction mais différent selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer la SOD à cuivre-zinc présent dans le cytoplasme (Cu-Zn SOD), la SOD à manganèse (MnSOD) présent dans les mitochondries, et une SOD extracellulaire c'est une SOD à cuivre zinc (CRAPO, 1997).

1.2-LA CATALASE

La catalase est une enzyme hémique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire.

Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex; érythrocytes) (SEHPARD et SHAFFER, 1993).

La réaction catalysée par cette enzyme est une dis mutation du peroxyde d'hydrogène:



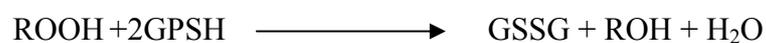
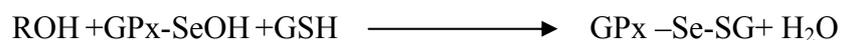
La catalase est une enzyme tétramérique, chaque sous unité comporte un groupement dans son site actif avec un atome de fer à l'état Fe^3 et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH par la catalase lui confère une protection (DELATTRE et *al.*, 2005).

La catalase et la glutathion peroxydase ont des rôles protecteurs similaires et leur contribution relative est assez variable. La catalase est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (CANTIN, 1999).

1.3-LES GLUTATHIONS PEROXYDASES

Les GPX constituent une famille d'enzymes capables de réduire des composés hydro peroxydes en leurs composés hydroxyles correspondants en utilisant du glutathion ou des agents réducteurs équivalents comme co-substrats. Il existe des GPx avec ou sans résidu sélénocystéine dans leur site actif mais les plus courantes sont celles possédant une sélénocystéine. Jusqu'à présent 5 GPx sélénocystéine ont été identifiées GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 et GPx5 (COMHAIR et ARZURUM, 2001).

L'ensemble des GPx sélénocystéine catalysent la réduction des hydroperoxydes minéraux ou organique en eau et en alcool lipidique respectivement, tandis que le glutathion réduit (GSH) est transformé en glutathion oxydé (GSSG). Toutes ces enzymes contiennent dans leurs sous unités un à quatre atomes de sélénium selon l'isoenzyme (DELATTRE et *al.*, 2005). Elles fonctionnent toutes selon le même mécanisme catalytique suivant:



La première étape est une oxydation du groupement séléniol de l'enzyme par un hydro peroxyde pour former un acide séléinique (réaction1).

La seconde étape conduit à la formation d'une liaison covalente entre le soufre du GSH et le sélénium de l'enzyme (réaction2).

La dernière étape est la régénération de l'enzyme sous sa forme réduite grâce à l'action d'une deuxième molécule de GSH qui rompt le pont sélénosulfure (réaction 3) (FAVIER, 2003). L'activité antioxydant de ces peroxydases est cependant très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium (FAVIER, 2003 , DELATTRE et *al.*, 2005). Le glutathion oxydé sera régénéré grâce à l'intervention de la glutathion réductase qui agit par oxydation du NADPH, H⁺ formé principalement par la voie des pentoses phosphates (MEISTER et ANDERSON, 1983 , DENEKE et FANBURG, 1989).

On distingue 5 iso enzymes de la GPx contenant du sélénium chez les eucaryotes: la GPx1 ou cGPx cytoplasmique et mitochondriale, la GPx2 ou giGPx gastro-intestinal, la GPx3 ou pGPx plasmatique, la GPx4 ou HPGPx localisée à l'interface de la membrane interne et du cytoplasme et la GPxS ou snGPx épидидymaire (COMHAIR et ERZUNIM, 2001). La plus abondante est la GPxI. Elle est exprimée dans la plupart des cellules.

A la différence des autres GPX qui n'est capable de réduire les peroxydes membranaires qu'après l'action de la phospholipase A2 et qui n'agit que sur les acides gras hydro peroxydés, la GPx4 peut directement réduire, sans action préalable de la phospholipase A2, les hydro peroxydes des phospholipides et du cholestérol au niveau des membranes cellulaires en alcools correspondants et en utilisant le GSH comme deuxième substrat réducteur. Ainsi, la GPx4 joue un rôle fondamental dans la protection des membranes cellulaires contre les effets délétères de la peroxydation lipidique (DELATTRE et *al.*, 2005).

Il est important de noter que les GPx séléno-cystéine sont spécifiques du glutathion bien que la GPx plasmatique (GPx3) puisse utiliser un autre thiol réducteur: la thiorédoxine (DELATTRE et *al.*, 2005).

A l'activité seleno-dépendante, il faut ajouter les GSH-S-transférases, protéine sans sélénium. Ces enzymes constituent une classe formée d'un très grand nombre d'iso enzymes. Les glutathions transférases possèdent aussi une activité peroxydasique vis-à-vis des peroxydes organiques mais pas du peroxyde d'hydrogène (FISHER et *al.*, 1999).

2- SYSTEMES ANTIOXYDANT ENDOGENE NON ENZYMATIQUES

Ce groupe de systèmes antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, les hormones sexuelles, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque et le coenzyme Q. De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit (thiol majeur au niveau intracellulaire) qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le NO (FAVIER, 2003). Le glutathion est un constituant intracellulaire présent à des concentrations milli molaires dans la plupart des cellules et micro molaires dans le plasma (GERARD-MONNIER et CHODIERE, 1996).

Dans des conditions physiologiques, le glutathion sous forme réduite (GSH) représente la très grande majorité du glutathion total (90 à 98%); lors d'un stress oxydant le GSH est oxydé avec la formation de pont disulfure, GSSG, et/ou de pont disulfure mixte, GSSR (R étant fixé à un autre thiol radicalaire). Le glutathion agit également comme cosubstrat d'enzymes antioxydants telles que le glutathion peroxydase, glutathion réductase et transférase (RAVI et *al.*, 2004).

Par ailleurs la bilirubine est capable de piéger des radicaux peroxydes R00 et l'oxygène singulet, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires. Les hormones sexuelles femelles, grâce à la présence d'un hydroxyle phénolique au niveau de leur structure chimique, peuvent inhiber la peroxydation lipidique des LDL *in vitro*, à des concentrations micro molaires (KEANEY et COLI, 1994). Des composés comme les thiorédoxine, les glutarédoxines et les métallothionéines, joueraient sans doute un rôle protecteur, même si l'importance de leur action n'a pas été encore clairement établie (FAVIER, 2003).

3- AUTRES MOLECULES ANTIOXYDANTES EXOGENES

3-1- LA VITAMINE C

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, de l'hypochlorite, des radicaux hydroxyles et peroxydes, et de l'oxygène singulet. Le rôle antioxydant de la vitamine C est basé sur sa réaction avec les radicaux peroxydes aqueux. Le produit formé est le radical ascorbyle. En piégeant les radicaux peroxydes dans la phase aqueuse avant qu'ils initient la peroxydation lipidique, la vitamine C protège les biomembranes et les lipoprotéines (DELATTRE et *al.*, 2005).

3.2- LA VITAMINE E

Le terme générique de vitamine E désigne en fait une famille constituée des tocophérols et tocotriénols, la forme la plus active est l' α -tocophérol. Cette vitamine est décrite comme étant le principal antioxydant liposoluble dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme. Situé dans les lipoprotéines et dans les membranes, l' α -tocophérol est capable, d'une part, de piéger chimiquement l'oxygène singuet (O_2) en s'oxydant en quinone, et d'autre part, de réagir avec le radical hydroxyle (OH^{\bullet}). Mais son principal rôle biologique est de réagir avec les radicaux peroxy (ROO^{\bullet}) pour former un radical tocophéryle. L' α -tocophérol est régénéré essentiellement selon deux voies; d'une part, la vitamine C, ou l'acide ascorbique, est capable de réduire le radical tocophéryle, d'autre part, une enzyme spécifique, glutathion dépendante, la tocophéryle réductase, est capable de réduire le radical tocophéryle en α -tocophérol. Parallèlement, le glutathion à l'état réduit (GSH) est oxydé en glutathion oxydé (GSSG). Ce métabolisme implique la participation de la vitamine B₂, cofacteur de la glutathion réductase, nécessaire à la régénération du GSH après son oxydation par le radical tocophéryle (DELATTRE *et al.*, 2005).

3.3— β carotène

Le B Carotène est apporté par l'alimentation. Il est doué de plusieurs capacités : précurseur de la vitamine A, capte l'oxygène singlet sous faible pression d'oxygène et, avec les autres caroténoïdes, a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation. Il protège les structures cellulaires contre l'agression oxydante (GOUDABLE et FAVIER, 1997).

3.4- LE SELENIUM

Le sélénium (Se) joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases sélénodépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines (BURK, 2002)

3.5— LE ZINC

Le zinc (Zn) joue un rôle antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu-Zn SOD. Cependant, au-delà de cette fonction, le zinc possède d'autres propriétés antioxydants pour lesquelles le mécanisme précis reste encore incomplètement connu (POWELL, 2000):

- Le zinc inhibe la production des espèces radicalaires de l'oxygène ERO par les métaux de transitions, en entrant en compétition avec le fer et le cuivre dans la réaction de Fenton.

- Le zinc protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le fer, en empêchant la formation de ponts disulfure intramoléculaires.
- L'activité antioxydant du zinc pourrait également passer par l'induction de metallothionéines pouvant piéger les ERO (DELATTRE et *al.*, 2005)..

3.6. POLYPHENOLS

Les polyphénols végétaux regroupent une grande variété de composés comprenant entre autres les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydants. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, super oxydes et peroxyles. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices.

III - LE STRESS OXYDATIF

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles.

La réduction univalente de l'oxygène résulte dans la formation d'espèces oxygénées activées (EOA) dont font partie les radicaux libres (anion superoxyde, radical hydroxyle), le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet. Toutes ces espèces sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) avec, comme conséquence, une altération du message génétique, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras poly insaturés (PINCEMAIL et *al.*,1998)En situation normale, les EOA sont produites en permanence par notre organisme (rôle physiologique) mais un système efficace de défenses antioxydants (vitamines, enzymes, oligoéléments), permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif , Dans certaines conditions, une surproduction d'EOA due à l'activation de divers mécanismes biochimiques peut submerger rapidement les défenses antioxydants: c'est le stress oxydatif. Celui-ci est de plus en plus impliqué pour expliquer les dégâts cellulaires observés dans les états inflammatoires aigus, le vieillissement, le cancer, les troubles consécutifs à l'ischémie - reperfusion (transplantation d'organes), le diabète ou les maladies cardiovasculaires (PINCEMAIL,1995)En situation clinique, l'administration d'antioxydants est de plus en plus préconisée afin de réduire les effets toxiques des EOA.

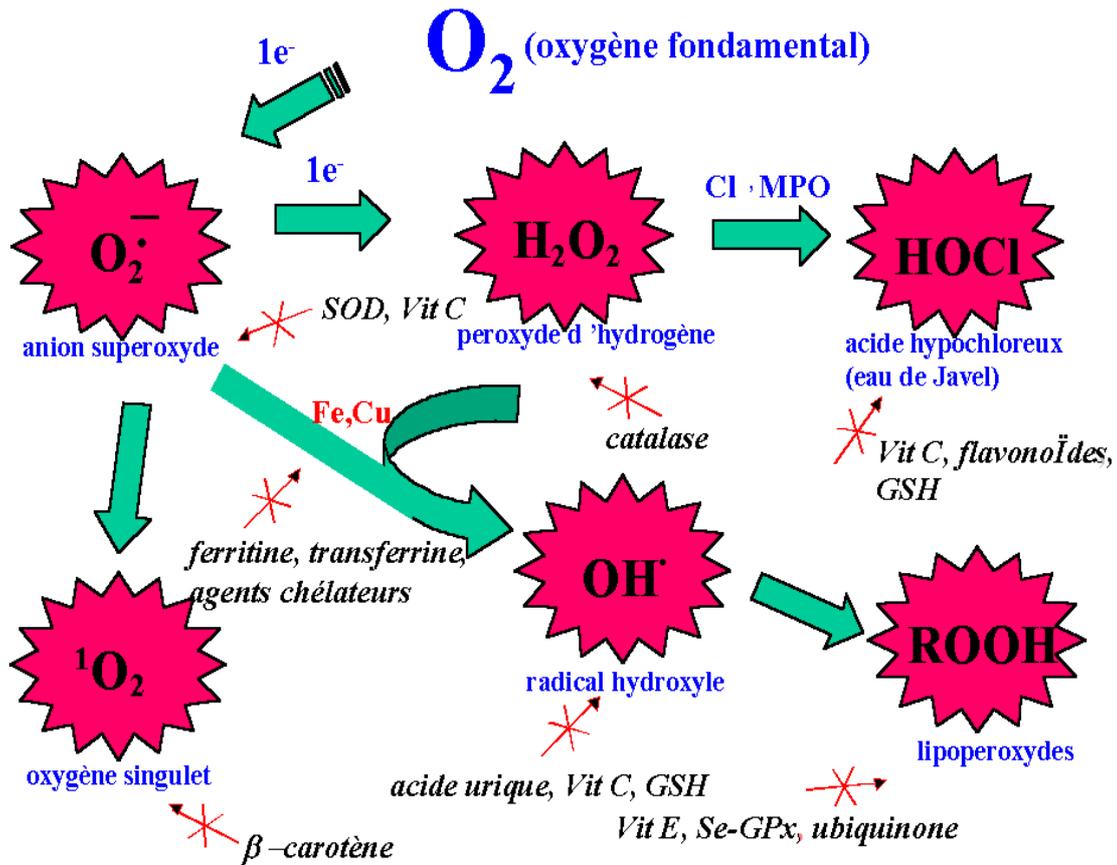


Figure 7: Aperçu des espèces oxygénées activées (EOA) dérivant de l'oxygène et

Systèmes de protection permettant de limiter l'effet toxique de ces espèces. GSH:

Glutathione, Cl^- : anion chlorure; MPO: myéloperoxydase, SOD: superoxyde dismutase,

Se-GPx: glutathion peroxydase séléno-dépendante. (PINCEMAIL, 1999)

1-. CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES DU STRESS OXYDANT

1.1 L'OXYDATION LIPIDIQUE

Les acides gras polyinsaturés sont les cibles privilégiées des ERO radicalaires en raison de leurs hydrogènes bis allyliques facilement oxydables. Plus l'acide gras est insaturé et plus il est susceptible d'être peroxydé, c'est-à-dire dégradé par un processus oxydant non enzymatique.

Il s'agit d'un enchaînement de réactions radicalaires organisées en trois phases successives: l'initiation, la propagation et la terminaison

(HALLIWELL et Gutteridge, 1989). La phase d'initiation consiste à la création d'un radical d'acide gras (R) à partir d'un acide gras (RH) par soustraction d'un atome d'hydrogène provenant d'un groupement méthylène $-CH_2-$ bis allylique. Cette déshydrogénation peut être provoquée par un initiateur radicalaire tel que le OH^\bullet et le HOO^\bullet . Le radical lipidique R subit ensuite un réarrangement moléculaire pour donner un radical avec une structure de diène conjugué, plus stable, qui peut réagir avec une molécule d' O_2 et former un radical peroxy (ROO $^\bullet$) (ESTERBAUER et *al.*, 1997). Ce radical est suffisamment réactif pour arracher à nouveau, un hydrogène à un acide gras polyinsaturé voisin, propageant ainsi la réaction. Il est généralement admis que chaque radical R peut être à l'origine d'une centaine de molécules d'hydro peroxyde avant que survienne la phase de terminaison. L'hydroperoxyde lipidique (ROOH) formé peut être oxydé en présence de métaux de transition divalents (Fe^{2+} ou Cu^{2+}) et entraîner la formation d'alcane et d'aldéhydes toxiques dont le malonalaldéhyde (MDA) ou le 4-hydroxynonanal (4-HNE).

La réaction en chaîne peut être interrompue (phase de terminaison) par l'association de deux radicaux libres et la formation d'un composé stable ou le plus souvent par la réaction du radical avec une molécule antioxydant (Delattre et *al.*, 2005). La peroxydation de lipides fournit ainsi une grande variété de produits, dont certains peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malonalaldéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) ont été étudiés comme marqueur de la peroxydation lipidique (MARNETT, 1999).

1.2- L'OXYDATION DE L'ADN

Les EOA peuvent réagir avec la guanine, base constitutive de l'ADN, pour la transformer en 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (8-OH2DG) qui est capable d'induire des mutations spécifiques pouvant conduire au développement du cancer.

Utilisant des méthodes HPLC assez sophistiquées, il a été montré que le taux de ces dérivés d'ADN augmentait avec l'âge dans le cerveau humain. Ces analyses exigent toutefois énormément de précautions lors de la préparation de l'échantillon et demandent beaucoup de temps de sorte qu'elles ne peuvent se pratiquer que dans le cadre d'un laboratoire de recherche.

Afin de pallier à ces inconvénients, (COLLINS et *al.*, 1997) ont développé l'essai "COMET", qui permet de mesurer les cassures dans l'ADN de simples cellules comme les lymphocytes. Après avoir été déposées sur un gel d'agarose, les cellules sont lysées avec un détergent puis

traitées avec une solution à haute concentration en sels. Ces opérations permettent de former des nucléotides, ce qui a pour conséquence que l'ADN contenant des cassures et soumis à une électrophorèse migrera

vers une anode sous la forme d'une queue de comète. Après coloration, les gels sont examinés en microscopie fluorescente. L'intensité relative de la fluorescence mesurée dans la queue de la comète est directement proportionnelle à la fréquence de cassures dans l'ADN. Ce procédé d'analyse très rapide peut être appliqué sans difficulté pour des études en routine. (COLLINS et *al.*, 1997) ont ainsi montré une l'oxydation d'ADN lymphocytaire qui était significativement plus importante chez des ouvriers manipulant des produits carcinogènes dans une usine de traitement du caoutchouc, en comparaison au personnel administratif de cette même entreprise. Par cette technique, un stress oxydatif au niveau de l'ADN a été mis en évidence chez des patients souffrant d'un diabète insulino-dépendant.

1-3.L'OXYDATION DES PROTEINES

Les modifications oxydatives des protéines par les ERO provoquent l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (LEVINE, 2002). Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Fe^{++} ou le Cu^{++} . Les réactions d'oxydation de protéines peuvent être classées en deux catégories: d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le 4-HNE. De telles modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées et deviennent généralement plus sensibles à l'action des protéases et sont donc éliminées. (LEVINE, 2002). L'oxydation de la cystéine est réversible mais peut également perturber les fonctions biologiques du GSH ou de certaines protéines. Le rôle des protéines dans la cellule est tel que leur, dysfonctionnement peut bouleverser le fonctionnement cellulaire (enzymes, protéines structurales) (DELATTRE et al., 2005).

1-4 OXYDATION DES LIPOPROTEINES

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (low density lipoproteins ou LDL) qui sont riches en acides gras polyinsaturés. La peroxydation induite dans les LDL par les EOA provoque in situ la formation d'aldéhydes (MDA et HNE) qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Ces LDL modifiées sont reconnues

par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses (foam cells). En s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose (ESTERBAUER, 1992) Au début des années 90, des anticorps monoclonaux ont été mis au point dans les laboratoires de recherche pour mettre en évidence la présence de MDA et d'HNE dans les lipoprotéines oxydées

(CRAIG, 1995) Avec cette technique, de nombreux chercheurs ont pu mettre en évidence une relation étroite entre un taux sanguin élevé d'anticorps dirigé contre des LDL oxydées et la progression de l'athérosclérose carotidienne (SALONEN et al., 1992) Chez les transplantés cardiaques, il est bien connu qu'une détérioration de la qualité des artères coronaires peut survenir généralement dans la première année qui suit l'intervention. Une des hypothèses pour expliquer cette sténose coronaire est l'apparition d'un développement accéléré du processus d'athérosclérose résultant d'un stress oxydatif produit au niveau de l'endothélium. En utilisant une technique ELISA, l'équipe de (HOLVOET et al., 1998) de l'Université de Leuven a montré (sur une population de 47 patients transplantés cardiaques) qu'il existait une corrélation étroite entre des taux sanguins élevés en LDL oxydées et le développement de problèmes coronariens dans la phase de post transplantation. Une étude récente a montré la présence d'un taux élevé de ces anticorps chez des patients diabétiques (BELLOMO et al., 1995)

2 - STRESS OXYDATIF ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

L'implication du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires est un des sujets les mieux documentés dans la littérature scientifique.

La responsabilité des LDL (cholestérol) oxydées dans la genèse de la plaque d'athérome n'est plus à démontrer. De nombreuses publications ont confirmé le rôle essentiel du stress oxydatif dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires. En 1989 déjà, le Dr Daniel Steinberg explique que c'est l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) qui initie le processus d'athérosclérose, et non les LDL natives, c'est-à-dire celles qui ne sont pas oxydées.

En 2005, une équipe de recherche américaine explique que le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement des maladies cardiovasculaires. En effet les différents facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, obésité, excès de cholestérol...) provoquent la production de radicaux libres (ROS) par les cellules de la paroi vasculaire et par les monocytes macrophages (globules blancs).

Ces radicaux libres vont oxyder le cholestérol LDL. Dans un deuxième temps, les globules blancs (macrophages) « avalent » les LDL oxydées pour les éliminer, et les transforment en cellules spumeuses (foam cells), qui vont initier la formation de la plaque d'athérome. Ces découvertes replacent l'inflammation cellulaire au centre de la physiopathologie.

La session scientifique de l'American Heart Association confirme lui aussi le rôle du stress oxydatif dans les maladies cardiovasculaires au sens large, incluant au delà de la maladie athéromateuse, l'hypertension artérielle, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, et même le diabète.

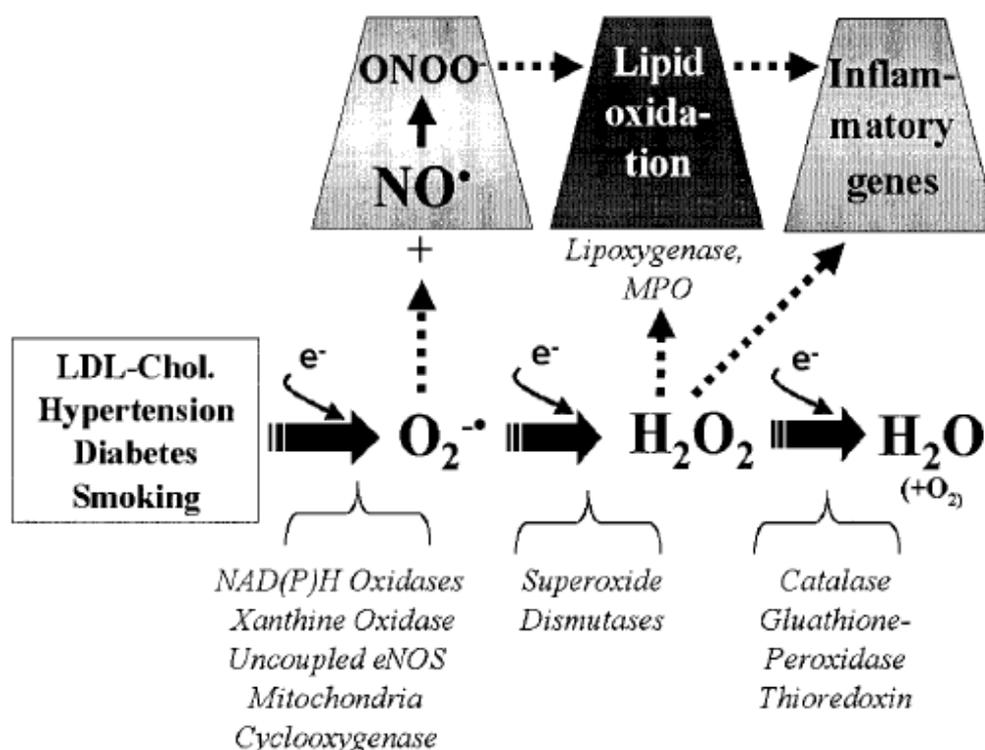


Figure 8 Les espèces réactive de l'oxygène et les systèmes oxydatifs et antioxydant impliqués dans la production et la détoxification des (ROS) (SORESCU et al., 2000)

2_1 STRESS OXYDATIF ET ATHEROSCLEROSES

Le stress oxydatif joue un rôle important dans les atteintes tissulaires survenant au cours de l'athérosclérose (DHALLA et al., 2000) Il semble raisonnable de penser que les atteintes Oxydatives constituent une étape physiopathologique. En particulier, aussi bien les nombreux facteurs de risques classiques que les nouveaux facteurs de risques ont été associés au stress oxydatif et aux Médiateurs de l'inflammation (HALLIWELL al., 1999) De façon intéressante,

il a été montré que la protéine C-réactive, marqueur majeur de l'inflammation et puissant marqueur du pronostic des événements cardiovasculaires est corrélée avec l'augmentation de la production de radicaux libres (SPITTLE et *al.*,2001) D'autres données indiquent que les radicaux libres en plus de provoquer l'oxydation des lipoprotéines et une dysfonction endothéliale, peuvent réguler l'expression des gènes en modulant un grand nombre de facteurs de transcription incluant NFjB (HALLIWELL et *al.*,1999)

Il est également largement reconnu que la différenciation et la prolifération cellulaire, l'expression de cytokines et la mort cellulaire programmée (apoptose) sont déterminées par des stimuli oxydatifs (HALLIWELL et *al.*,1999)

Indubitablement, ces phénomènes ont une certaine importance dans les maladies auto-immunes et dans l'athérosclérose. De plus, plusieurs paramètres biochimiques mentionnés par les auteurs, qui influencent la progression et la stabilité de la plaque d'athérome (molécules d'adhésion, métallo protéinases de la matrice) peuvent être augmentés par le stress oxydatif (HALLIWELL et *al.*,1999)

Finalement, l'importance de l'oxyde nitrique (NO) dans le maintien de l'intégrité vasculaire, ne peut être ignorée (HALLIWELL et *al.*,1999)

Il est hautement probable que le stress oxydatif présent au cours de l'athérosclérose réduit la biodisponibilité du NO mais en plus, entraîne la détérioration de la fonction Endothéliale. Particulièrement, le nitrogène réactif accélère la formation de la plaque d'athérosclérose. Nous croyons que l'étude des interrelations complexes entre le stress oxydatif et l'inflammation pourrait élucider les bases biochimiques de l'accélération des processus d'athérosclérose.

2_3 DYSFONCTION ENDOTHELIALE ET RADICAUX LIBRES

L'endothélium peut être considéré comme un organe à lui seul. En effet, le corps humain contient approximativement 1013 Cellules endothéliales représentant un poids estimé à 1 kg et couvrant une surface de 4000 à 7000m².

L'endothélium est le garant de la qualité de la macro circulation et de la microcirculation. C'est un acteur essentiel dans la régulation du tonus vasculaire. Il participe au maintien de la viscosité sanguine il assure une fonction anticoagulante et il participe à l'angiogénèse.

(TAUBER et *al.*,1977)

L'endothélium participe activement à la défense de l'organisme contre des pathogènes. Lors de l'agression tissulaire par des agents pathogènes, les cellules endothéliales recrutent les leucocytes, permettent leur migration vers les sites infectés, libèrent des médiateurs inflammatoires et favorisent localement des phénomènes de coagulation, afin de prévenir la dissémination hématogène de l'infection.

Les espèces radicalaires jouent un rôle central dans la physiologie vasculaire et cellulaire. En particulier, ils ont un rôle majeur dans la survenue de la dysfonction endothéliale. Initialement, les espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) sont apparues comme étant des éléments possédant des effets toxiques directs capables de participer à l'apparition des lésions endothéliales lors des processus carcinologiques, de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle, de diabète et des états de choc. Mais, les espèces radicalaires possèdent également des propriétés bénéfiques indispensables à l'homéostasie cellulaire. Actuellement, les travaux portant sur les ERO permettent d'affirmer qu'au-delà de l'effet toxique qu'elles peuvent avoir, elles ont également un rôle de second messenger dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire. (CORDA et al., 2001)

Les ERO et les espèces radicalaires de l'azote (ERN) les plus souvent impliquées en physiopathologie sont l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), l'oxyde nitrique ($^{\bullet}NO$) et le peroxonitrique ($ONOO^-$).

L'anion superoxyde résulte de la réduction de l'oxygène par différentes oxydases, en particulier par les NADPH-oxydases microsomales et plasmiques, la NADH-déshydrogénase mitochondriale (complexe I de la chaîne respiratoire) et par des composés de type quinones/semi quinones naturelles, ubiquinone de la chaîne respiratoire (complexe III de la chaîne respiratoire). (CORDA et al., 2001)

Le $^{\bullet}NO$ est normalement produit au niveau de l'endothélium par la NO synthase (eNOS), mais lors des états inflammatoires, l'expression de la NOS inducible au niveau des macrophages et des cellules musculaires lisses contribue à une production massive de $^{\bullet}NO$. Quand $O_2^{\bullet-}$ se trouve en présence de $^{\bullet}NO$, il peut rapidement interagir avec celui-ci pour donner une espèce radicalaire hautement réactive, le $ONOO^-$. Celui-ci est un médiateur important de la peroxydation lipidique et de la nitration protéique. (CORDA, et al., 2001)

En l'absence de NO immédiatement accessible, $\text{O}_2^{\cdot-}$ est rapidement transformé par la superoxyde dismutase (SOD) en une ERO plus stable, mais hautement diffusible, le H_2O_2 . (CORDA *et al.*, 2001)

Cette ERO est ensuite détoxifiée en H_2O soit par les catalases ou par la glutathion peroxydase (GSH-Px). Les effets du $\text{O}_2^{\cdot-}$ et du H_2O_2 sur la fonction vasculaire dépendent des quantités produites. Formés au niveau intracellulaire en faibles quantités, ils agissent comme des seconds messagers intracellulaires et modulent des réponses telles que la croissance vasculaire. Au cours d'un stress oxydatif, c'est-à-dire lors d'un déséquilibre de la balance entre la production de pro oxydants et la défense antioxydant de l'organisme, ces ERO peuvent induire des lésions lipidiques, protéiques et de l'ADN.

En effet, le H_2O_2 se transforme en radical hydroxyle (OH^{\cdot}) par la réaction de Fenton ou celle ou cycle de Haber-Weiss en présence de métaux de transition tels que le fer et le cuivre. Le radical OH^{\cdot} est la plus réactive des ERO en particulier, vis-à-vis des lipides membranaires en déclenchant la peroxydation lipidique. (HUET *et al.*, 2007)

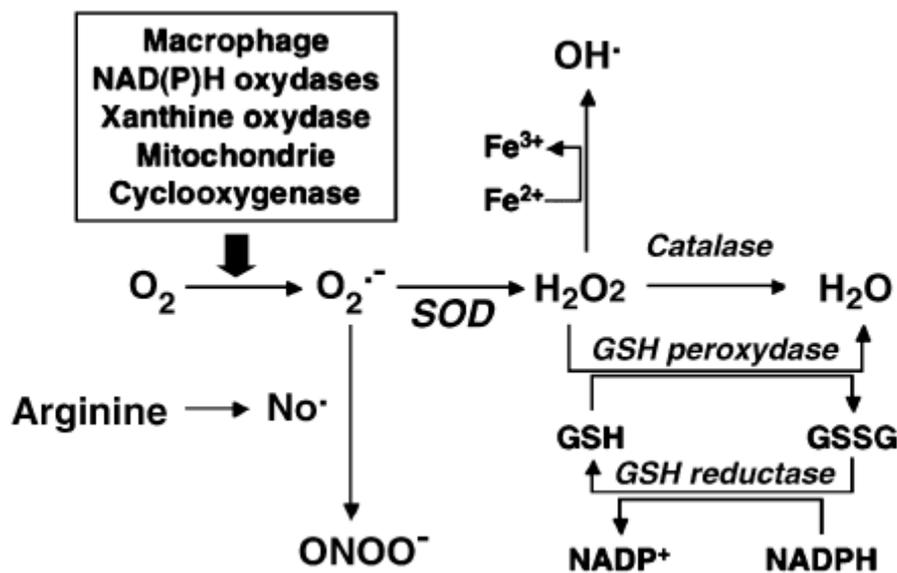


Figure 9 Schéma de formation et de régulation des espèces radicalaires.

(SORESCU *et al.*, 2000)

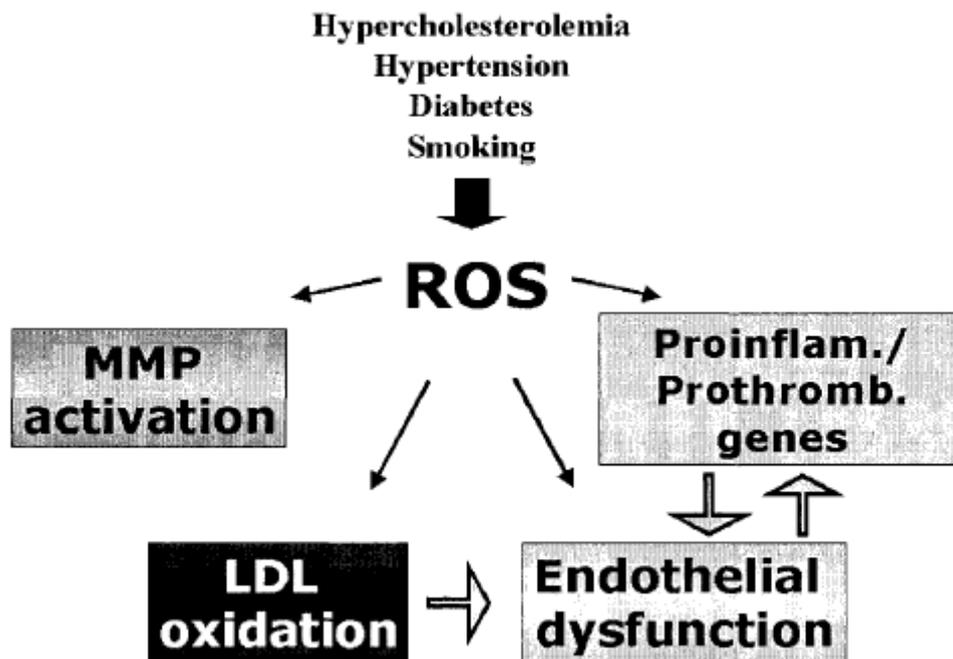


Figure 10 Mécanisme d'augmentation de la production des ROS par les facteurs cardiovasculaires.(SORESCU et *al.*,2000)

2_4 SOURCES DES ROS DANS LES MALADIES

CARDIOVASCULAIRES

Il existe de nombreuses sources potentielles de ROS qui ont été étudiés intensément au cours des dernières années (et peut jouer un rôle différent pour plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. En ce qui concerne l'oxydation des lipides, il n'est pas encore connu quels sont les mécanismes exacts conduisant à LDL oxydée in vivo. Il est, cependant, des preuves pour suggérer que 12/15- lipoxygénase peut engager des lipides peroxydation les ROS induite par une insuffisance de la fonction endothéliale, qui peut avoir d'importantes implications.

Pronostiques, sont les trois enzymes suivants NADPH oxydase, la xanthine oxydase et oxyde nitrique synthase. L'augmentation de l'activité vasculaire de la NADPH oxydase et la xanthine oxydase ont été démontrées dans l'athérosclérose expérimentale et clinique. Des études plus récentes suggèrent que la production de ROS intracellulaire peut également être dérivée de la mitochondrie. La production des radicaux superoxydes mitochondrial se fait principalement en deux points distincts de la chaîne de transport, des électrons notamment au

complexe I (NADH déshydrogénase) et au complexe III (ubiquinone cytochrome c réductase)
Cela pourrait jouer un rôle dans l'athérosclérose et l'hyperglycémie

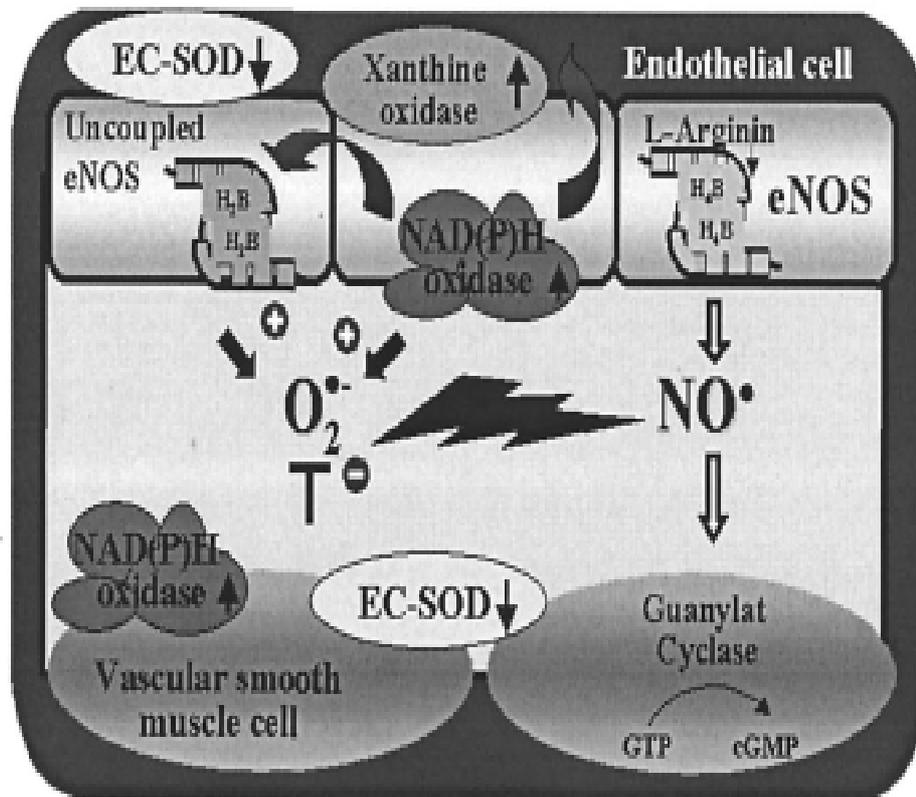


Figure 11 Sources des ROS dans les maladies cardiovasculaires. (SORESCU et al., 2000)

CHAPITRE 03

THE VERT

1 - LES PLANTES MEDICINALES

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes des maladies humines parce qu'elles contiennent des composants de valeurs thérapeutiques

Toutefois malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de temps en temps à l'exception de ces cents dernières années les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner qu'il s'agisse des maladies rhume, toux ou plus sérieuses tel que la tuberculose et la malaria. (EDDOUKS, 2007)

Le Thé, boisson la plus populaire au monde, est consommé sous trois formes de base; thé vert, thé noir et thé Oolong. Le thé contient plus de 4.000 produits chimiques dont certains sont bioactifs. Ces dernières années il ya eu un intérêt croissant dans la compréhension des avantages cardiovasculaires et métaboliques de flavonoïdes poly phénoliques dans le thé, qui peut être utilisé comme un supplément chez les patients. Divers effets cardioprotecteurs de thé ou des polyphénols de thé ont été décrits sur les conditions pathologiques, e. g. l'hypertension, l'athérosclérose, diabète, hypercholestérolémie, l'obésité, et sont attribués à antioxydants, anti-thrombogène, anti-inflammatoires, hypotension et les propriétés des polyphénols du thé hypocholestérolémiant.

2 - Thé vert

Les historiens pensent que la culture du thé a débuté dans les régions du Sichuan et du Yunn Lors de la fabrication, nommément thé vert non fermenté, totalement fermentée thé noir, et partiellement fermentés thé Oolong (WACHIRA et *al.*, 2001).

Le théier est un arbre à feuilles persistantes, pouvant atteindre de 10 m à 15 m, jusqu'à 20 m pour certaines variétés. Sa hauteur est limitée par la taille en culture. Il existe des théiers sauvages plusieurs fois centenaires faisant plus de 30 m. Le théier le plus vieux du monde (1800 ans) se situe à Pu'er dans la province du Yunnan en Chine.

Les feuilles alternes, persistantes, ont une forme allongée, elliptiques longues de 4 à 15 cm, sur 2 à 7 cm de large. Elles sont brillantes, vert foncé, relativement coriacés, avec une texture assez épaisse. Le pétiole est court, de 4 à 10 mm. La base est canée, l'apex est aigu à acuminé et les marges sont sciées. Les fleurs du théier sont blanches à jaune clair, et mesurent entre 2,5 et 4 cm de diamètre. Solitaires ou en petits groupes de 3 à 4, elles comptent cinq sépales persistants, cinq pétales, parfois plus jusqu'à 7 ou 8, de couleur jaune clair ou blanc crème, et de très nombreuses étamines jaunes souvent soudées entre elles. L'ovaire est triloculaire.

Les fruits sont des capsules à déhiscence de 1,5 - 3 cm de diamètre environ. Les graines peuvent être pressées pour donner une huile. Les différentes sortes de thé sont obtenues à partir de cette seule espèce. En traitant différemment les feuilles de thé, on obtient du thé vert, blanc, noir etc. (WACHIRA *et al.*, 2001).

On distingue plusieurs formes de cette espèce :

3- CAMELLIA SINENSIS

3-1 NOMENCLATURE ET TAXONOMIE

Le nom signifie *sinensis chinois* en Amérique. *Camellia* est tiré du nom latin de Re Georg Kamel, SJ (1661-1706), un d'origine tchèque prêtre qui devient à la fois un botaniste éminent et un missionnaire à l' Philippines. Bien que Kamel n'ait pas découvert ou nommé l'usine, CARL VON LINNE a choisi son nom pour le genre d'honorer les contributions de Kamel à la science. Les noms de l'usine de thé comprennent *BOHEA Thea*, *Thea sinensis* et *Thea viridis*. (WACHIRA *et al.*, 2001)

3-2 CLASSIFICATION

Règne	plantae
Division	magnoliophyta
Classe	magnoliopsida
Ordre	theales
Famille	Theaceae
Genre	camellia
Espèce	sinensis

Otto Ernst Carl Kuntze 1843 – 1907





Figure12 Camellia sinensis

3-3 DESCRIPTION BOTANIQUE

Camellia sinensis est une plante ligneuse à feuillage persistant, originaire du sud de la Chine. Il possède un génome de 4000 Mo (TANAKA et *al.*, 2004) avec un nombre de base de $n = 15$. Variétés connues sont *sinensis* et *assamica*. L'ex-pousse dans le sauvage, principalement dans le sud de la Chine, et celle-ci est trouvée sur une large zone du sud-est d'Asie, de sud de la Chine à l'Inde.

La Variété *sinensis* est un arbuste à faible caractérisé par de petites feuilles arrondies et la résistance au froid. Inversement, *assamica* variété est une arboré plante caractérisée par de grandes feuilles pointues plus dentelé que ceux des *sinensis* et une faible tolérance au froid. Il existe dans le sud de la Chine, sans doute résultant de croisement des deux variétés, une comparaison des *sinensis* et *assamica* ont ne constate d'importantes différences morphologiques, comme si les deux variétés ne sont pas liées. Les feuilles de la variété *sinensis* à petites feuilles et les *assamica* variété à grandes feuilles. Bien que les différences de leurs caractères morphologiques sont remarquables, L'isolement peut être trouvée entre les deux variétés, ils peuvent librement se croiser, et de leur progéniture sont tout aussi fertiles. Le taïwanais mountain type théier originaire de régions montagneuses de Taiwan a également de grandes feuilles bien dentelées.

Bien que ce soit classé comme *assamica* variété, il est beaucoup plus tolérant au froid qu'*assamica* variété. Il est également connu pour trichomes absence et ont une odeur caractéristique la plante elle-même. Les résultats des analyses d'ADN en utilisant de façon aléatoire ADN polymorphe amplifié. (RAPD) et amplifié polymorphisme de longueur de fragment (AFLP) point d'une affinité significativement moins avec *sinensis* variété ou *assamica* variété typique (WACHIRA et *al.*, 2001). Bien que *sinensis* montre une remarquable large

variation morphologiques ; il n'est pas évident d'isolement reproductif entre la variété *sinensis* et la variété *assamica*, ou entre le thé de montagne de type taïwanais .

3-4 LA RECOLTE DE CAMELLIA SINENSIS

Dans XVI^e siècle, les colons britanniques ont commencé à cultiver le thé en Inde avec des graines (variété *sinensis*) a en provenance de Chine. La découverte en 1823 d'un thé de haut arbre (variété *assamica*) de plus en plus à l'état sauvage dans l'Assam province a été suivie par bien d'autres découvertes de théiers sauvages qui poussent dans la région.

En outre, comme le thé noir, qui a été fermenté plus longue que la Chinese style thé vert, est devenu populaire en Europe. La production du thé en Inde est progressivement convertie à thé noir. Aujourd'hui, le thé est largement cultivé et consommée en thé vert ou noir et non seulement en chine mais à travers le monde. La superficieensemencée totalise environ 2,3 millions d'hectares 75% de la superficie totale plantée. Le thé est un produit d'exportation majeur pour les producteurs à l'exception de la Chine, et une culture importante entant que source de devise.

Les principaux importateurs sont le Royaume-Uni, la Russie le Pakistan, les Etats-Unis, l'Egypte, et le Japon. Le thé noir représente environ 70% de la production mondiale, et le thé vert pour la plupart du reste. (TANAKA et *al.*, 2004)

3-5 LA CUEILLETTE

S'effectue encore à la main, le plus souvent par des femmes, sauf au Japon et en Géorgie où elle est mécanisée. Elle se pratique plusieurs fois par an, jusqu'à quatre fois ou plus suivant les régions. Les cueillettes se font par round de 4 à 14 jours, le temps que le théier se renouvelle..

Les feuilles les plus jeunes sont vert clair. Ce sont les plus riches en substance (caféine, tanin, etc.) et celles qui fournissent la boisson la plus goûteuse et la plus raffinée. À l'extrémité des branches se trouve un bourgeon recouvert d'un duvet blanchâtre, le pekoe, qui signifie en chinois duvet blanc et qui n'est autre que la jeune pousse enroulée sur elle-même.

Ce bourgeon est particulièrement recherché. Plus on redescend sur la branche, plus les feuilles sont larges et moins la boisson sera savoureuse.

On effectue donc plusieurs sortes de cueillette suivant la qualité recherchée de la boisson. Dans la cueillette dite « impériale », on cueille uniquement le pekoe plus une feuille, dans la cueillette « fine », le pekoe plus deux feuilles et dans la cueillette normale, le pekoe et trois feuilles ou plus..

Le thé vert est un thé dont les feuilles, après la cueillette, seront le plus souvent flétries et chauffées à haute température, afin de neutraliser les enzymes responsables de l'oxydation. Elles seront ensuite roulées et séchées plusieurs fois afin d'obtenir une forme particulière.

On peut distinguer deux méthodes principales pour obtenir du thé vert. La méthode chinoise, d'une part, par laquelle les feuilles sont chauffées dans de grandes bassines de cuivre placées sur le feu, la méthode japonaise, d'autre part, par laquelle les feuilles seront chauffées à la vapeur, très brièvement, en moins d'une minute, avant d'être roulées et séchées (FUJIHARA *et al.*, 2007)



Figure13 La cueillette de *camellia sinensis*

4-préparation du Thé

La préparation du thé est l'art de respecter la propriété du thé que l'on souhaite déguster, afin de ne pas en gâcher la saveur. (MATSUMATO, 1994).

La réussite d'une bonne préparation tient majoritairement au choix de la méthode, de l'eau et de sa température, ainsi que du temps d'infusion. Cela demande une certaine connaissance, sous risque de rater l'infusion.

4_1 CONDITIONNEMENT

Le type de conditionnement a une importance déterminante sur la qualité du thé. Les thés en sachets et en poudre seraient synonymes de thés industriels, de basse qualité; le thé en vrac serait signe de qualité. Ce dernier a des feuilles ou bourgeons contenus dans une boîte. Il faut disposer d'une part d'une théière et d'autre part d'un filtre. Ce filtre peut faire partie de la théière, ou être jetable, en papier, ou réutilisable, en coton.

Le dosage est associé à la formule traditionnelle : une cuillère de thé par personne plus une pour la théière. La formule ne s'applique pourtant pas à toutes les catégories de thé et parfois il vaut mieux calculer la quantité selon le nombre de grammes par tasse. . (MATSUMATO, 1994)

5- RICHESSE DU THE VERT ET COMPOSANT

Depuis plus de 3.000 ans les feuilles de thé sont couramment employées par la phytothérapie chinoise pour leurs propriétés. Aujourd'hui, de nombreuses recherches montrent que le thé est une source d'antioxydants qui renforcent les défenses naturelles et ralentissent le vieillissement en protégeant l'organisme des effets nocifs des radicaux libres.

La feuille de thé ne contient pas moins de 350 constituants. A l'état frais, le thé renferme 27 % de matières sèches dont, en moyenne :

- 40 % de glucides, 15 à 23 % de protides et 2 à 3 % de lipides. Ces substances, peu solubles, sont faiblement extraites lors de l'infusion.
- 9 % de matières minérales. 45 % pour le manganèse, 10 % pour le potassium et 5 % pour le magnésium. (NOOKABKAEW et *al.*, 2006). Par ailleurs, le thé est une boisson riche en fluor qui favorise la prévention des caries.

SOURCE DE VITAMINES

Le thé est riche en vitamines du groupe B telles que thiamine (B1), riboflavine (B2), niacine (B3). La vitamine C se trouve aussi en quantité significative dans le thé vert. Enfin l'infusion de thé contient la vitamine P qui favorise la perméabilité capillaire et l'élasticité de la paroi des vaisseaux sanguins. (NOOKABKAEW et *al.*, 2006).

1 à 5 % de théine. La théine et la caféine sont une seule et même substance appelée triméthylxanthine. Dans le thé, l'action stimulante de la théine est significativement modifiée par la présence des polyphénols qui génèrent un effet prolongé et modéré.

L'analyse pharmaceutique met en évidence le phénomène d'effet retard et confirme la tradition populaire qui rapporte que le thé est moins excitant que le café. (AHMAD et *al.*, 1999)

15 à 30 % de polyphénols

Près des trois-quarts des polyphénols appartiennent au groupe des flavanols, Les flavan-3-ols ou flavanols ou catéchines (ALSCHULER et *al.*, 1998) sont une sous-famille de flavonoïdes dont la structure est basée sur la 2-phényl-3-chromanol. Les flavanols ne doivent pas être confondus avec les flavonols qui comportent en outre en position 4 une fonction carbonyle C=O. Les structures oligomères et polymères des flavanols constituent la classe des proanthocyanidols ou tanins condensés.

Les flavanols sont caractérisés dans la classe des flavonoïdes par leur hétérocycle central C ne comportant qu'une seule substitution en 3 par un hydroxyle OH. Ils se déclinent en une série de composés suivant les substitutions par des hydroxyles phénoliques sur les cycles A et B. Ces hydroxyles peuvent être libres ou étherifiés ou être engagés dans des liaisons hétérosides. Tous les composés possèdent 4 stéréomères en raisons de la présence des carbones 2 et 3 asymétriques avec 4 substituant différent. (GRAHAM et *al.*, 1992)

La classe la plus abondante dans la nature est constituée par la catéchine ou catéchol et ses dérivés qui comportent des hydroxyles OH en 5 et 7 sur le cycle A et en 4' et 5' sur le cycle B. La catéchine existe sous 4 formes stéréoisomériques en raison de la présence des carbones 2 et 3 asymétriques



Figure 14 Les flavanols (SCALBERT, et WILLIAMSON, 2000)

Le thé vert contient des flavonoïdes dont 70 % sont des catéchines: en moyennes, 200 ml de thé Vert contiennent de 90 à 110 mg de catéchines. 20% flavonoïdes polymériques, 10% flavonols. Au cours de la fermentation, les catéchines sont oxydées, aboutissant au thé noir.

Ce dernier contient des catéchines oxydées, cependant il reste des catéchines résiduel.

La structure chimique des catéchines est à l'origine de leurs propriétés physicochimiques. Certaines de ces propriétés sont étroitement liées à des aspects technologiques de L'alimentation. Par exemple, le brunissement d'une pomme coupée est lié à l'oxydation des catéchines. Or, il est important de contrôler ces dis colorations dans l'industrie.

Les propriétés physicochimiques déterminent à leur tout tour les propriétés biologiques de ces composés. Les catéchines sont des polyphénols, Caractérisés par la présence dans leur structure de noyaux phénoliques. Elles appartiennent au groupe des flavonoïdes et au sous-groupe des flavanols, qui peuvent être à leur tour des monomères ou de polymères (on les appelle alors des pro anthocyanidines) (ASTILL et al., 2001)

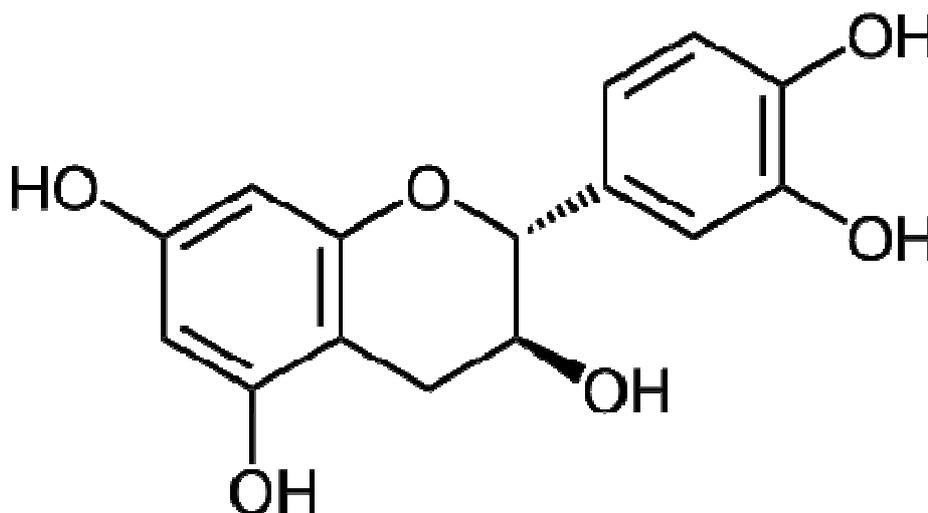


Figure 15 Catéchines (SCALBERT, et WILLIAMSON, 2000)

5-1 LES DIFFERENTS TYPES DE CATECHINES

Les catéchines diffèrent par le de degré d'hydroxylation des noyaux phénoliques, l'existence d'acide gallique lié par une liaison ester et leur stéréochimie. Les principales catéchines présentes dans l'alimentation sont la catéchine elle-même, l'épicatéchine, la gallocatéchines et les même catéchines galloylées (par exemple l'épigallocatéchine gallate, ou EGCG, principale catéchines du thé vert (SCALBERT et WILLIAMSON, 2000).

Les catéchines sont particulièrement abondantes dans les feuilles de thé, dans des fruits comme le raisin et la pomme, dans le cacao et dans les produits transformés tels que le vin et le chocolat. La quantité de catéchines est influencée par différents facteurs. Elle diffère pour une espèce végétale donnée en fonction de la variété cultivée mais également selon les conditions de culture, le degré de maturité à la récolte. Les conditions de stockage et les méthodes de transformation des aliments. Compte - tenu de cette variabilité, il est difficile de définir des teneurs représentatives pour les différents aliments. Pour résoudre ce problème, une table de composition alimentaire pour les polyphénols, appelée Phénol-Explorer, a été construite à partir des données de la littérature scientifique pour les 500 polyphénols présents dans les aliments Plus de 40 000 valeurs de teneur en polyphénols ont été recueillies et agrégées pour produire cette table (MENNEN et SCALBERT, 2007).

5-2 PROPRIETES CHIMIQUES DES CATECHINE

➤ Propriétés réductrices

Des milliers d'articles ont été publiés concernant les propriétés antioxydants des polyphénols. Les catéchines sont des réducteurs chimiques et donc oxydables. Cela est directement apparent lors de la transformation des feuilles de thé (vertes) en thé noir. Au cours de l'opération de << fermentation >> (qui n'est pas une fermentation au sens microbiologique), l'EGCG est oxydée en présence d'oxygène par la polyphénol oxydase. Des molécules complexes telles que les théaflavines et les théarubigines sont formées. Elles confèrent sa couleur au thé noir. Les propriétés réductrices et la capacité à piéger les radicaux libres des polyphénols sont à l'origine de l'utilisation de certains d'entre eux comme antioxydants alimentaires pour prévenir en particulier l'oxydation de matières grasses.

(MANACH, et *al.*, 2005).

En biologies, les réactions d'oxydation peuvent aussi endommager divers composants des cellules. Dommages oxydatifs sont associés au vieillissement et à certaines maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires ou les cancers. Différentes études ont montré que la présence d'antioxydants comme les catéchines peut limiter certains de ces dommages et retarder

l'apparition de certaines de ces maladies. On pensait que les mécanismes antioxydants responsables de la protection des matières grasses par les polyphénols pouvaient aussi jouer un rôle dans la protection des vaisseaux sanguins, et retarder ainsi le développement de l'athérosclérose. Il semble en fait que des phénomènes plus complexes interviennent. Les catéchines comme d'autres polyphénols agiraient plutôt par une modulation des voies de signalisation cellulaires, entraînant ainsi des changements dans l'expression des gènes au niveau cellulaire. Les modifications dans l'expression des gènes induisent à leurs certaines modifications métaboliques à l'intérieur de la cellule, avec de possibles conséquences sur la santé (SCALBERT *et al.*, 2005).

➤ **Polyphénols et modulation de l'expression des gènes dans la cellule**

La nature des récepteurs ou enzymes interagissant avec les catéchines est largement inconnue. Ces voies métaboliques activées ou inhibées par les catéchines pourraient aussi jouer un rôle indirect dans le contrôle du statut redox de la cellule. Par exemple, l'expression du gène codant la γ -glutamyl cystéine synthase, enzyme clé de la synthèse du glutathion, principal antioxydant endogène dans la cellule, peut être induite par des flavonoïdes, avec augmentation de la concentration de cet antioxydant à l'intérieur de la cellule. Les effets des catéchines *in vivo* ont également été étudiés. Différents auteurs ont montré sur des modèles de rongeurs développant spontanément des maladies cardiovasculaires des effets protecteurs de l'ajout de thé ou de catéchine dans le régime. L'épicatéchine ou l'EGCG administrés à des volontaires sains permet aussi d'améliorer la fonction endothéliale et le fonctionnement des artères, limitant ainsi le risque d'athérosclérose.

(WIDLANSKY *et al.*, 2007)

5-3 METABOLISME DES CATECHINES

Il est également très complexe. L'EGCG peut être métabolisée en divers sites de notre organisme, muqueuse intestinale et foie. On ne sait pas, parmi les divers métabolites formés, quels sont ceux responsables des activités observées. (LAMBERT *et al.*, 2007).

6- LA CONSOMMATION DU THE DANS LE MONDE

Dans le monde, sur une consommation de plus de 9 milliards de litres de boissons non alcoolisées par an, 36 % sont base de thé (LAKENBRINK *et al.*, 2000). La consommation de thé en feuilles (vert ou noir) a une répartition géographique variable:

En Asie du Nord-Est et du Sud-est, elle porte surtout sur le thé vert, avec un peu de thé noir

En Asie du centre, en Europe et sur le continent américain, il s'agit surtout de thé noir.

(EUROMONITOR , 2006)

Les données montrent que la consommation du thé vert est en augmentation en Amérique latine et en Est d'Europe. Au sein de chacun de ces régions, il peut y avoir des variations significatives de la consommation de feuille de thé vert selon les pays (EUROMONITOR , 2006). La consommation est généralement faible en Amérique du Nord, mais importante dans les pays comme la Chine, le Japon, la Russie et le Maroc (EUROMONITOR , 2006). Pour les sodas, 30 % des sodas consommés au Japon contiennent du thé vert, contre 4 % dans le reste du monde. Beaucoup de personnes consomment de grandes quantités de thé vert, plus d'un litre par jour, en Chine. La consommation du thé est importante en Chine, au Japon, en Asie et dans les régions Pacifiques, mais le thé vert reste le plus consommé. D'un autre côté, les thés noirs sont les plus fréquemment consommés en Europe et aux Amériques. Dans les régions où la consommation de thé vert est forte, certains sujets peuvent consommer plus d'un gramme de catéchines par jour. On peut noter que dans les pays où la consommation de thé est faible, il existe toutefois des poches de consommation importante (HOLMAN, et *al.*, 2001)

7- THE VERT ET SANTE

De nombreux bénéfices du thé vert ont été constatés sur la santé de l'organisme notamment sur la santé de la peau, du cœur, la purification et le contrôle du poids. D'autres bénéfices du thé vert sont en train d'émerger à travers des recherches scientifiques et retiennent l'attention des médias, comme dans le domaine du cancer ou des maladies cardiovasculaire. Ces bénéfices du thé vert, qu'ils soient récemment déterminés ou connus de longue date, reposent sur des fondements plus ou moins solides, ils ne sont pas encore formellement établis mais l'attention est portée sur les associations positives sur la santé retrouvées chez les consommateurs de thé vert.

Le bénéfice le plus exploité est le comportement du thé vert comme antioxydant *in vitro*. De nombreux nouveaux produits font référence au potentiel antioxydant du thé vert. On trouve ici moins de produits se référant aux catéchines du thé vert, à l'exception de quelques-uns, nouveaux, dérivés du thé (thé à la citronnelle, thé qui est bon pour votre santé, etc.), où leur présence est mentionnée. La présence de catéchines est également mentionnée dans certains cosmétiques, comme les masques du visage et les hydratants. Au Japon, il existe même un produit contenant des catéchines. (.CHERUBINI, et *al.*, 1999)

(.LOTITO et *al.*, 2006)

SYNTHESE

Le thé, qu'il soit vert ou noir, contient des flavonoïdes. Les principaux types retrouvés dans le thé vert sont les catéchines. Celle-ci est consommée sur toute la planète, avec une prédominance en Asie, notamment en Chine. Les propriétés antioxydantes sont celles qui font le plus l'objet de campagnes médiatiques, mais on fait également référence, dans les nouveaux produits, à leurs bénéfices émergents.

CHAPITRE 04

**MATERIEL
ET
METHODES**

1-MATHERIEL VEGETALE CMELLIA SINENSIS

1-1 PREPARATION DE L'INFUSION

Camellia sinensis a été achetée dans un supermarché qui vend des plantes médicinales importées de la Chine en deux formes des petits sachets de 2.5g et de thé à l'état naturel.

L'extrait aqueux du thé vert ont été préparé comme ce ci :

- A) Commencer avec de l'eau distillée.
 - B) Chauffer une théière par la remplissant de l'eau chaude. A une température de 70a 80 degré.
 - C) vider la théière et y mettre les feuilles de thé.
 - D) Emporter la théière à l'eau et y mettre assez de l'eau.
 - E) Faire infusé le thé pour 5 minutes. Couler le thé aux tasses.
- A) une concentration de 2,5 a 3 gramme par tasse (250ml).(WARICHA et al .,2001)

2-MATERIEL HUMAINS

2.1. NATURE ET PERIODE D'ETUDE

La présente étude documentaire a analysé de manière rétrospective les dossiers médicaux des patients admis de façon consécutive entre le 03 janvier 2009 et le 29 juin 2010

2.2. CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans le centre hospitalo-universitaire BENBADIS Constantine, dans le service de cardiologie géré par le DR BOUCHAIR dans le cabinet médical de cardiologie de PR MEDDOUR E SALIH

3- PATIENTS

➤ Sensibilisation de la population d'étude

Après échantillonnage réalisé au début janvier 2009, la sensibilisation de la population figurant parmi les étapes les plus importantes de l'investigation, a consisté à préparer et vulgariser le bien fondé de la présente enquête. Le succès de cette dernière a nécessité la collaboration des agents sélectionnés. La démarche a consisté à lancer les invitations aux intéressés et à les approcher, tout en leur expliquant l'objet de l'étude et à demander leur consentement oral.

➤ **Organisation des patients**

Les patients sont organisés sous 4 groupes, chaque groupe contient 25 patients en fonction de l'âge sous la manière suivante :

- ✓ G1 [20 à 32 ans]
- ✓ G2 [32 à 44 ans]
- ✓ G3 [44 à 56 ans]
- ✓ G4 [56 à 68 ans]

➤ **Régime alimentaire :**

- Huile d'olive (mais pas l'olive).
- Yaourt.
- Blanc d'œuf.
- Les poissons (2 à 3 fois par semaine).
- Les viandes blanches, en privilégiant les morceaux maigres (filet), et sans la peau pour les volailles : veau, lapin, dinde, pintade, poulet, pigeon, canard.
- Les légumes et les fruits.

➤ **Patients témoins**

Dans chaque groupe on a considéré l'état initial des bilans lipidiques de chaque patient comme des bilans témoins.

■ **Bilans lipidiques équilibrée :**

- ✓ CHOLESTEROL : 1.50-2.10g/L
- ✓ LDL : <1,30 g/L
- ✓ HDL : >0,38 g/L
- ✓ TG : 0,70-1,50 g/L

(OMS,2010)

3-1 CRITERES D'INCLUSION

Les patients inclus dans la présente étude sont les patients qui répondant aux caractéristiques suivantes :

- ✓ disponibilité des dossiers médicaux contenant les paramètres d'intérêt.
- ✓ souffrir d'une maladie coronarienne.
- ✓ Bilan lipidique déséquilibrée.
- ✓ Facilité de contact.
- ✓ Réside à l'est algérien.
- ✓ Médicament prescrit les : statins (TAHOR) 10mg /g .

3-2 CRITERE D'EXCLUSION

- ✓ Les patients âgés de moins de 20 ans étaient exclus de la présente étude.
- ✓ Les diabétiques.
- ✓ Insuffisance rénale.
- ✓ Les fumeurs.
- ✓ Les alcooliques.

4- . APPROCHE METHODOLOGIQUE

4-1. CHOIX ET COLLECTE DES PARAMETRES D'INTERET

Les paramètres d'intérêt suivants ont été colligés à partir de chaque dossier médical retenu :

- ✓ Variables sociodémographiques et quantitatives.
- ✓ L'âge avancé a été défini par un âge ≥ 70 ans.
- ✓ Les données sociodémographiques, définissant avec le risque de décès le profil épidémiologique, comprenaient le sexe, l'âge, l'état civil, la profession, sous forme d'un questionnaire.

4-2 METHODOLOGIE DU TRAVAIL

Le travail est réalisé en trois périodes chaque période est de deux mois.

- Après avoir fait une lecture bien détaillée sur les bilans lipidiques de chaque patient et les enregistrer et les comparer avec les patients témoins.
- Mesure du poids : Les participants déchaussés et en vêtements légers ont été pesés sur une balance de type pèse-personne.. Le poids était exprimé en kilogramme kg.
- Faire un prélèvement sanguin pour faire un bilan lipidique de chaque patient hospitalisée ou visiteur de la clinique.

- Donner le thé vert 3 tasses par jour avec une concentration de 2.5g par tasse pendant deux mois après un apport psychologique.
- Faire prélèvement sanguin de chaque patient après 2 mois et l'enregistrer comme un état final.
- Faire une comparaison des deux bilans lipidiques de l'état initiale et final.

5- COMPARAISON.

La comparaison se fait sous la manière suivante en quatre comparaisons :

- ✓ Comparaisons entre les deux bilans lipidiques de l'état initial et final de chaque patient sous statins
- ✓ Comparaisons entre les deux bilans de l'état initial et final de chaque patient sous statins + thé vert.
- ✓ Comparaisons entre les deux bilans de l'état initial et final de chaque patient sous thé vert uniquement.
- ✓ Comparaisons entre les deux bilans de l'état initial et final de chaque patient sous thé vert + régime.

6_ ANALYSE STATISTIQUES :

Les données ont été saisies et analysées sur ordinateur en utilisant les logiciels world et Excel

Version 2007 et SPSS 2010 versions 12.

Les données qualitatives ont été représentées sous forme de proportion (%) et les données continues (quantitatives) sous forme de moyennes écart-type. Le test t- de Student et l'analyse de variance (ANOVA) ont servi à comparer entre les groupes les moyennes de variables continues normalement et pour les coefficients de corrélations au seuil ($\alpha=5\%$).

CHAPITRE 05
RESULTATS
et
discussion

Résultat relatif aux paramètres sociodémographiques

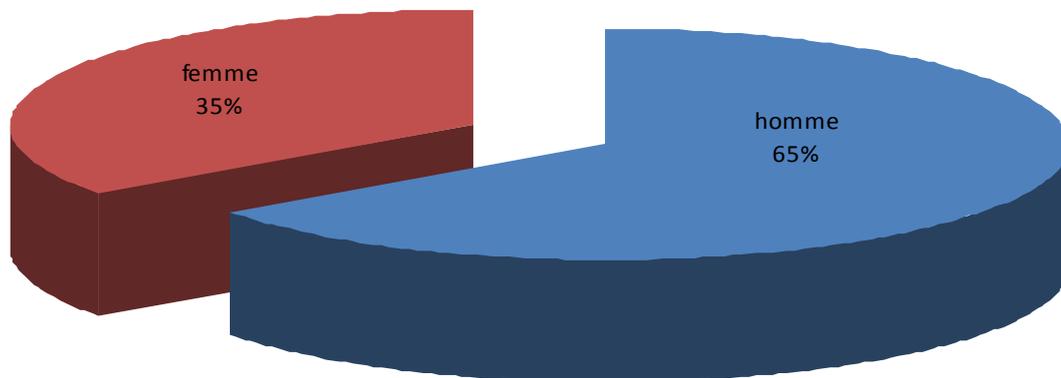


Figure 16 Représentation des patients par rapport au sexe

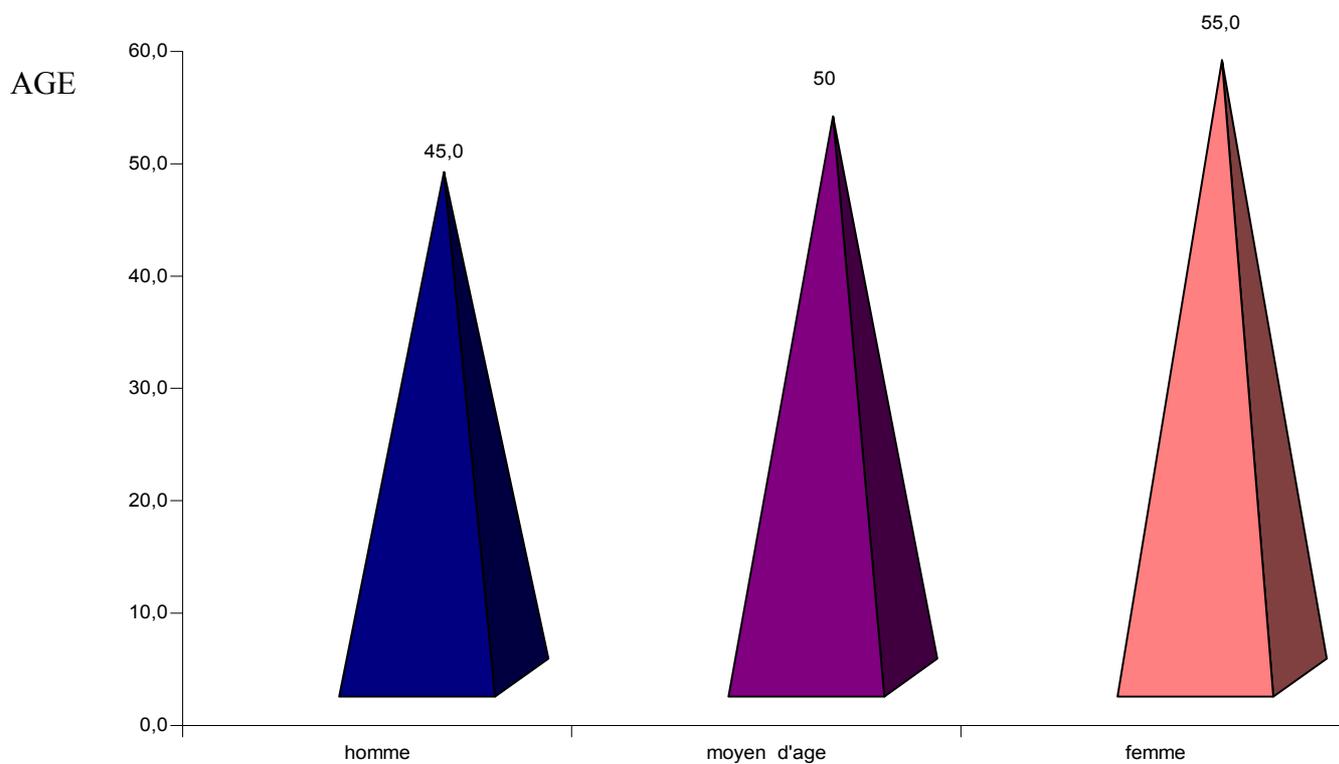


Figure 17 Représentation de la moyenne d'âge des patients atteints de l'athérosclérose

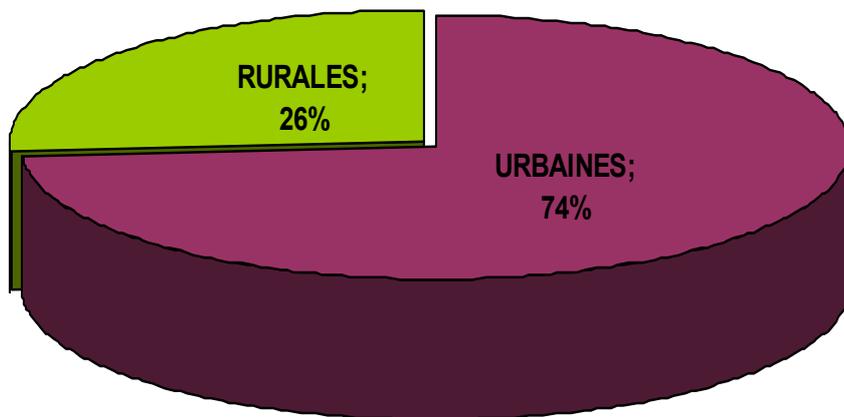


Figure 18 Représentations des patients par rapport a la résidence

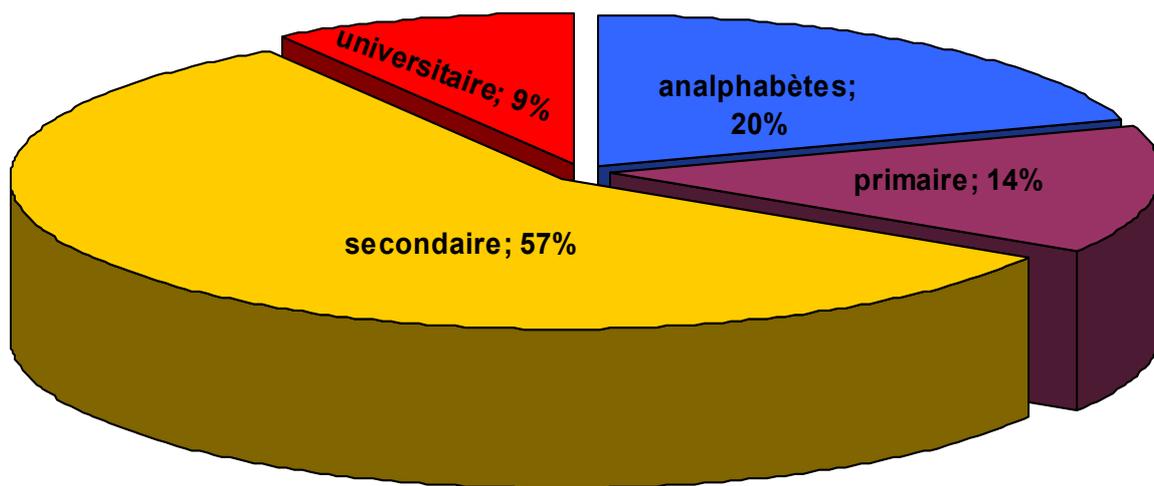


Figure 19 Représentations des patients par rapport aux niveaux culturels

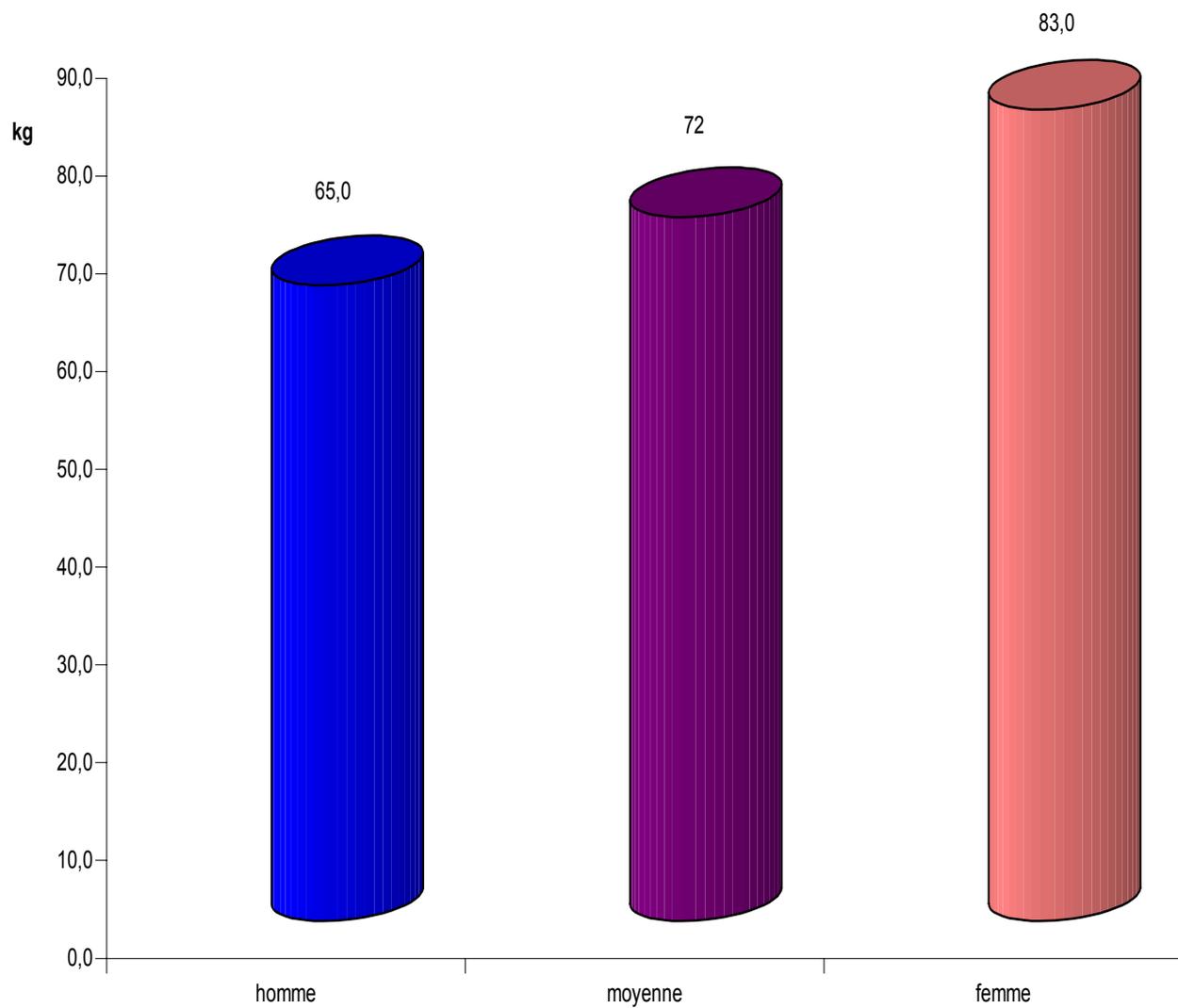


Figure 20 Représentations des patients par rapport aux poids corporels

I - Aspects sociodémographiques

Les résultats d'un échantillon représentatif et aléatoire de 100 patients analysés sont :

I -1- Sexe et âge.

Il existe une surreprésentation des hommes au nombre de 65 % contre 35% des femmes pour un sexe ratio de 1.8 hommes pour 1 femme (figure.16). Les hommes atteints de l'athérosclérose a l'âge de 42 ans et les femmes à l'âge de 46 ans avec une moyenne d'âge de 43 ans (fig.17).

I - 2 - Résidence

Selon la commune de résidence habituelle, les patients proviennent de cités urbaines (74%) et de cités urbano-rurales ou semi urbaines (26 %)(fig.18).

I - 3 - Niveau d'étude

Selon Niveau d'étude, Sur les 100 effectifs : (20%) analphabètes (14%) de niveau primaire (57%) de niveau secondaire et (9%) de niveau universitaire (fig.19).

I -4-poids corporel

Les résultats illustré dans la (fig.20), montrent qu'il y a une différence du poids corporelle selon le sexe : les hommes 65kg et les femmes 83kg avec une moyenne de 72kg.

II - Influence de l'administration du *camellia sinensis*.

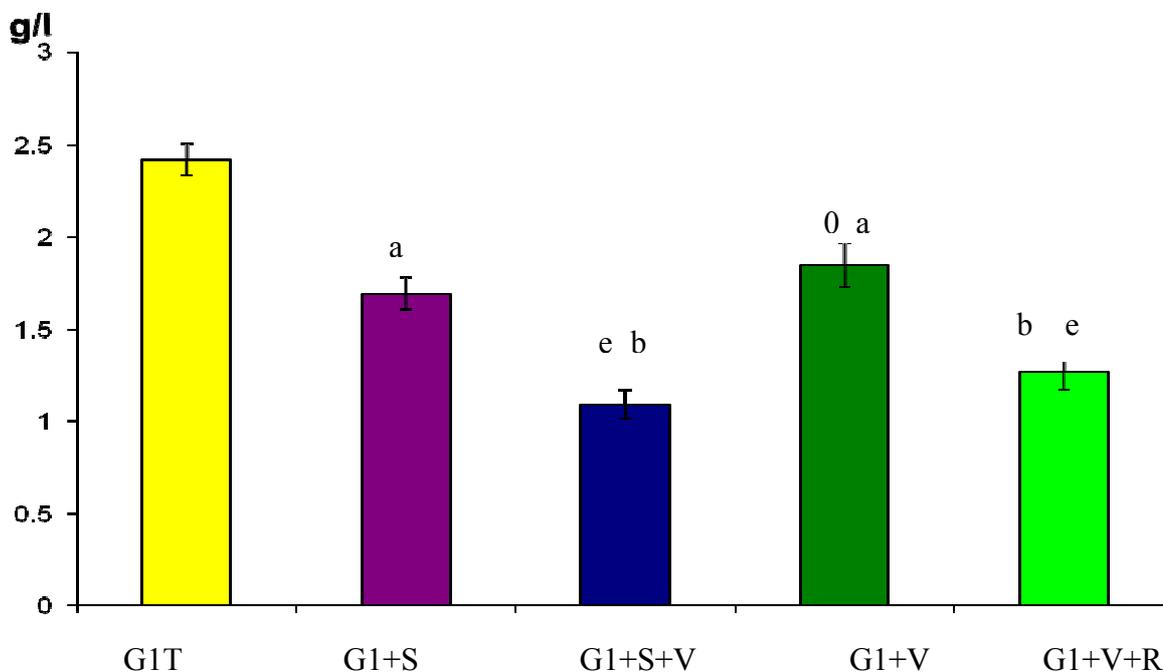


figure 21 Taux des LDL (low Density Lipoprotein) chez le groupe 1

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

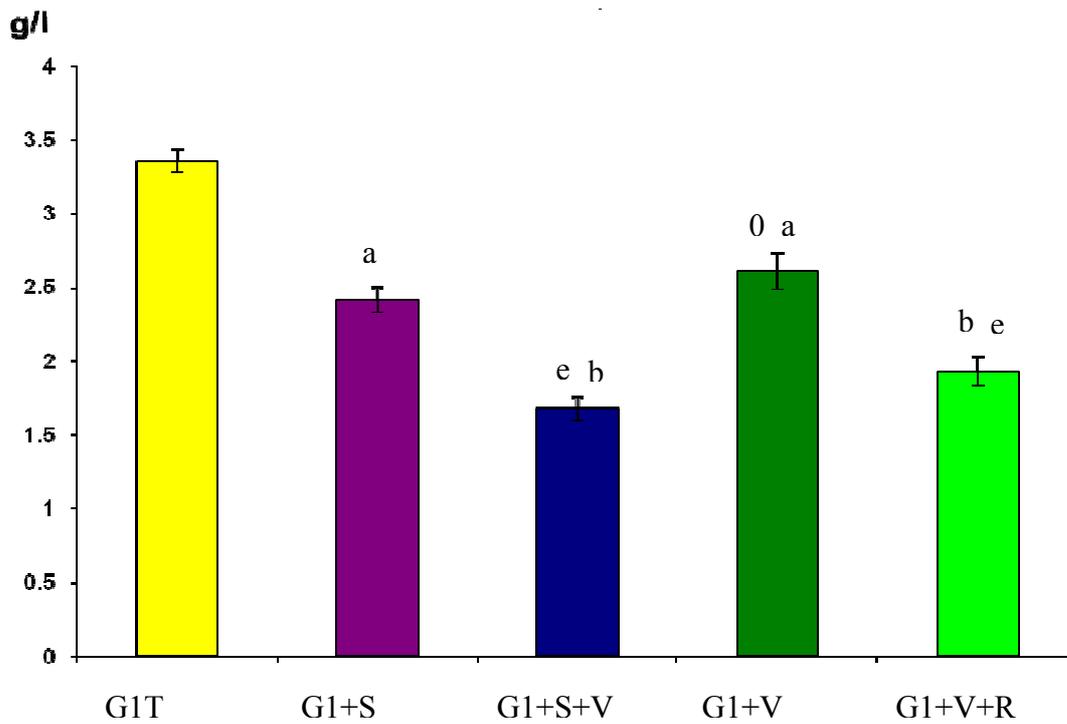


Figure 22 Taux du CHOLESTEROL chez le groupe I

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

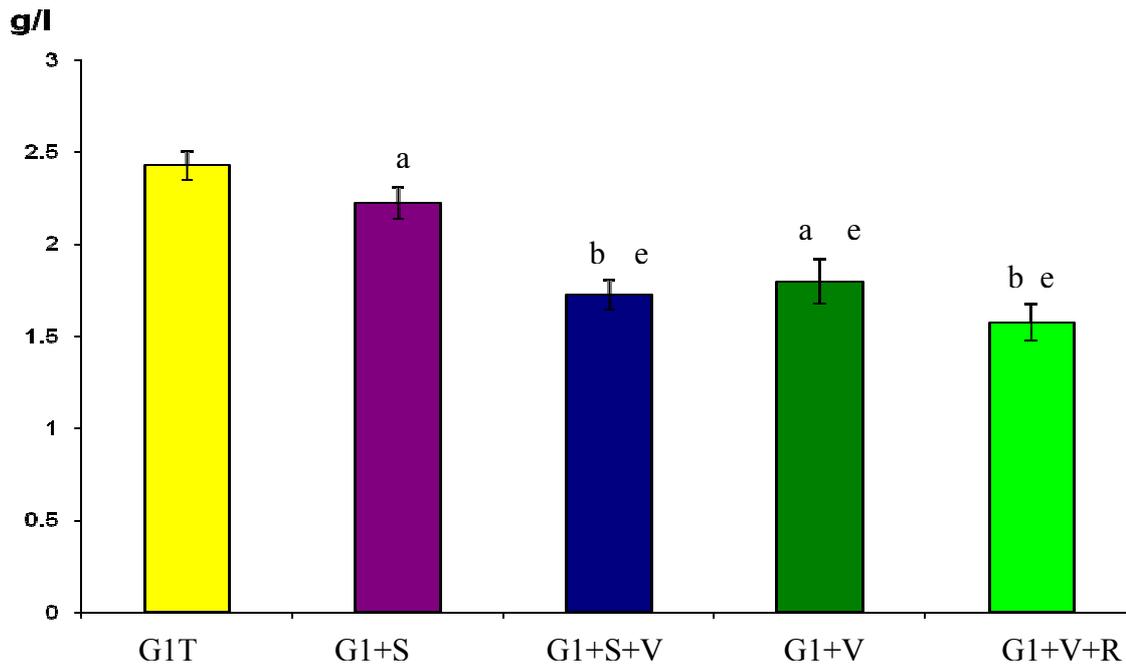


Figure 23 Taux des TG (Triglycérides) chez le groupe 1

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

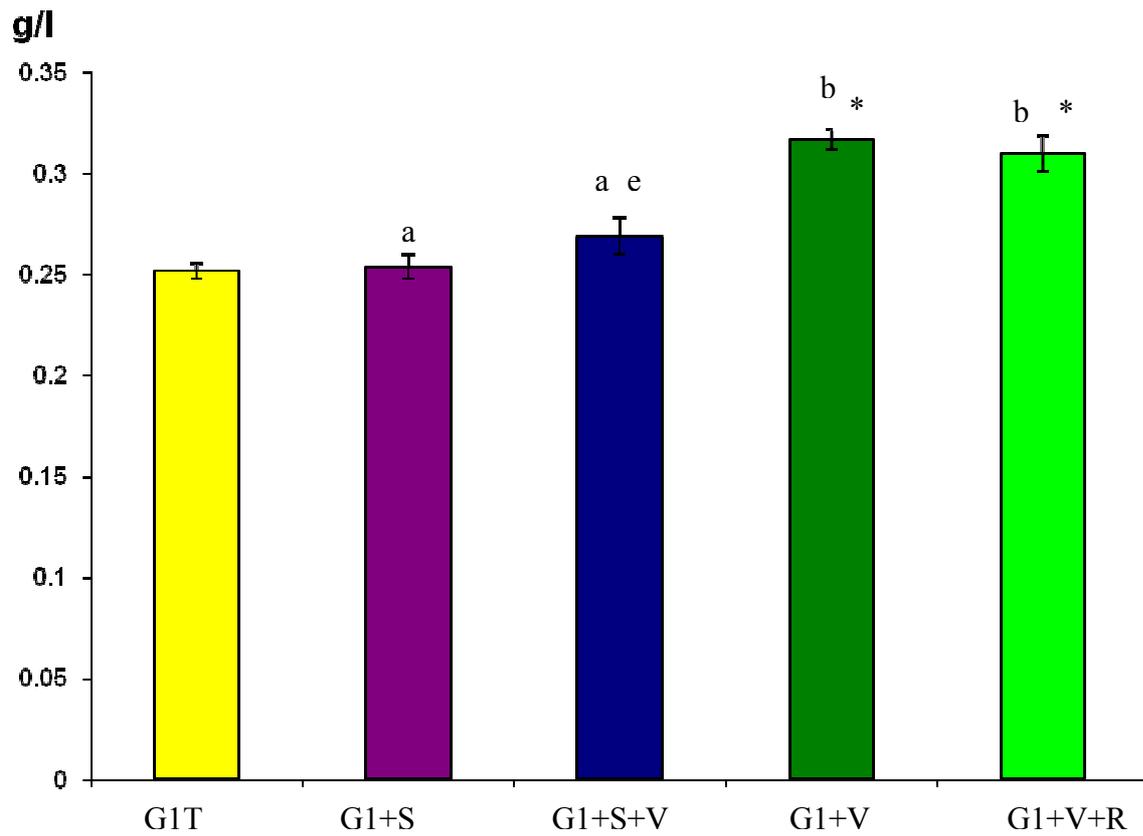


Figure 24 taux des HDL(High Density Lipoprotein) chez le groupe 1

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

II -1- Résultat relatif aux paramètres biochimiques

II -1 -1 L'effet des différents traitements sur le bilan lipidique chez le groupe1

L'analyse de variance établie pour les patients expérimentés, révèle des différences très remarquables dans l'ensemble des groupes.

a - Effet du statins (tahor 10mg)

Les statins donnent un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres LDL, CHOL, TG, HDL Par rapport au témoins (fig. 21,22,23,24).

b - Effet du statins avec le thé vert

la supplémentation du thé vert avec les statins a un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les paramètre des LDL, CHOL, TG. (fig.21,22,23) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres des HDL, par rapport aux témoins. (fig.24). En comparant avec le statins, l'effet du traitement est significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres LDL, CHOL, TG (fig.21,22,23) et non significatif ($p \geq 0.05$) pour les HDL (fig.24) .

c- Effet du thé vert

La dose du thé vert utilisé dans cette étude a provoqué une augmentation remarquable et très significatif ($p \leq 0.01$) des HDL, (fig.24). En outre le même traitement a un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les autres paramètres (L'LDL, CHOL, TG) Par rapport au témoins (fig.21,22,23). Cependant l'effet du the vert est non significatif ($p > 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, TG par rapport aux statins (fig.21,22 ,23)

d - Effet du régime avec le thé vert

L'alimentation joue un rôle clé dans l'apparition des différents pathologies. En effet le régime alimentaire révèlent un effet très significatif ($p \leq 0.01$) par rapport aux témoins et a un effet significatif ($p \leq 0.05$) .par rapport aux statins pour les paramètres de LDL, CHOL, TG ((fig.21,22,23).

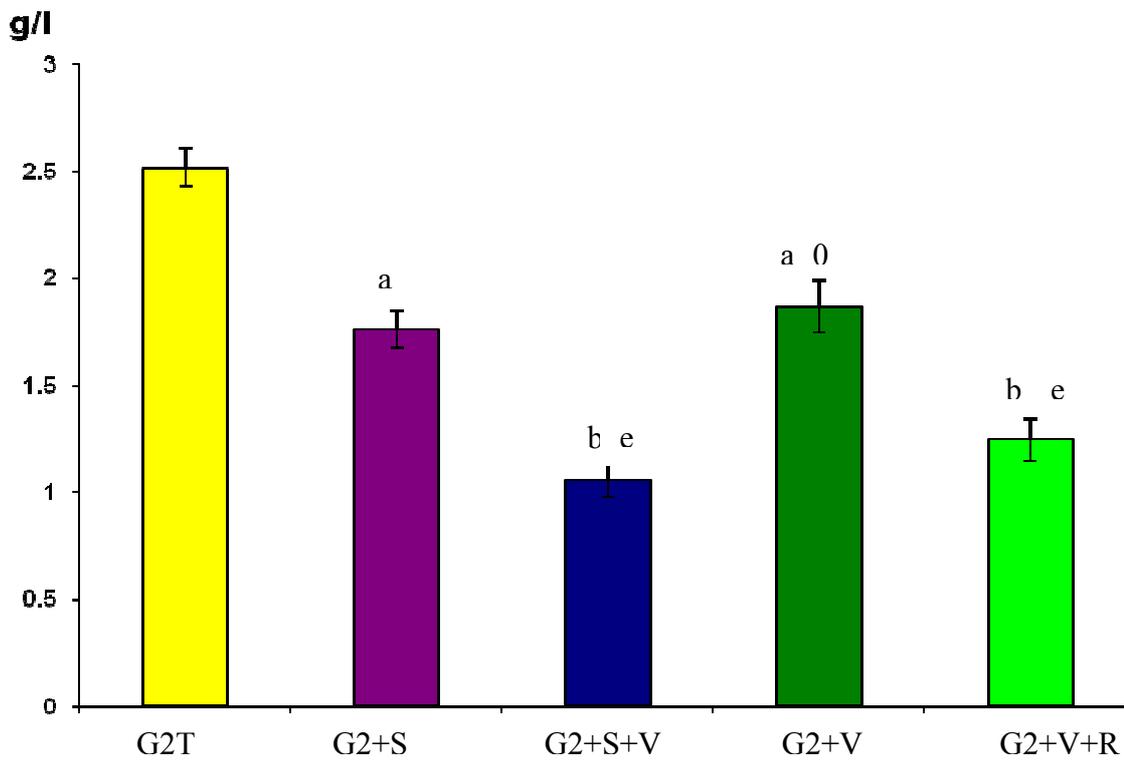


Figure 25 Taux des LDL (Low Density Lipoprotein) chez le groupe chez le groupe 2

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne ± ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

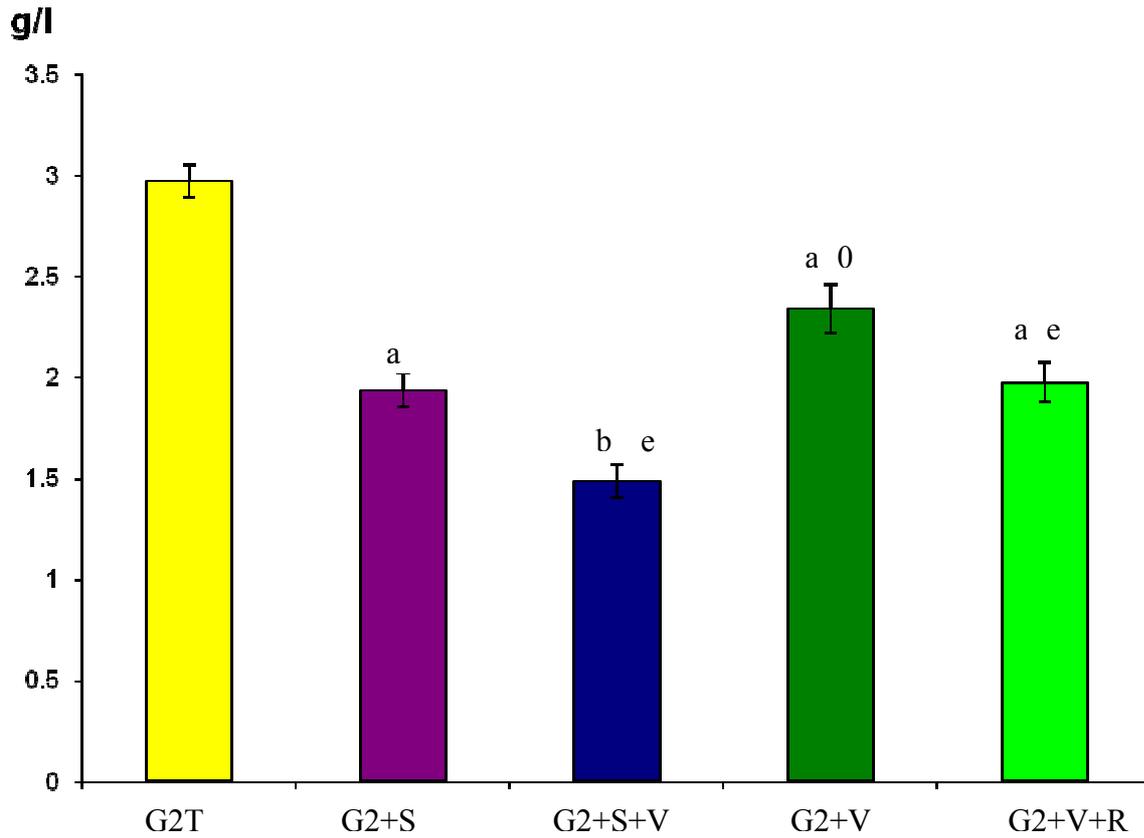


Figure 26 Taux du CHOLESTEROL chez le groupe 2

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

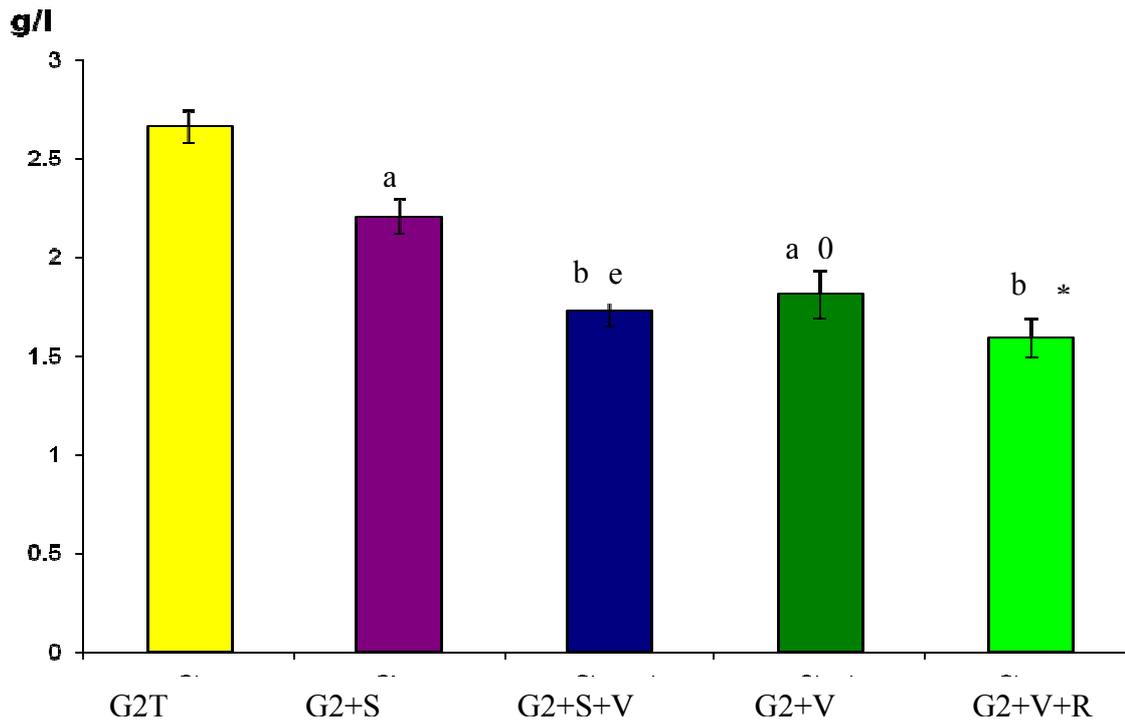


Figure 27 Taux des TG (triglycérides) chez le groupe2

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

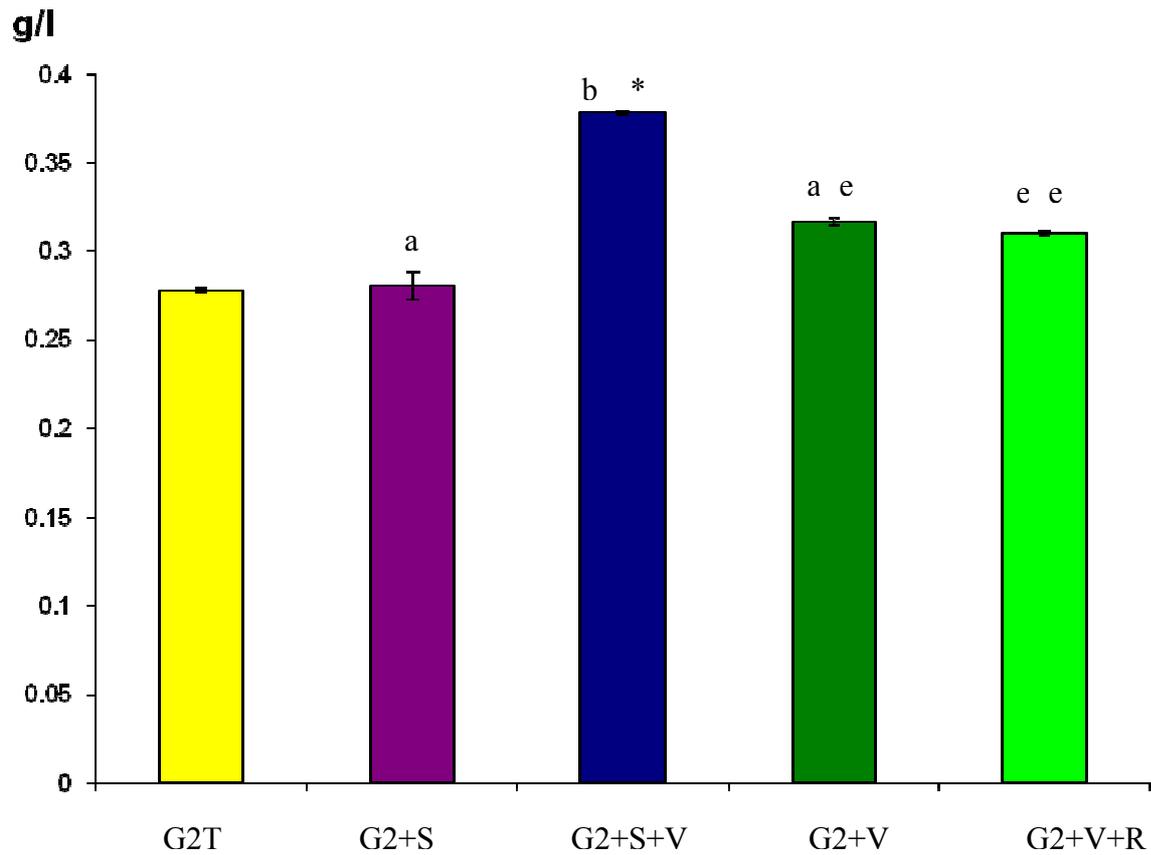


Figure 28 Taux des HDL (High Density Lipoprotein) chez le groupe2

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; *n* : Non significatif, Par rapport au témoin et *0* Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; *a* significatif, Par rapport au témoin et *e* Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; *b* très significatif Par rapport au témoin et * Par rapport au satins

II - 1 - 2 : L'effet des différents traitements sur le bilan lipidique chez le groupe2

a - Effet du statins (tahor 10 mg)

effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres LDL, CHOL, TG, par rapport aux témoins .(fig. 25,26,27) et un effet non significatif ($p > 0.05$) pour le paramètre de l' HDL.(fig.28)

b - Effet du statins avec le thé vert

Cet traitement a un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les tous les paramètres (LDL, CHOL, TG et HDL (fig.25,26,27 et 28 respectivement). par rapport aux témoins En comparant avec le statins, l'effet du traitement est significatif ($p \leq 0.05$) pour tout les paramètres (fig.25,26,27 et 28 respectivement).

c - Effet du thé vert

Effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, TG, HDL.(figure25,26,27,28) par rapport aux témoins, En comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet non significatif ($p > 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL , TG (figures25,26,27) un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètre de le HDL .(figure28)

d - Effet du régime avec le thé vert

Le régime alimentaire avec l'administration du thé vert ont un effet très significatif ($p \leq 0.01$) sur les LDL et les TG.(figure25,27) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) sur le CHOL et les HDL (figure26,28) par rapport aux témoins, En comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, HDL (figures25,26,28) et un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour le paramètre de Tg .(figure27)

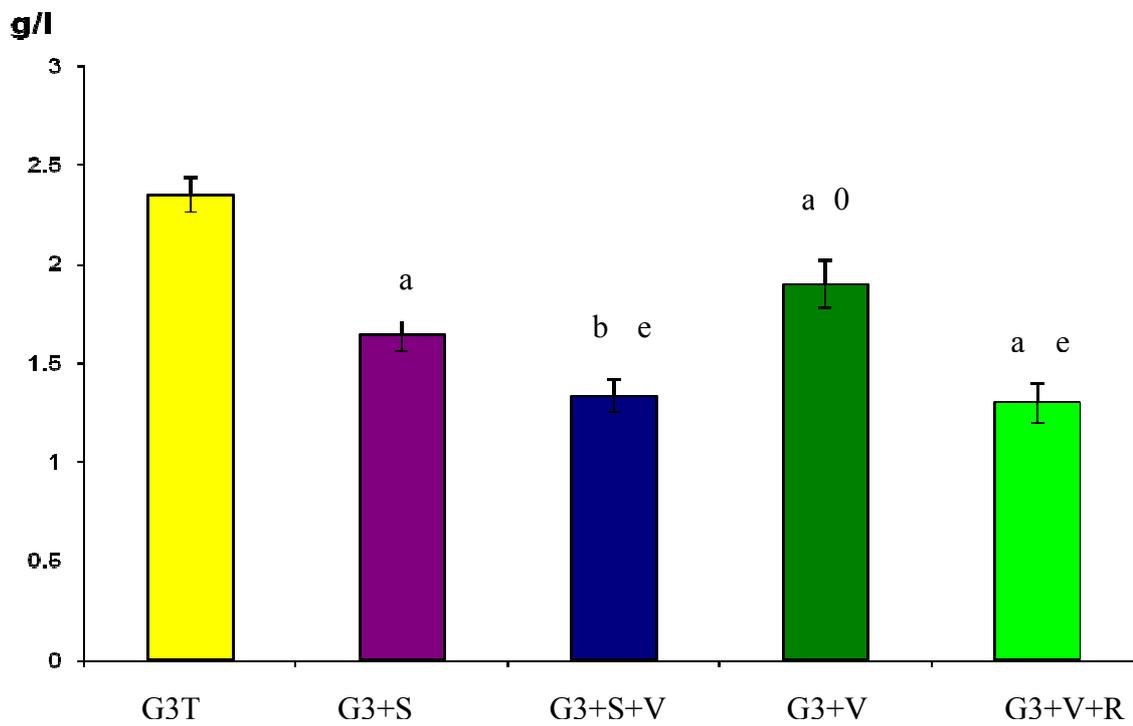


Figure 29 Taux des LDL (Low Density Lipoprotein) chez le groupe3

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne ± ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

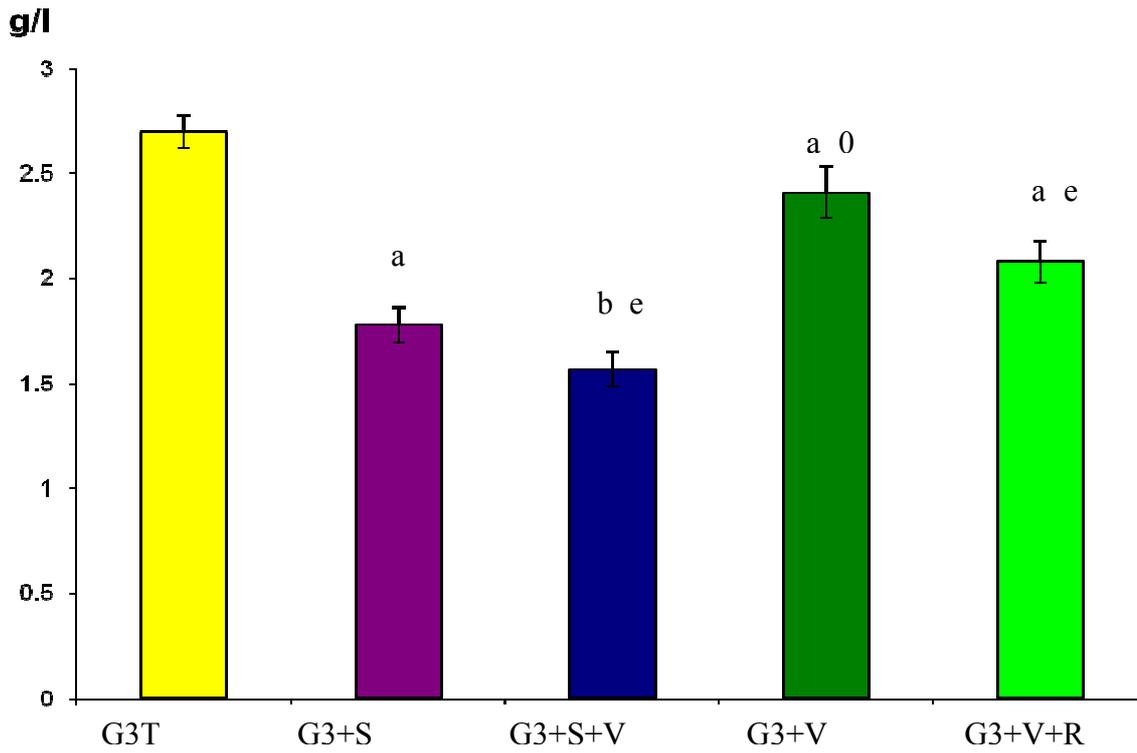


Figure 30 Taux du *CHOLESTEROL* chez le groupe 3

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

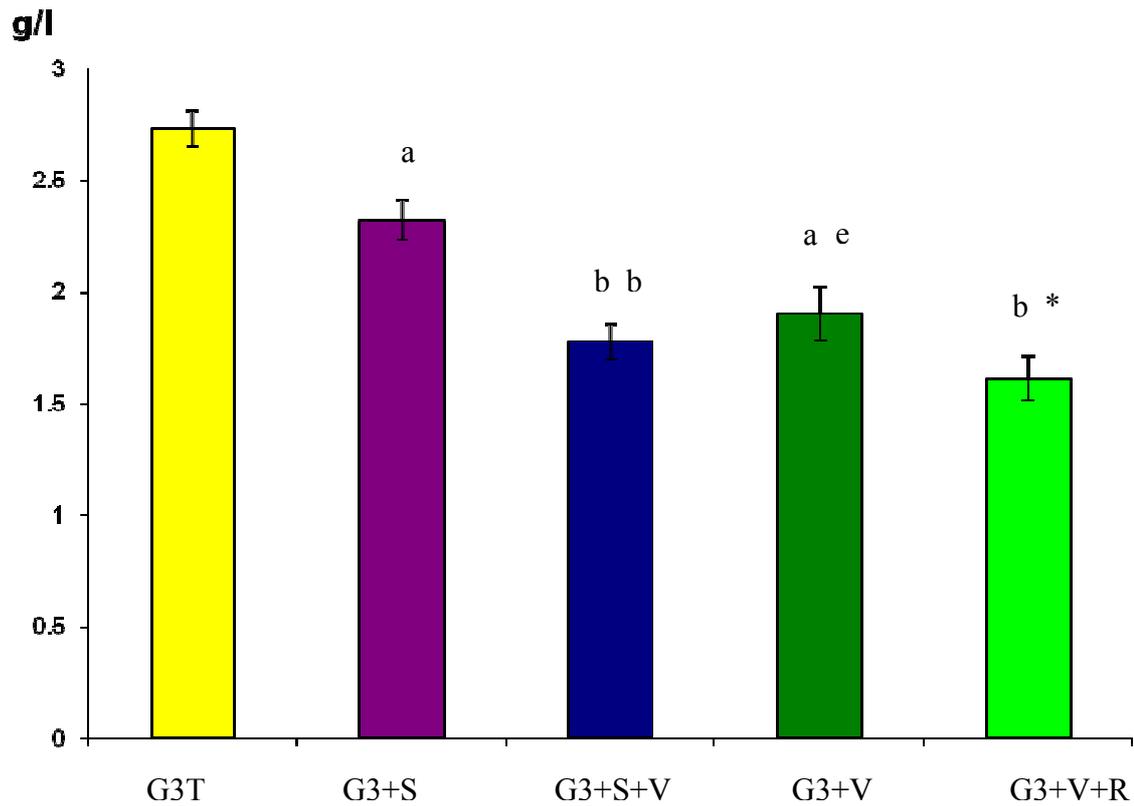


Figure31 Taux des TG triglycérides chez le groupe3

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

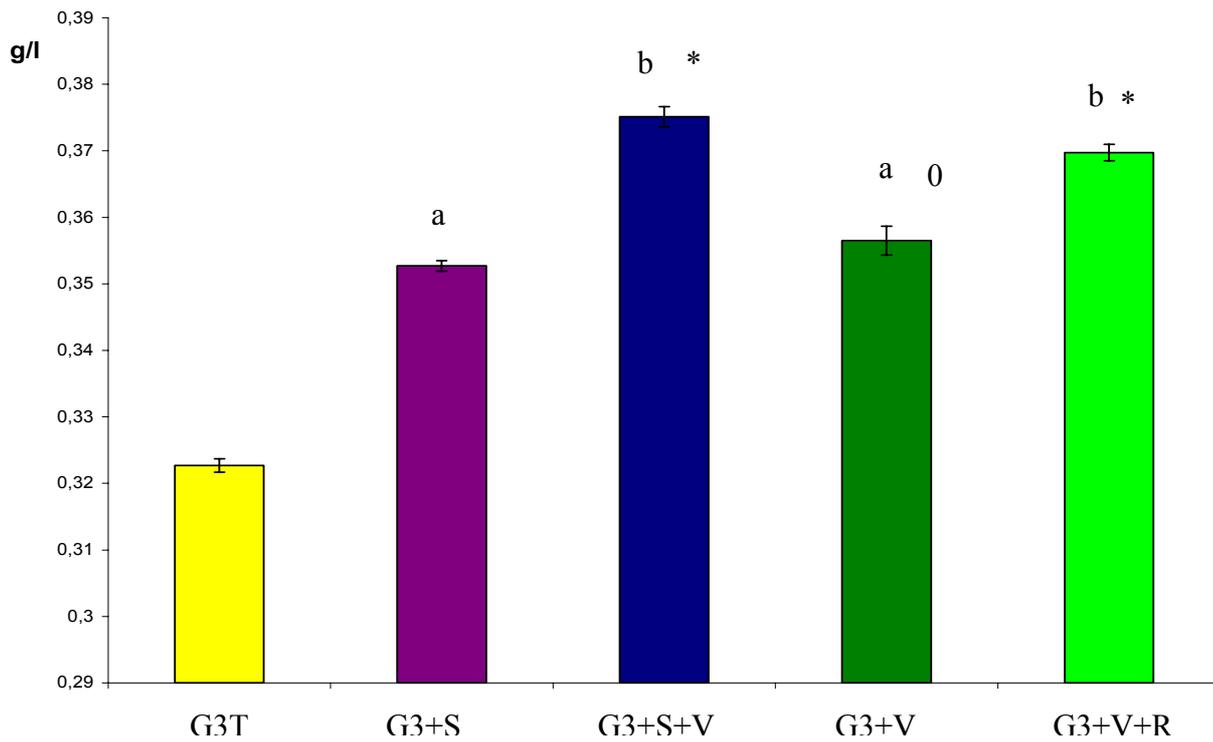


Figure 32 Taux des HDL (High Density Lipoprotein) chez le groupe3

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

II - 1 -3 L'effet des différents traitements sur le bilan lipidique chez le groupe3

a- Effet du statins (tahor 10 mg) Groupe3:

Le statins a un effet significatif ($p \leq 0.05$) sur tout les paramètres (fig.29,30,31,32).

b- Effet du statins avec le thé vert

Le traitement avec le statins et l'administration du thé vert ont un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour tout les paramètres (fig.29,30,31 et 32). par rapport aux témoins par rapport aux témoins En comparant avec le statins, l'effet du traitement est significatif ($p \leq 0.05$) pour tout les paramètres (fig.29,30,31 et 32).

c - Effet du thé vert

effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres de LDL, CHOL, TG, HDL. (figure 29,30,31,32) par rapport aux témoins, En comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet non significatif ($p > 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, HDL (figures 29,30,32) un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètre de TG (figure 31)

d - Effet du régime avec le thé vert

effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les paramètre de LDL, TG, HDL. (figure 29,31,32) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres de CHOL. (figure 30) par rapport aux témoins en comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, (figures 29,30,) et a un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les paramètres de TG, HDL (figures 31,32)

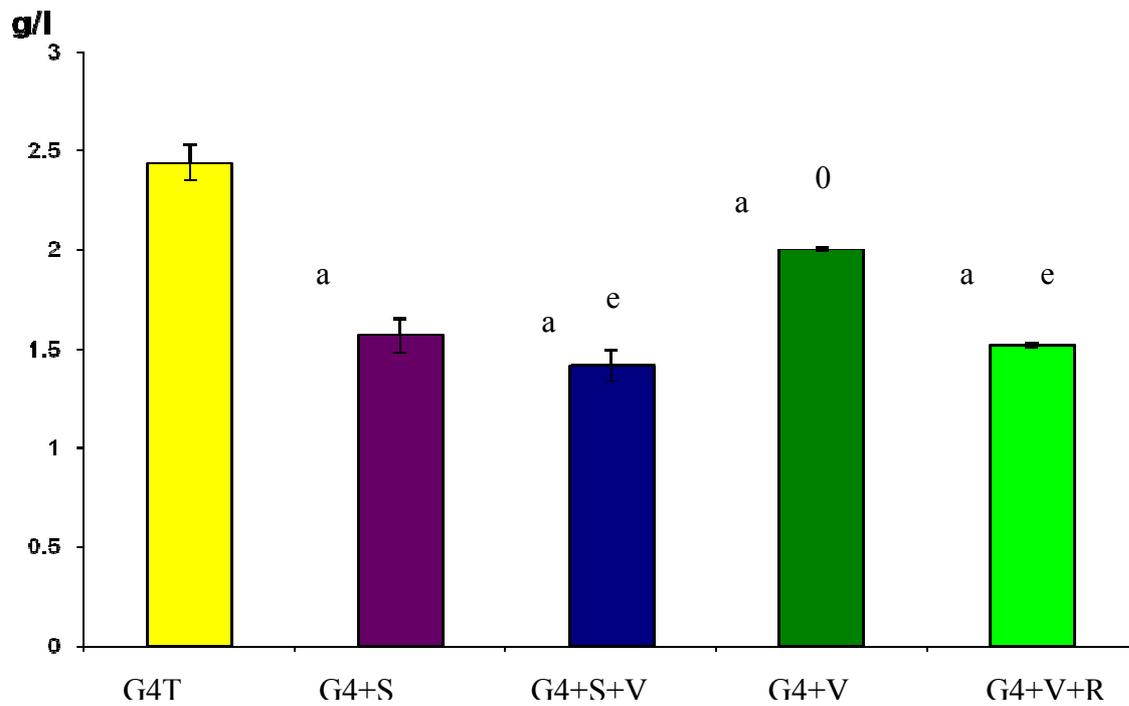


Figure 33 Taux des LDL (Low Density Lipoprotein) chez le groupe4

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne ± ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

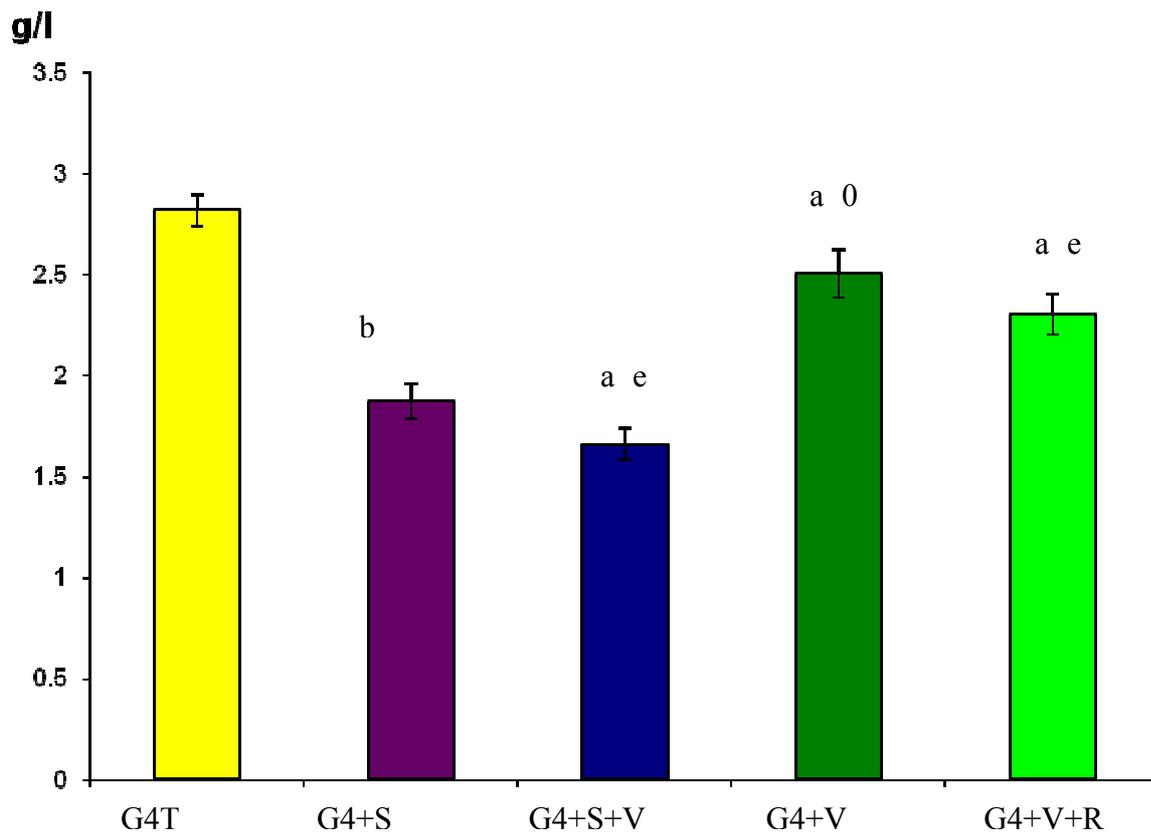


Figure 34 Taux du CHOLESTEROL chez le groupe 4

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

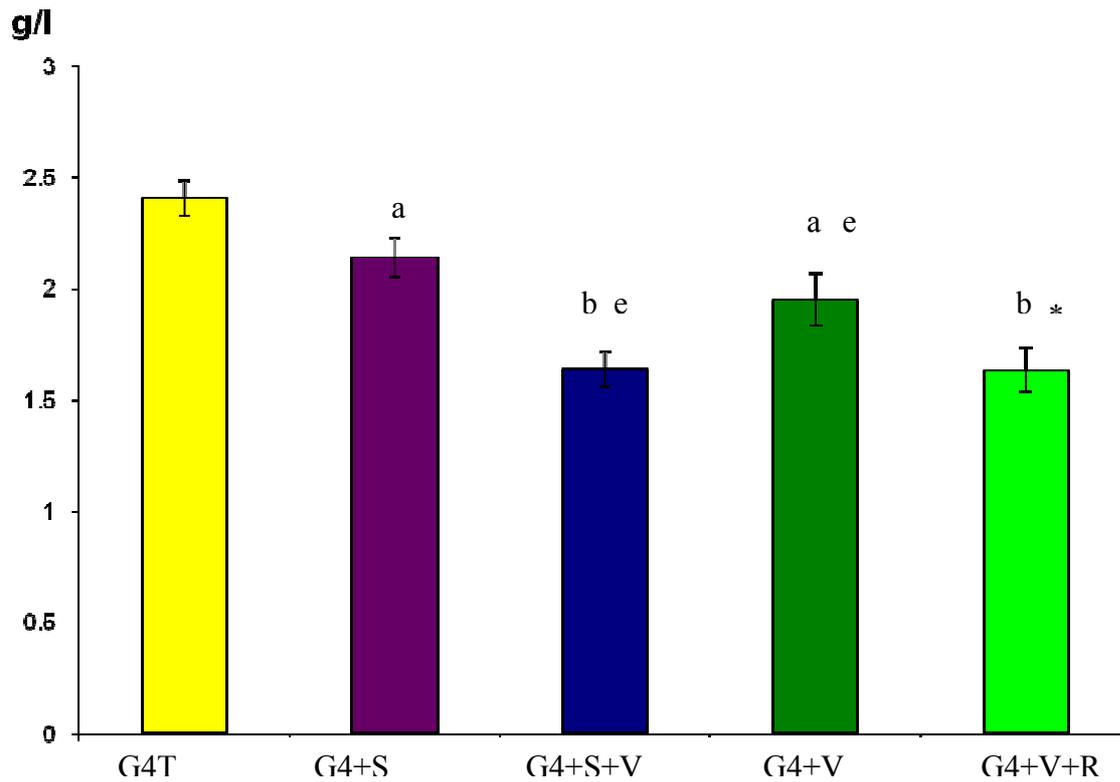


Figure 35 Taux des TG (Triglycérides) chez le groupe4

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

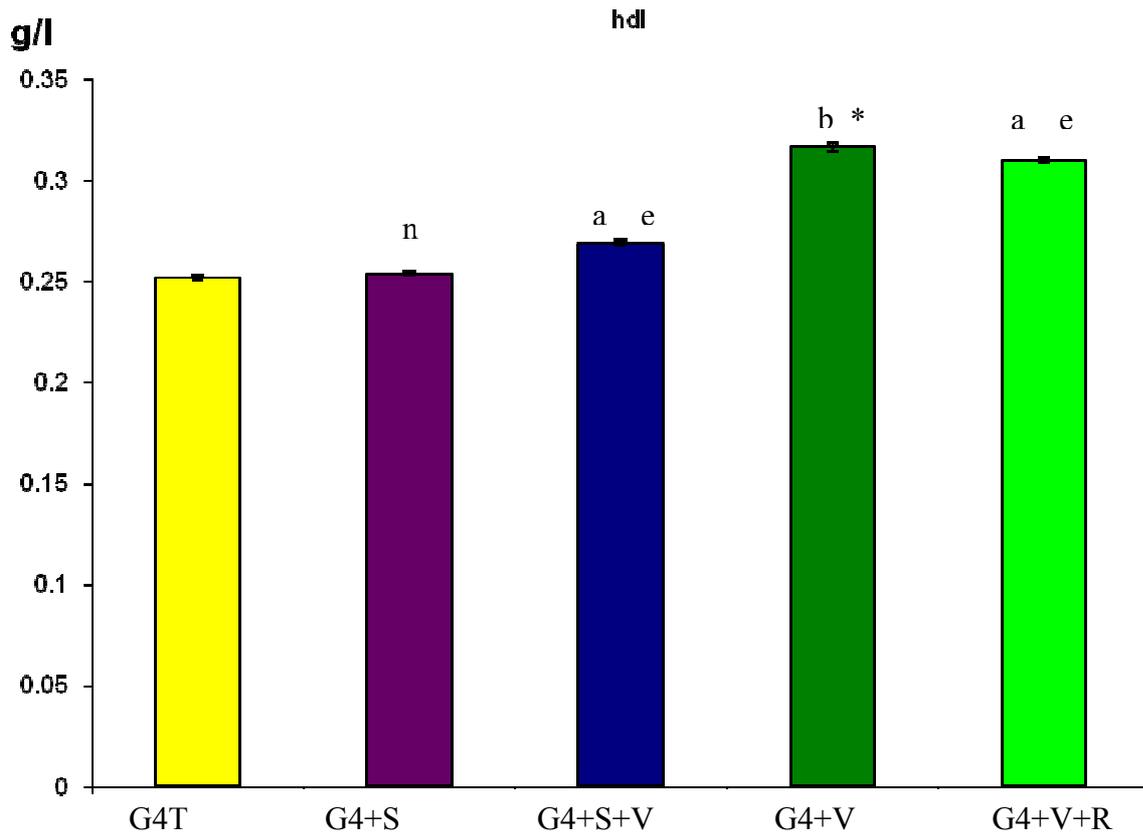


Figure36 Taux des HDL (High Density Lipoprotein) chez le groupe 4

G : Groupe, T : Témoins S: Satins, V: thé Vert, R: Régime

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin et **0** Par rapport au satins.

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin et **e** Par rapport au satins.

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin et ***** Par rapport au satins

II -1 -3 L'effet des différents traitements sur le bilan lipidique chez le groupe4

a- Effet du statins (tahor 10 mg)

Les statins ont un effet très significatif ($p \leq 0.01$) sur le CHOLESTEROL (fig.34) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) sur les LDL et les TG (fig.33,35) et un effet non significatif ($p > 0.05$) sur les HDL (fig.36)

b- Effet du statins avec le thé vert:

Ce traitement a un effet très significatif ($p \leq 0.01$) sur les TG (fig.35) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) sur les autres paramètres (fig.33,34,36). par rapport aux témoins En comparant avec le statins, l'effet du traitement est significatif ($p \leq 0.05$) pour tout les paramètres (fig.33,34,35,36)

c- Effet du thé vert

effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres de LDL, CHOL, TG, HDL. (fig.33,34,35,36) par rapport aux témoins, En comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet non significatif ($p > 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL (fig.33,34) un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètre de TG (fig.35) et un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour le paramètre de HDL (fig.36)

d - Effet du régime avec le thé vert

effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les paramètre de, TG (figure35) et un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour le paramètres de LDL, CHOL, HDL. (fig.33,34,36) par rapport aux témoins, En comparant avec le statins, l'effet du traitement a un effet significatif ($p \leq 0.05$) pour les paramètres de LDL, CHOL, HDL (fig.33,34,36) et a un effet très significatif ($p \leq 0.01$) pour les paramètres de TG (fig.35)

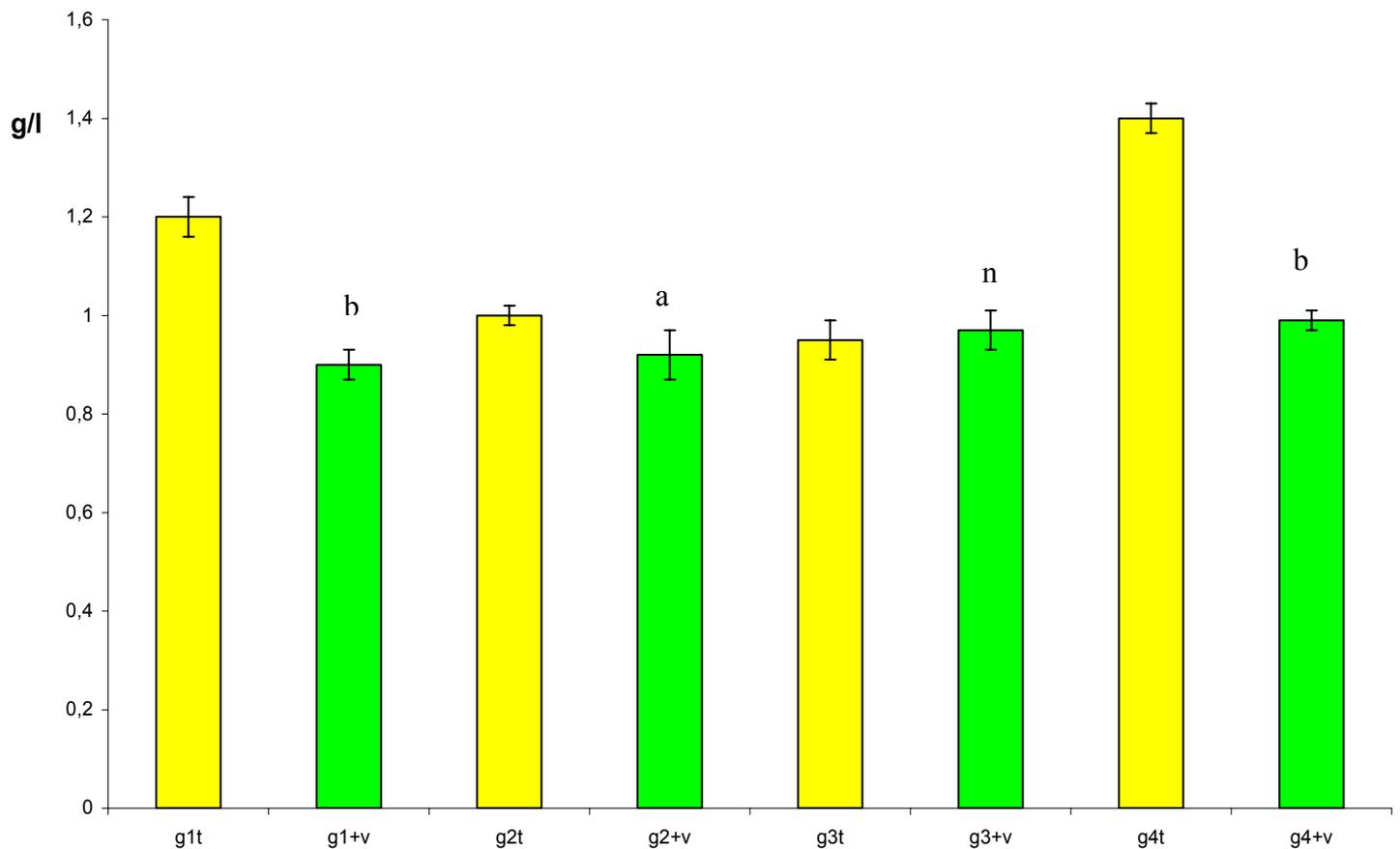


Figure 37 Représentation du Taux de Glucose chez les quatre Groupes

G : Groupe, T : Témoins , V: thé Vert

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin

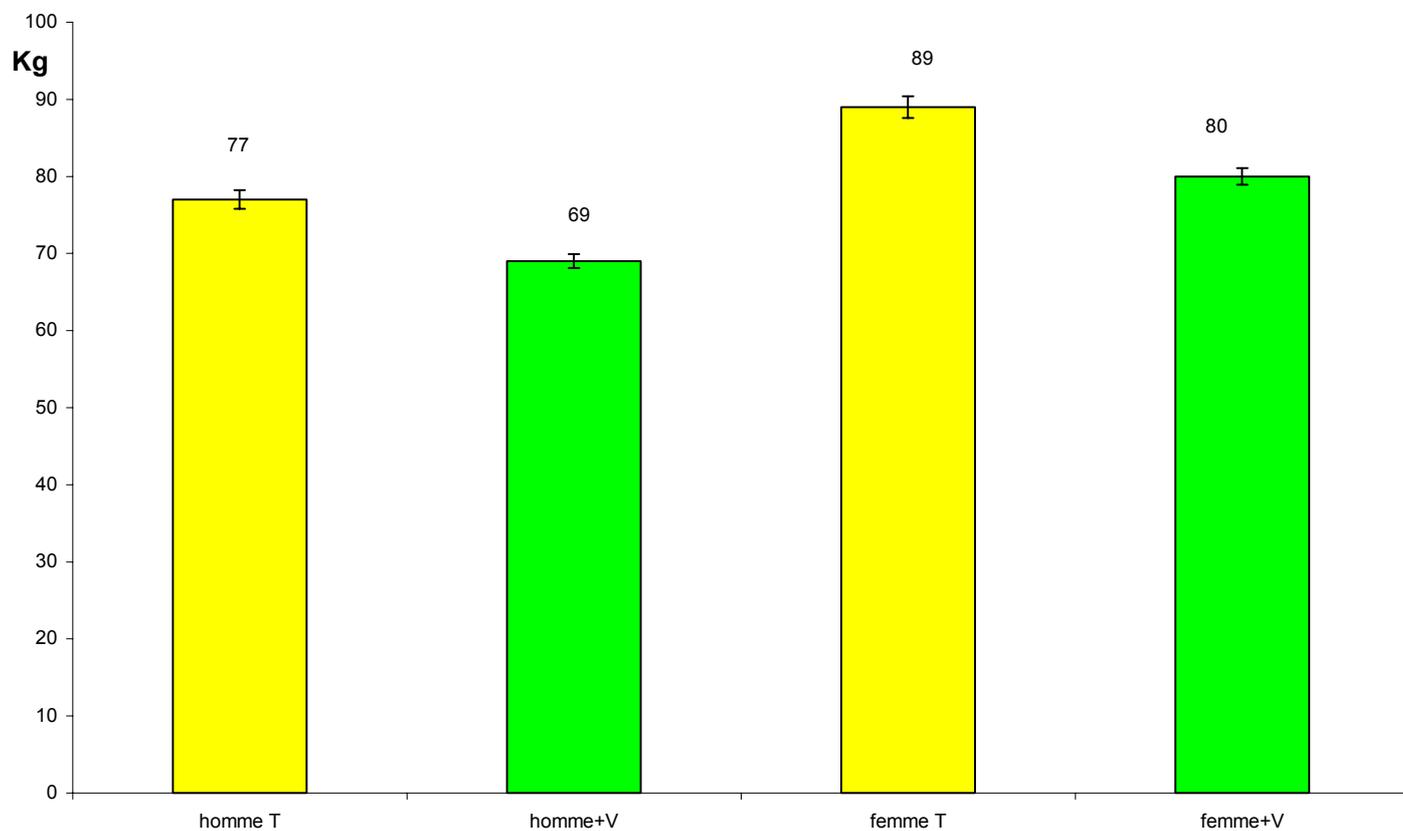


Figure 38 changements du poids corporel

G : Groupe, T : Témoins, V: thé Vert

Les résultats sont représentés en moyenne \pm ecar-type.n=20

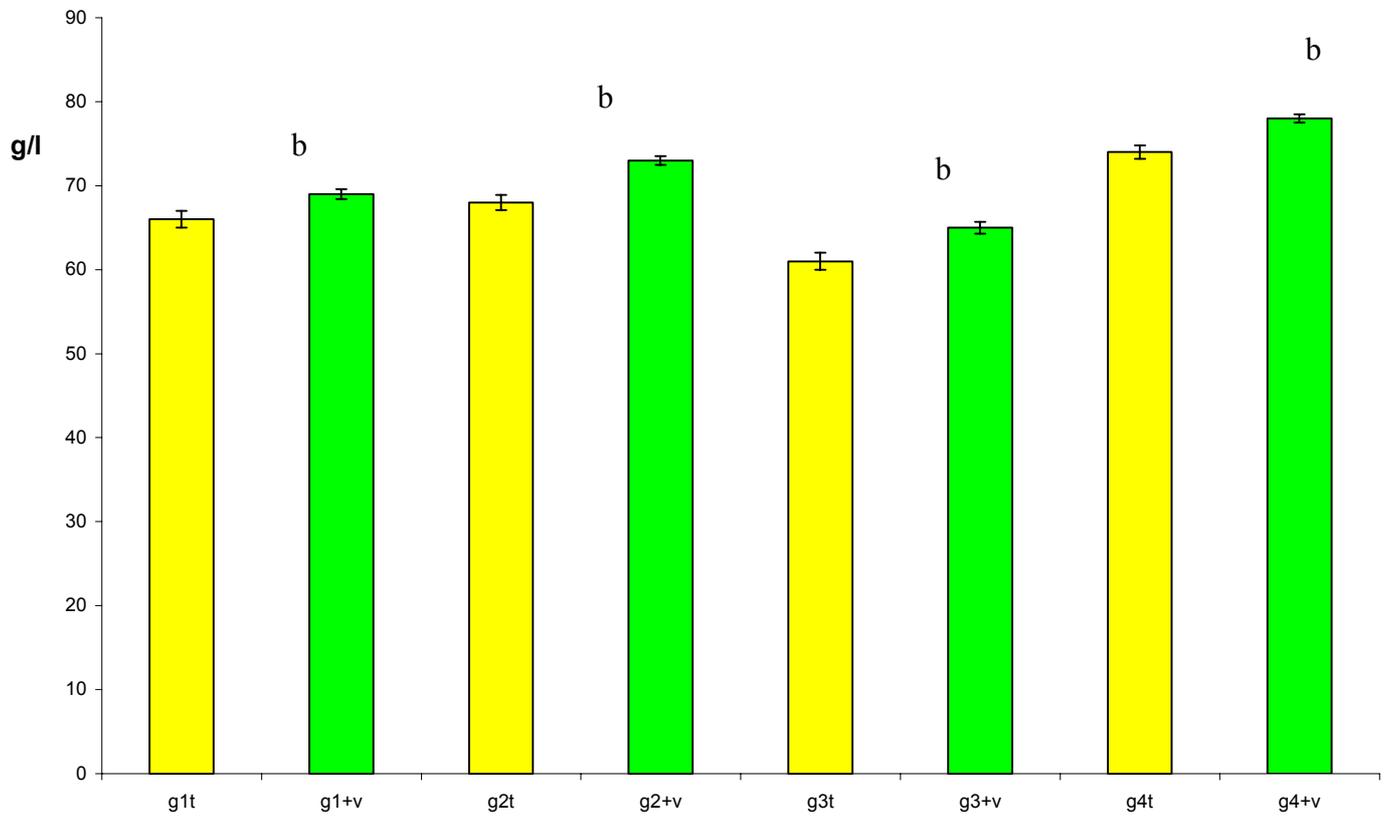


Figure 39 Représentation du taux des protéines chez les quatre groupes

G : Groupe, T : Témoins, V: thé Vert

Les résultats sont représentés en moyenne \pm écar-type.n=25

$P > 0.05$; **n** : Non significatif, Par rapport au témoin

$P \leq 0.05$; **a** significatif, Par rapport au témoin

$P \leq 0.01$; **b** très significatif Par rapport au témoin

II -1 -4 L'effet du thé vert sur le taux du glucose chez les quatre groupes

Chez les quatre groupes le thé vert a un effet remarquables avec un effet très significatif chez les patients du groupe 1 et 4 ($p \leq 0.01$) et un effet significatif chez le groupe 2 ($p \leq 0.05$) et un effet non significatif chez le groupe 3 ($p > 0.05$) (fig.37).

II - 1 - 5 L'effet de thé vert sur le changement du poids corporel

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que le thé vert fait diminuer le poids corporel chez les patients pour les deux sexe avec un pourcentage de 10.38% chez les hommes et 10.11% femmes (fig.38).

II -1-6 L'effet du thé vert sur les protéines totales

Les résultats montrent que le thé vert a un effet d'hyperprotéinémie chez les quatre groupes testé vu l'augmentation du taux de protéines sériques chez l'ensemble des patients avec un effet significatif ($p \leq 0.05$) (fig.39).

Le but de cette étude est d'étudier si l'administration *camellia sinensis*, pourrait diminuer le taux de LDL, HDL, CHOLESTEROL, et les TRIGLYCERIDES in vivo chez des malades coronariens.

Une régulation positive de des bilans lipidiques pourrait fournir un mécanisme pour expliquer les effets hypocholestérolémiant de thé vert qui ont été observé dans la présente étude épidémiologiques.

Camellia sinensis est connu par la teneur en flavonoïdes dont 70 % sont des catéchines: en moyennes, 200 ml de thé vert contiennent de 90 à 110 mg de catéchines. (Astill et *al.*,2001)

Des milliers d'articles ont été publiés concernant les propriétés antioxydants des polyphénols. Les catéchines sont des réducteurs chimiques et donc oxydables. Cela est directement apparent lors de la transformation des feuilles de thé vert l'EGCG et oxydée en présence d'oxygène par le polyphénol oxydase. (Astill et *al.*,2009).

Des molécules complexes telles que les théaflavines et les théarubigines sont formées. Elles confèrent Les propriétés réductrices et la capacité à piéger les radicaux libres des polyphénols à l'origine de l'utilisation de certains d'entre eux comme antioxydants alimentaires, pour prévenir en particulier l'oxydation de matière grasses (Lakenbrink c et *al.*,2009).

En biologies, les réactions d'oxydation peuvent aussi endommager divers composants des cellules, ces dommages oxydatifs sont associés au vieillissement et à certaines maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires.

D'après les résultat obtenus :

La répartition démographique en Algérie est caractérisée par la prédominance des jeunes de moins de trente ans : de la population. C'est la traduction d'une fécondité élevée et d'une espérance de vie encore basse : estimée entre 50 ans. Dans plusieurs pays du continent des politiques de soins de santé primaire ont été mises en place depuis longtemps. Elles s'appuient sur des programmes ciblant les maladies transmissibles en général celles de l'enfance en particulier, les femmes enceintes ou en état de procréer, la lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires ou la promotion d'une bonne santé hygiène de vie individuelle et collective. Ces efforts auront comme résultats à long terme l'augmentation de l'espérance de vie et un vieillissement de plus en plus important de la population.

La connaissance des aspects socioculturels du grand âge et des facteurs déterminant une bonne santé physique et mentale des personnes âgées contribuera sans nul doute à une prise en charge médico-sociale adéquate de cette population.

Les résultats déterminent les caractéristiques démographiques, pour dresser un bilan de santé physique et psychologique et tenter de décrire les facteurs déterminants dans le maintien d'une bonne santé de cette population.

_Il existe une surreprésentation des hommes au nombre de 65 % contre 35% des femmes pour un sexe ratio de 1.8 hommes pour 1 femme.

que le corps vieillit le risque de l'athérosclérose et l'augmentation ou de mode de vie des facteurs génétiques causent la plaque de construire progressivement dans les artères - par d'âge moyen ou plus âgés, la plaque a mis en place suffisamment pour causer des signes ou des symptômes, chez les hommes, le risque augmente après 45 ans, tandis que chez les femmes, le risque augmente après 55 ans.

_Les hommes atteints de l'athérosclérose à l'âge de 45 ans les femmes les atteintes à l'âge de 55 ans avec une moyenne d'âge de 43 ans .

de ce fait nos résultat concorde avec les travaux de GRODSTEIN ., et al.,1997 qui a confirmé l'effet des œstrogènes et la physiologie artérielle.

L'effet des œstrogènes sur l'appareil cardio-vasculaire suscite un intérêt grandissant en raison de leur possible effet athéroprotecteur pourtant, seul le résultat des études randomisées et prospectives en cours sur l'efficacité du traitement substitutif des femmes ménopausées pourra confirmer cet effet. Pour l'instant, nous disposons seulement de données épidémiologiques qui suggèrent que les œstrogènes diminuent le risque de complications liées à l'athérosclérose mais la preuve définitive d'une efficacité du traitement substitutif en prévention secondaire fait actuellement défaut (Hulley S, et al., 1998)Du même coup, les mécanismes par lesquels les œstrogènes protègent de l'athérosclérose sont inconnus. L'amélioration du profil lipidique, initialement considéré comme facteur essentiel, n'expliquerait en fait que 30 % de l'effet protecteur (Bush TL et al.,1999)Les cellules de la paroi vasculaire pourraient donc représenter la cible principale des œstrogènes, ce que suggèrent à la fois des travaux expérimentaux et cliniques. Les œstrogènes offrent ainsi la possibilité de mettre à jour de nouveaux mécanismes d'athéroprotection, et donc de nouvelles voies thérapeutiques.

On note que la distance du lieu d'habitation d'une zone pourvue en services de santé mesure indirectement un isolement potentiel vis-à-vis des prestataires de soins et donc grossièrement à leur l'accessibilité. Autre fait social : il est admis que les réseaux sociaux sont traditionnellement développés.

_Selon la commune de résidence habituelle, les patients proviennent de cités urbaines (74%) et de cités urbano-rurales ou semi urbaines (26 %).

_Selon Niveau d'étude, Sur les 100 effectifs : (20%) analphabètes (14%) de niveau primaire (57%) de niveau secondaire et (9%) de niveau universitaire.

Aujourd'hui, la relation entre obésité et auto évaluation de la santé est bien établie : les personnes obèses s'évaluent en plus mauvaise santé que les personnes non obèses _ Selon le sexe il y a une différence du poids corporelle les hommes 65kg et les femmes 83kg avec une moyenne de 72kg

Les résultats obtenus concernant la masse corporelle, don les femme sont les plus obèse que les homme s'explique par la culture algérienne, la plus part des femme ne s'exercent aucune activité sportive.

D'après les résultats obtenus :

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que le thé vert fait diminuer le poids corporel chez les patients pour les deux sexe avec un pourcentage de 10.38% chez les hommes et 10.11% chez les femmes.

ces résultat on peut l'expliquer peut être du faite que Le thé vert accélère notre métabolisme. Une étude réalisée en 2005 par Westerterp-Plantega a constaté que les extraits de thé vert aidé augmenter la dépense énergétique, ou l'amélioration dans le processus de métabolisme du corps. Les chercheurs ont pu conclure que le thé vert provoque une poussée du taux métabolique d'une personne de 4 pour cent. Les effets ont été considérés comme un résultat de l'activité des principaux composants du thé vert, appelés polyphénols de catéchine. Ces substances fonction en contribuant à améliorer le processus d'oxydation des graisses et la thermogenèse, qui se réfère à la vitesse à laquelle le corps brûle des calories. L'augmentation du taux métabolique d'une personne provoque alors un plus grand nombre de calories à brûler la graisse corporelle et d'être abaissé, ce qui rend vert de thé programmes de perte de poids efficace. (ASTILL *et al.*,2008)

D'apres Anderson et Polansky en 2002 Le thé vert régule le glucose et ralentit l'absorption des graisses.

Le thé vert a été jugé utile dans la régulation du glucose de l'organisme par le ralentissement de la hausse de la glycémie, surtout après un repas. En agissant comme un régulateur du glucose, le thé vert empêche les pics d'insuline élevée, ce qui entraîne une accumulation de graisse. Le thé vert aide également en ralentissant l'action de l'amylase, une enzyme digestive certains. Le cours impliquant le ralentissement de l'amylase est essentiel dans la perte de poids de thé vert car cela participe à enrayer la dégradation des amidons ou de glucides, qui sont les causes principales pour lesquelles les taux de sucre dans le sang augmente après un repas. Les catéchines du thé vert également aider à supprimer le passage du glucose dans les cellules adipeuses

L'efficacité des programmes de thé vert perte de poids sont ensuite rendue possible grâce à la régulation du glucose et la répression de l'absorption des graisses.

(Fukino et *al.* , 2008).

Patients supplémentés en statins

La dose du (TAHOR 10mg) semble être associée à des changements métaboliques marqués : Diminution du taux de LDL, CHOL, TG, chez les 4 groupes avec un effet significatif ($p \leq 0.05$) .augmentation du taux de HDL chez les 4 groupes avec un effet significatif ($p \leq 0.05$) cela concorde avec les travaux de Paaladinesh Thavendiranathan, et *al.*, 2006 ont prouvé que le traitement par les statins a des degrés plus au moins induit un état de diminution de LDL CHOL,TG,et une augmentation de HDL.

Patients supplémentés en thé vert. +statins

Les résultats ont révélé des changements très significatifs ($p \leq 0.01$) pour l'ensemble des groupes. En effet pour les 4 groupes ont connu une amélioration très marquée du fait que LDL,CHOL,TG,HDL ont retrouvé des taux comparables à ceux du témoin,et des taux significatifs à ceux du statins.

Patients supplémentés en thé vert.

Les résultats ont révélé des changements très significatifs ($p \leq 0.01$) et significatif ($p \leq 0.05$) pour l'ensemble des groupes En effet pour les 4 groupes ont connu une amélioration très marquée du fait que LDL, CHOL, TG, HDL ont retrouvé des taux comparables à ceux du témoin et des taux non significatif à ceux du statins.

Les résultats obtenus concernant le taux de glucose qui a plus au moins changé on peut l'expliquer peut être par l'étude de , Hirai et al en 2007 qui suggèrent Les effets protecteurs des polyphénols passent par la correction du syndrome métabolique en améliorent la sensibilité à l'insuline, en abaissant les taux de glucose, par une action anti-inflammatoire et Les effets chez l'homme sont - dépendants et ne sont détectables qu'à partir de 4 tasses de thé par jour..(Erba et *al.* ,2005).

Les résultats obtenus concernant les protéides ont montré un effet d'une hyperprotéinémie remarquable chez les quatre groupes ,ce la peut être expliquer par l'effet déshydratant du thé vert .Une hyperprotéinémie peut être due à une déshydratation et comme le thé vert est reconnu par son effet diurétique En raison de la présence de composés phénoliques,le thé vert possède une activité diurétique. En 1975, le Professeur Jean Trémolières a montré, chez des sujets sains des deux sexes consommant à jeun 3 g thé vert, , qu'il existait une diurèse aqueuse

plus importante je pense que peut être l'hyperprotéïnémie a une relation très forte avec l'effet diurétique de thé vert.

Patients supplémentés par le thé vert + régime

Les résultats ont révélé des changements très significatifs ($p \leq 0.01$) et significatif ($p \leq 0.05$) pour l'ensemble des groupes. En effet pour les 4 groupes ont connu une amélioration très marquée du fait que LDL, CHOL, TG, HDL ont retrouvé des taux comparables à ceux du témoin et des taux significatifs à ceux des statins.

D'après une comparaison entre les quatre groupes sur le point d'efficacité de thé vert et même les statins on a pu remarquer une différence entre les quatre groupes, moins efficace dans le groupe 1 dans la tranche d'âge entre 20 et 32 ans et le groupe 2 des personnes âgées dans la tranche d'âge entre 53 et 71 ans et efficace dans le groupe 2 dans la tranche d'âge entre 33 et 45 ans et le groupe 3 dans la tranche d'âge entre 46 et 58 ans, ce la peut être expliqué par la relation qui existe entre l'âge et les médicaments ou les drogues.

Le vieillissement intervient de façon prépondérante sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique dans les médicaments et les drogues. Les modifications du vieillissement sur la pharmacocinétique sont : l'absorption des médicaments au niveau de l'estomac, notamment les médicaments peu solubles, est améliorée au niveau du vieillissement. Alors qu'au niveau du duodénum, cela est retardé. La vidange gastrique est ralentie au niveau de la personne âgée. (Andrejak et al., 1999)

La sécrétion acide diminue avec l'avancé en âge, augmentation de l'absorption des bases faibles et baisse de celle des acides faibles, ralentissement du temps de transit intestinal augmentation du temps de contact des nutriments avec les surfaces digestives. L'absorption des médicaments avec l'âge est inchangée avec le sujet jeune. (Alexandre et al., 2001)

Les modifications du vieillissement sur le métabolisme hépatique cause une baisse du métabolisme hépatique car la masse hépatique baisse avec l'âge ainsi que le flux sanguin hépatique. Le foie qui devait rendre inactif un médicament chez le sujet sain, reste de plus en plus actif avec l'âge. Risque de surdose chez la personne âgée. (Jean Calop, 1998)

La distribution de médicaments dans le système systémique doivent être distribués, l'albumine a cette fonction. Mais avec l'âge, l'albumine diminue en parallèle avec la baisse de la masse musculaire. Le médicament actif ne sera pas assez transporté au niveau des organes cibles, et va aller à des endroits non désirés (avec l'augmentation de la masse grasse, les médicaments s'y incrustent et donc s'éliminent plus lentement), même création d'interactions médicamenteuses. Le problème, c'est que la personne âgée est poly-médicamentée. (Jean Calop, 1998)

Excrétion des médicaments ,Les reins chez la personne âgée vieillissent mal son pouvoir de filtration diminue, et il est de moins en moins excréteur ,Donc accumulation de médicaments des la circulation systémique. (jean calop ,1998)

Cause de surdosage et d'intoxication, c'est la relation qui existe entre le vieillissement et la pharmacodynamique, Le cerveau est beaucoup plus sensible aux médicaments chez les personne âgée : la barrière hématoencéphalique perd de la perméabilité avec l'âge et laisse passer trop facilement les médicaments, Peut dérégler les neurones.(vandel et *al.*,1988) La pharmacodynamique de la personne âgée diffère du sujet jeune car il est plus sensible, surtout médicaments cardiovasculaire car avec l'âge au niveau des vaisseaux sanguins il y a une perte des phénomènes de régulation des barreaux réflexe (ils enregistrent les variations de la TA baisse avec l'âge donc le cœur ne va pas répondre à la baisse de pression trop rapide).par contre le groupe dans la tranche d'âge qui set entre 20 et 32 ans l'inefficacité on ne peu peut être l'expliquer que par l'aspect héréditaires , puisque Le traitement de ce genre de maladies a longtemps été le parent pauvre du reste de la médecine à cause des difficultés d'analyse, de diagnostic(dans certains cas) et du peu de solutions à offrir aux patients (pour beaucoup des pathologies). Dans le cas général, la présence de la cause dans le génome complique singulièrement la tâche du praticien. (Lanpher,2004)

D'après son résultat on peut constater que le thé vert a le même effet que les statins.

IAMI K et NAKACHI K ,1995 en étudiant l'impact de thé vert sur le métabolisme lipidique des souris recevant un régime hautement gras ont signalé une élévation favorable du HDL accompagnée d'une diminution bénéfique du LDL, CHOL, TG.

Cette similarité de résultat est renforcée par les travaux de FREI B et *al.*,2009 qui prouvent le rôle hypocholestérolémiant de thé vert chez des lapin.

D'après ASTILL et *al.*,2008 le pouvoir hypocholestérolémiant de thé vert est attribué d'une part à son action stimulatrice sur l'enzyme de conversion(cholestérol-7- α hydroxylase), et d'autre part à son action inhibitrice sur la sécrétion hépatique des lipoprotéines (LDL, VLDL)

En effet la production excessive d'acides biliaires entraîne un épuisement du stock hépatique en cholestérol, suivi d'une surexpression des récepteurs d'où une rétention importante des LDL au niveau hépatiques.

Dans le même contexte ASTILL et *al.*,2008 révèlent le rôle antioxydant de thé vert dans le renforcement de la connaissance des particules LDL par leurs récepteurs extrahepatiques.

Actuellement les chercheurs s'intéressent au pouvoir antioxydant de the vert le cas de LAKENBRINK C et *al.* ,2000 qui montrent qu'à des doses modérément élevées, le the vert protège les particules de LDL d'une éventuelle oxydation ce qui présente un grand avantage

dans leur reconnaissance .il apparaît ainsi que l'intervention de the vert dans le métabolismes lipidique est étroitement liée au métabolisme des LDL.

La peroxydation lipidique représente un marqueur clé du stress oxydant la mesure des produit de la peroxydation peut refléter le degré du stress oxydant

MAZUNDER et *al.*,2005 montre que le processus médié par radicaux libres conduisent a la dégradation oxydative des lipides et représente l'une des caractéristique de l'athérosclérose. (Palavi et *al.*,2003),L'augmentation de la peroxydation lipidiques affaiblit le fonctionnement des membranes par la baisse de la fluidité membranaire et par la diminution de l'activité des enzymes et des récepteurs lies aux membranes.(Kakkar et *al.*,1998) les produit de la peroxydation lipidiques sont nocifs pour les cellules de l'organismes et sont associe a l'athérosclérose.

Différentes études ont montré que la présence d'antioxydants comme les catéchines peut limiter certains de ces dommages et retarder l'apparition de certaines de ces maladies On pensait que les mécanismes antioxydants responsables de la protection des matières grasses par les polyphénols pouvaient aussi jouer un rôle dans la protection des vaisseaux sanguins, et retarder ainsi le développement de l'athérosclérose. Il semble en fait que des phénomènes plus complexes interviennent. Les catéchines comme d'autres polyphénols agiraient plutôt par une modulation des voies de signalisation cellulaires, entraîne ainsi des changements dans l'expression des gènes au niveau cellulaire. Les modifications dans l'expression des gènes induisent à leur certaines modifications métaboliques à l'intérieur de la cellule, avec de possibles conséquences sur la santé.

Les résultat obtenus dans notre étude ont révèlé que la consommation du the vert quotidiennement pendant deux mois a permis de réduire d'une manière significative le taux lipidiques dans les quatre groupes.

Ces résultats suggèrent que le thé vert peut être a pu protéger l'endothélium du stress oxydant.

De nombreuses études réalisées sur des vaisseaux isolés comme l'aorte ou l'artère mésentérique de rat montrent que des extraits concentrés de polyphénols ou des composés polyphénoliques purs induisent une relaxation des vaisseaux dépendante de la présence de l'endothélium (Andriambelason E, et *al.*,1997).Il a été montré que l'action des polyphénols sur l'endothélium vasculaire est due à la production du NO, cela en mesurant directement sa production par les expériences de résonance paramagnétique électronique ,Le dosage sanguin de NO réalisé chez l'Homme a montré que 30 min après la consommation the vert et de polyphénols, le taux de NO augmente de 30 et 40 nM respectivement. Parallèlement, une

réduction de la pression sanguine de 11 mmHg et une augmentation du rythme cardiaque sont observées (Matsuo S, et al., 2010) En revanche, les mécanismes par lesquels les polyphénols activent la production de NO endothélial ne sont pas encore clairement élucidés. De même, les travaux de (Ramasamy et al., 1999) montrent que les antioxydants phénoliques tels que l'acide caféique induisent la production de NO endothélial. Toutefois ces résultats suggèrent ainsi que les polyphénols peuvent induire un signal dans la cellule endothéliale et de ce fait moduler directement la production de NO (Andriambeloson E et al., 1999) Les polyphénols sont des composés capables de moduler l'homéostasie calcique. Ainsi, le resveratrol et la quercétine induisent une élévation de la $[Ca^{2+}]_i$ en activant préalablement des canaux K^+ ou en inhibant les Ca^{2+} -ATPases du réticulum endoplasmique dans les cellules endothéliales (Li HF et al., 2009) La stimulation des cellules endothéliales induit une augmentation à la fois de la teneur cytosolique en calcium ($[Ca^{2+}]_i$) et de la phosphorylation sur la tyrosine de protéines intracellulaires.

Il est aussi connu que les polyphénols peuvent moduler la teneur en NO en agissant sur les phosphodiésterases (PDE) présentes dans les cellules endothéliales : PDE2 et PDE4

(Lugnier C et al., 1990) L'inhibition des PDE par les polyphénols et plus particulièrement par la delphinidine (Beretz A et al., 1986) augmente le NO dans les cellules endothéliales. La consommation modérée à plus long terme de polyphénols modifie également la motricité vasculaire. En effet, le gavage de rats avec des polyphénols pendant 7 jours a pour effet d'améliorer la fonction endothéliale, reflétée par une relaxation plus importante à l'acétylcholine liée à une augmentation de la production de NO endothélial. De manière concomitante, une réduction de la pression artérielle sans induction d'un stress oxydatif (Diebolt M et al., 2001)

La supplémentation alimentaire des rats en polyphénols pendant 3 semaines produit les mêmes effets et s'accompagne d'une élévation de l'activité dans le ventricule gauche et dans l'aorte de ces animaux (Bernatova I et al., 2002) Bien que cela n'ait jamais été mis en évidence dans les tissus d'animaux gavés. De plus, les polyphénols ont été très largement décrits comme des inhibiteurs de l'activité NO-synthase inductible. (Paquay JB et al., 2002) suggérant une protection des polyphénols contre les effets délétères du NO.

Camellia sinensis est connu par la teneur de 70 % des catéchines de ce fait nos résultats suggèrent l'effet vasculaire des polyphénols.

La consommation d'aliments riches en polyphénols réduit le développement de nombreuses pathologies, telles que le cancer, l'ischémie cardiaque, l'athérosclérose et l'hypertension

(Hertog MG et al., 1993) Cela peut-être expliqué par le fait que ces composés ont la capacité de modifier de nombreux facteurs impliqués dans la genèse de ces maladies. Les polyphénols sont en effet capables d'abaisser la pression artérielle chez le rat (Bernatova I et al., 2002) et d'empêcher l'oxydation des LDL (Osakabe N et al., 2002) et d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, d'empêcher l'agrégation plaquettaire de stabiliser les cellules immunitaires et de promouvoir le relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires. Ils ont ainsi été décrits comme étant des antioxydants, des anti-agrégants plaquettaires, des anti-inflammatoires, des anti-allergènes, des anti-thrombotiques et des anti-tumoraux. Leurs propriétés sont liées au fait qu'ils peuvent moduler l'activité de nombreuses protéines intracellulaires (les protéines kinases, les phospholipase, l'adénylate cyclase, les ATPases, les cyclo-oxygénases (COX), les NOS ou le cytochrome P450) et agir sur différents types cellulaires (les cellules musculaires lisses ou cardiaques, nerveuses ou diverses cellules tumorales). Au niveau des cellules endothéliales, les polyphénols sont capables de moduler l'activité, l'expression et/ou la sécrétion de divers facteurs impliqués dans le maintien d'une surface endothéliale anticoagulante, fibrinolytique et par conséquent anti-thrombogène. Par exemple, ils abolissent l'expression du facteur tissulaire, initiant la cascade de la coagulation, ou de molécules d'adhésion (tels que ICAM-1, VCAM-1 ou la E-sélectine), permettant le recrutement et l'adhésion des cellules du sang circulant. Les polyphénols peuvent aussi induire l'expression de l'activateur tissulaire de plasminogène (t-PA) et de l'urokinase (uPA), responsables de la fibrinolyse. Une réduction de 58 % de la taille du thrombus, chez des rats ayant consommé polyphénols pendant 10 jours, illustre parfaitement les effets fibrinolytiques et antithrombotiques des polyphénols (Wollny T et al., 1999). De nombreuses pathologies sont le résultat d'une altération de la fonction anticoagulante et régulatrice du tonus vasculaire de l'endothélium. Les polyphénols et les anthocyanes ont été décrits comme étant de puissants protecteurs du système cardiovasculaire. Cela n'est pas uniquement lié à leurs effets sur les macromolécules (comme les LDL oxydées) ou sur les cellules circulantes (les leucocytes et les plaquettes) mais également à leur capacité d'agir directement sur l'endothélium vasculaire. Ainsi, les effets spécifiques des polyphénols sur l'endothélium vasculaire et principalement sur les différents paramètres endothéliaux impliqués dans le contrôle de la vasomotricité par l'endothélium. Nous évoquerons également les effets connus des polyphénols sur la migration, la prolifération et l'apoptose des cellules endothéliales qui sont des processus impliqués dans le remodelage vasculaire et l'angiogénèse. Cela permettra de mieux appréhender les raisons pour lesquelles des propriétés vasculoprotectrices ont été attribuées à ces composés.

D'après IMAI K et NAKACHI K.,1995 les ROS induire des lésions tissulaires importantes et des modifications des lipides et des protéines dans la paroi du vaisseau. L'hypothèse antioxydant porté principalement sur la modification oxydative des LDL rendant plus athérogènes pour favoriser la formation de cellules spumeuses dans L'intima. Bien que les mécanismes exacts conduisant à l'oxydation des LDL in vivo ne sont pas encore entièrement compris, il semble être l'un des premiers changements menant à la progression de l'athérosclérose. En outre, les LDL oxydées est intimement impliquée dans la transition des lésions athérosclérotiques. Une variété de lipides et de protéines, qui sont générés de la peroxydation lipidique. Cependant, l'oxydation des LDL seule ne peut expliquer le complexe rapporte au stress oxydatif et l'athérosclérose.

L'athérosclérose est originaire de la dysfonction endothéliale et l'inflammation.

L'Augmentation de la production de ROS des cellules endothéliales est une cause majeure de dysfonctionnement, dans l'athérosclérose expérimentale et clinique. Les ROS entraîne une diminution rapide de l'oxyde nitrique (NO) (Paquay et *al.*,2002) ou la disponibilité, due en partie à l'inactivation de NO par superoxyde. En plus de son effet vasodilatateur, ne protège contre les blessures, l'inflammation vasculaire et thrombose. La dysfonction endothéliale est un fort prédicateur indépendant de futurs événements cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, coronaropathie et des syndromes coronariens aigus. (Andriambelason et *al.*,1999)

L'un des arguments les plus convaincants pour un rôle majeur du stress oxydatif dans la pathogenèse de la maladie de l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires l'efficacité des antioxydants naturels chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

Une alimentation riche en antioxydants macronutriments, en particulier les fruits et légumes,d'après Dr Jean Seignalet 2003 est recommandée pour tous les individus, et certains types de régimes tels que le régime méditerranéen, il a été démontré être très bénéfique dans le la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronarienne.

Plusieurs études on montre l'Effet nutritionnels et métaboliques des catéchines grâce a ses caractéristique,les composes bioactifs du thé sont les flavonoïdes qui peuvent être séparés, en flavanols . Qui sont présentes dans le thé inclut les catéchines, sous forme de dimères et des polymères, et les théarubigines et les théaflavines flavonols comprennent le kaempférol, la quercétine et la myricitine (Odile Jacob, 2007.)

Discussion

La présente étude suggère que *camellia sinensis* a un effet bénéfique à l'athérosclérose par la diminution des taux lipidiques et du stress nitrique peut être. Ces résultats soutiennent plus au moins son utilisation dans le sud d'Algérie et au Moyen-Orient, en médecine traditionnelle dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires pour identifier les molécules biologiquement actives afin de donner avec précision le/les mécanisme(s) moléculaire(s) responsable(s) de cet effet antioxydant.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En algérie la médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement des maladies cardiovasculaires sachant que l'athérosclérose constitue un véritable fléau en Algérie. Le nombre d'études en matière de recherche de nouvelles molécules capables de prévenir l'apparition des complications liées à l'athérosclérose reste très limité.

Depuis la première définition évoque d l'athérosclérose, de nombreux éléments sont venus s'ajouter aux mécanismes de sa formation et dont nous avons assemble les grandes étapes. Les études épidémiologiques avaient fourni les premières étapes preuves que les modifications oxydatives des lipoprotéines est l'étape clé dans la reconnaissance et la captation des LDL par les macrophages sous endothéliaux donnant ainsi naissance aux cellules spumeuse (atherogenese).

Dans cette étiologie l'utilisation de *camillia sinensis* a action diverse (antioxydants) est favorablement testée dans ce travail. L'ensemble de notre travail a permis de souligner les effets bénéfiques de l'administration de *camillia sinensis* soit la baisse de cholestérol et HDL LDL et les triglycérides

Au cours des années récentes d'innombrable démonstration ont été reportés sur l'augmentation de la production de l'espèce réactivée de l'oxygène au cours de l'atherogenèse. Les résultats obtenus dans le présent travail montrent clairement que le thé vert a une action directe sur l'endothélium.

Dans la première partie nous avons confirmé l'effet hypolipidémie de thé vert nos résultat indiquent que *camellia sinensis* présentes une haute activité hypolipidémique chez les patients atteints d'athérosclérose

Dans la deuxième partie nous avons comparée l'effet de thé vert sur différents paramètres lipidiques par rapport aux satins, nous avons conclu que le thé vert au même effet que les satins et plus efficace dans les triglycérides.

L'administration du thé vert avec un régime alimentaire rend les paramètres lipidiques très équilibrés.

Des explorations plus poussées dans l'étude des facteurs de risques principalement l'homocysteine et l'hypertension artérielle, le mode d'alimentation avec phytothérapie et dans la mise au point d'un modèle cellulaire répondant a l'atherogenèse constituent actuellement la nouvel et meilleure approche dans la prévention des processus atherogenèse pouvant éventuellement débiter sur l'athérosclérose associée aux complications cardiovasculaire.

Référence bibliographique

AHMAD N., HASAN M. (1999). Green tea polyphenols and cancer: biological mechanisms and practical implications. *Nutrition Review*; March; 78-83.

ALSCHULER L. (1998). Green Tea: Healing tonic. *Am J Nat Med*: 5; 28-31?

ANDRIAMBELOSON E., KLESCHYOV A.L., MULLER B., BERETZ A., STOCLET J.C.,

ANDRIANTSITOHAINA R. (1997). Nitric oxide production and endothelium dependent

Vaso relaxation induced by wine polyphenols in rat aorta.

Br J Pharmacol; 120:1053–8.

BABIOR BM. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 109:33–44?

BAKKER S.J., IJZERMAN R.G., TEERLINK T. (2000). Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis*; 148:17-21.

BALDUS S., HEESCHEN C., MEINERTZ T. (2003). Myeloperoxidase serum levels predict risk inpatients with acute coronary syndromes. *Circulation*;108:1440-5.

BEGHIN L., CAPPS N., DUHAL N., DAVIES J., STOELS B., LUC G. (1999). Metabolism of apolipoproteins AI and All in a patient with paradoxal reduction in high density lipoprotein due to ciprofibrate. *Ann. Clin. Biochem.* 36: 523-25.

BELLOMO G. (1995). Autoantibodies against oxidatively modified LDL in NIDDM. *Diabetes*; 44: 60-6.

BERNATOVA I., PECHANOVA O., BABAL P., KYSELA S., STVRTINA S.,

ANDRIANTSITOHAINA R.(2002). Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling

and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am J Physiol*

Heart Circ Physiol ;282:H942–8.

BEN-HORIN S., BARDAN E., BARSHACK I., ZAKS N., LIVNEH A. (2003). Cholesterol crystal embolization to the digestive system: characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol*;98: 1471–9.

BERLINER J.A . (1995). Arteriosclerosis: basic mechanism, oxidation, inflammation and genetics.*Circulation.* 91: 2488-96.

BETTERIDGE D.J. (1996). Cholesterol lowering and secondary prevention of CHD - the evidence of benefit is unequivocal. *Ch. 16: 261-71.*

BERETZ A., BRIANCON-SCHEID F., STIERLE A., CORRE G., ANTON R., CAZENAVE

- J.P.(1986).** Inhibition of human platelet cyclic AMP phosphodiesterase and of platelet aggregation by a hemisynthetic flavonoid, amentoflavone hexaacetate. *Biochem Pharmacol* ;35:257–62.
- BONNEFONT B.D., GARDES A.M., JORE D., DELATTRE J. (1998).** Lipoproteins de haute densite et theorie oxydative de l'atherosclerose.sang thrombose vaisseaux. 10 : 166-74.
- BOREL J., CARON J., CHANARD J., LEUTENEGGER M., NAQUART F.X., POTRON G., RANDOUX A., ZEITOUN P. (1984).** Biochimie des maladies cardio-vasculaires. In « comment prescrire et interpreter un examen de biochimie ». p 651. (Ed) Maloine S.A ; Paris.
- BRENNAN M.L., PENN M.S., VAN LENTE F. (2003).** Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*;349:1595-604.
- BROWN M.L., HESLER C., TALL A.R. (1990).** Plasma enzymes and transfer proteins in cholesterol metabolism .*Curr Opin Lipidol*.1:122-7.
- BROWN M.G., GOLDSTEIN J.L.(1986).** receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*;232:34–47.
- BRUKERT E., GIRAL P., DAIROU F., DE GENNES J.L. (1988).** Lipoproteins de haute densite-cholesterol : metabolisme et role dans l'atherosclerose. *Presse Med* .17(17) : 862-66.
- BURSTEIN M. (1970).** *Lipid. Res.* 11 : 583.
- Bush TL., Barrett-Connor E., Cowan LD., Criqui MH., Wallace RB., Suchindran CM., Tyroler HA., Rifkind BM.(1987).** Cardiovascular mortality and noncontraceptive estrogen use in women : results from the Lipid Research Clinic's Program Follow-up Study. *Circulation*, , 75, 1102-1109.
- BURK RF. (2002).** Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care* , 5 : 47-49.
- CANTIN P.A.(1999).** Oxidant and antioxidants in lung injury. In: *Lam and Other Diseases Characterized by Smooth Muscle Proliferation*, Moss J. New York: Dekker, 519 - 531.
- CAPRON L. (1996).** Evolution des theories sur l'atherosclerose. *Rev.*
- CHANU B., JACOTOT B. (1998).**Dyslipoproteinemie atherogenese : donnees epidemiologiques generales. *Actualites d'angiologie*. 222 : 43-7.
- CHAPMAN M.J., LAPLAUD P.M., LUC G., FORGEZ P., BRUCKERT E., GOULINET S., LAGRANGE D. (1988).** Further resolution of low density lipoprotein, spectrom in normal human plasma: Physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultra centrifugation. *J.Lipid. Res.* 29 : 442-58.
- CHEN L., ZHAO L., GAO Q. (2005).** Generation and analysis of expressed sequence tags from the tender shoots cDNA library of tea plant (*Camellia sinensis*). *Plant Sci* 168:359–363
- CHERIF L. (1996).** A clinical trial of a titrated olea extract in the treatment of essential arterial

hypertension. *Pharm. Belg.* 51(2):69- 71.

COHEN A. (1997). Cardiologie et pathologie vasculaire.

COLLINS A, (1997). Comet assay in human biomonitoring studies:reliabilty, validation and applications. *Environ Mol Mutagen*;30: 139-46.

COMHAIR S.A., ERZURUM S.C. (2002). Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 283: 246 - 255.

CORDA S. (2001). Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol*;24(6):762—8.

CORDA S. (2001). Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide. *Am J Respir Cell Mol Biol*;24(6):762—8.

CRAIG W. Y. (1995) Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein: a review of clinical findings and assay methodology. *J Clin Lab Anal*; 9: 70-4.

CRAPO JD. (1997). Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 17: 393 - 403.

CYRUS T., PRATICO D., ZHAO L. (2001). Absence of 12/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation*;103:2277-82.

CYRUS T., WITZTUM JL, RADER DJ.(1999). Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Clin Invest*;103:1597-604.

DAIROU F., DE GENNES J.L. (1989). Epidemiologie et genetique des hyperlipoprotéinemies atherogène. *Encycl. Med. Chir.* 10368 I3¹⁰ : 9p.

DE Boeck Universite. Paris GRUNDY S.M. (1983). Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Ann. Rev. Nutr.* 3 : 71-96

DEJAGER S., TURPIN G. (1998). Heterogeneite des LDL et potentiel atherogene. *sang thrombose vaisseaux.*10 : 5-14.

DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELOT. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC editions medicales internationales Paris, 1 - 405.

DENEKE SM., FANBURG BL. (1989). Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 257: 163 - 173.

- DIETSCHY J.M., TURLEY D., SPADY D.K.(1993).** Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species. *J .Lipid. Res.*34: 1637-59.
- DIEBOLT M., BUCHER B., ANDRIANTSITOHAINA R.(2001).** Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension* ;38:159–65.
- DROUET L. (1999).** Thrombose et ses cibles therapeutiques. *Rev. prat* 49 : 1617-23.
- ESTERBAUER H. (1993).** Cytotoxicity and genotoxicity of lipid – oxidation products. *Am. J. Clin. Nutr.*57 :779-86.
- DUPLAA C., COUFFINHAL T., LABAT L., MOREAU C., PETIT JEAN ME., DANIEL LAMAZIERE JM. (1996).** Monocyte-macrophage recruitment and endothelial adhesion protein expression in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*;121: 253–66.
- EDDOUKS M. , OUAHIDI ML .,FARID O., MOUFID A .,KHALIDI A., LEMHARDI A. (2007).**l'utilisation des plantes medicinales dans le traitement du diabetes au maroc.phytotherapie,5 :264-270.
- ESTERBAUER H. (1992).** Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *NutrMetab Cardiovasc Dis*; 2: 55-7.
- EUROMONITOR. (2006)** .Industry Statistics
- FAVIER A. (1997).** Le stress oxydant: inter& de sa mise en evidence en biologie medice et problemes poses par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin*, **55 (1)** : 9 - 16.
- FAVIER A. (2003).** Inter& conceptual et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *L'actualite Chimique*, 108 - 115.
- FIEVET C., IGAU B., BRESSON R., DROWN P., FRUCHART J.C. (1995).** Non-enzymatique glycosylation of apolipoprotein A-I and its functional effects. *Dia. Metab.* 21 : 95-8.
- FISHER A.B., DODIA C., MANEVICH Y., CHEN JW. , FEINSTEIN SI .(1999).** Phospholipid Hydroperoxides Are Substrates for Non-selenium Glutathione Peroxidase. *The journal of biological chemistry*, 274 : 21329 - 21334.
- FUJIHARA T., NAKAGAWA-IZUMI A., OZAWA T., NUMATA O.(2007).** Highmolecular-weight polyphenols from oolong tea and black tea: purification, some properties, and role in increasing mitochondrial membrane potential. *Biosci Biotechnol Biochem* 71:711–719
- GERARD-MONNIER D., CHAUDIERE J. (1996).** Metabolisme et fonction antioxydante du glutathion. *Path Biol*, 44: 77 - 85.
- GINSBERG H.N., GOLDBERG I.J.(1998).** Disorders of lipoprotein metabolism. In FAUCI AS (Ed) *Harrison 's Principles of Internal Medicine*.

- GLASS C.K, WITZTUM J.L. (2001).** Atherosclerosis: The road ahead. *Cell*;104:503–16.
- GOLDSTEIN S., MEYERSTEIN D., CZAPSKI G. (1993).** The Fenton reagents. *Free Rad Biol Med*, 15: 435 - 445.
- GOUDABLE J., FAVIER A. (1997).** Radicaux libres oxygenes et antioxydants. *Nutr Clin Mdtabol*, 11:115 - 120.
- GRAHAM HN.(1992)** Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med*;21:334-350.
- GRATTAPAGLIA D., SEDEROFF R. (1994)** Genetic linkage maps of *Eucalyptus grandis* and *Eucalyptus urophylla* using a pseudotestcross: Mapping strategy and RAPD markers. *Genetics* 137:1121–1137
- GRIGNON G. (1996).** Cours d'histologie. Chap « Appareil circulatoire ». p167. (Ed) Elipses. Paris
- GRODSTEIN F.(1997).** Postmenopausal hormone therapy and mortality, 336, 1769-1775.
- GURR D. (1992).** Dietary lipids and coronary heart disease, old evidence, new perspective. *Prog. Lipid. Res.* 31(3): 195.
- HACKETT C.A., WACHIRA F.N., PAUL S., POWELL W., WAUGH R. (2000).** Construction of a genetic linkage map for tea (*Camellia sinensis*). *Heredity* 85:346–355
- HAFFHER SM., LEHTO S., RONNEMAA T., PYORALA K., LAAKSO M.(1998).** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* ;339:229-34.
- HALLIWELL B. (1989).** Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol*, 70 : 737 - 757.
- HALLIWELL B., GUTTERIDGE JMC. (1999).** editors. Free radicals in biology and medicine. 3rd. Oxford: Oxford University Press.
- HARJAI K.J. (1999).** Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med*;131:376–86
- HERTOG M.G., FESKENS E.J., HOLLMAN P.C., KATAN M.B., KROMHOUT D.(1993)** Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*;342:1007–11.
- HERTOG M.G., HOLLMAN P.C., KATAN M.B., KROMHOUT D.(1993).** Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer* ;20:21–9.
- HOKANSON J.E., AUSTIN M.A. (1996).** Plasma triglycerides is a risk factor for cardio-vascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol. A meta analysis of population based

prospectives studies. *J Cardiovasc. Risk* 3: 2143-219.

HOLLMAN P.C., FESKENS E.J., BUENO DE MESQUITA H.B., KROMHOUT D.(1999) Catechine Intake and associated dietary and lifestyle factors in

HOLVOET P. (1998). Oxidized LDL in patients with transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 18: 100-7.

HUET O. (2007). Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(3):821—6.

HULLEY S., GRADY D., BUSH T.(1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 280, 605-613.

JOHNSON C.L., RIFKING B.M., SEMPOS C.T. (1993). Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA*. 269:3002-8.

JOHNSON C.L., RIFKING B.M., SEMPOS C.T. (1993). Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA*. 269:3002-8.

JONASSON L., HOLM J., SKALLI O., BONDJERS G., HANSSON G.K. (1986) Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*;6:131–8.

KATAN., ZOCK., MENSINK R.P. (1994). Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans. *Am. Clin. Nutr.* 1017S

KAUNDUN S.S.,MATSUMOTO S. (2003). Development of CAPS markers based on three key genes of the phenylpropanoid pathway in tea, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, and differentiation between assamica and sinensis varieties. *Theor Appl Genet* 106 375–383

KEANEY J.F., SCHWAERY G.T., XU A., NICOLOSI R.J., LOSCALZO J., FOXALL T.L., VITA J.A. (1994). 17 β -oestradiol preserves endothelium vasodilator function and limits low density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation*, 89 (5) : 2251 - 2259.

LAKENBRINK C., LAPCZYNSKI S., MAIWALD B.(2000) Engelhardt UH. Flavonoids and other polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. *J Agric Food Chem.* Jul; (7): 2848-52.

LANPHER B . (2006). Inborn errors of metabolism: The flux from Mendelian to complex diseases. *Nat Rev Genet* 7:449, [PMID: 16708072]

LEWIN B. (2004) .Genes VIII. Oxford, Oxford University Press

LAMBERT J., D., SANG., S. M. YANG., C. S. (2007). Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites. *Molecular Pharmaceutics* 4: 819-825.

LEONI J. (2001). Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanisme et prévention de l'athérotrombose. Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-Comté. n°25-01-02

LEONI J. (2001). Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanisme et prévention de l'athérotrombose. Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-Comté. n°25-01-02.

LEONI J.(2001). Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanisme et prévention de l'athérotrombose. Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-Comté. n°25-01-02.

LI HF., CHEN S.A., Wu SN.(2000). Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca²⁺-activated K⁺ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res*;45:1035–45.

LINDAU-SEHPARD B., SHAFFER J. (1993). Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. *Free Rad Biol Med*, 15 : 581 – 8

IJIMA K., YOSHIKAZUMI M., HASHIMOTO M., KIM S., ETO M., AKO J.(2000). Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* ;101:805–11.

LOTITO S.B., FREI B.(2006) Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free radic Biol Med*. Dec 15;41 (12): 1727-46.

LUGNIER C., SCHINI VB.(1990). Characterization of cyclic nucleotide phosphodiesterases from cultured bovine aortic endothelial cells. *Biochem Pharmacol*;39:75–84.

MAGGI E. (1994). LDL oxidation in patients with atherosclerosis. A study for in vitro and in vivo oxidation markers. *Arterioscler Thromb*;14: 1892-9.

MANACH C., MAZUR A., SCALBERT A. (2005) Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 16:77-

MASTUMOTO H., QNEM TM INAGAKE M., NAKATANI H., IWATAY., TAKAHASHI T., NISHIMURA H., NISHINO H., NAKAGAWA K., MIYAZAWA T.(1996) inhibition of mucosal lipid hyperoxidation by green tea extract in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colonic carcinogenesis. *Cancer Lett*. Jul 12;104(2):205-9.

MATSUMOTO S., TAKEUCHI A., HAYATSU M., KONDO S.(1994). Molecular cloning of phenylalanine ammonia-lyase cDNA and classification of varieties and cultivars of tea plants (*Camellia sinensis*) using the tea PAL cDNA probe. *Theor Appl Genet* 86:671–675

MATSUO S., NAKAMURA Y., TAKAHASHI M., OUCHI Y., HOSODA K., NOZAWA

- M.(2001).** Effect of red wine and ethanol on production of nitric oxide in healthy subjects. *Am J Cardiol*;87:1029–31.
- MAYR M., KIECHL S., WILLEIT J., WICK G. XU Q. (2000).** Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation*;102:833–9.
- MCNALLY J.S., DAVIS M.E., GIDDENS D.P., (2003).** Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* ;285:H2290-7.
- MEISTER A., ANDERSON M.E .(1983).** Glutathione. *Annu Rev Biochem* 52 : 711 - 760.
- MENNEN L., SCALBERT A. (2007).** A new food composition table for dietary polyphenols. 10th European
- MIDDLETON., KANDASWAMI C., THEOHARIDES T.C.(2000).** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*;52:673–751
- MOORTELE S. (1998).** Nutrition et risque cardiovasculaire, les therapies du futur. *Option. Bio.* 208 : 6-7.
- New England Journal of Medicine .(1999) ; 340 (2) : 115-126**
- NOOKABKAEW S., RANGKADILOK N., SATAYAVIVAD J .(2006)** Determination of trace elements in herbal tea products and their infusions consumed in Thailand. *J Agric Food Chem* 54:6939–6944
- OTA S., TANAKA J .(1999)** RAPD-based linkage mapping using F1 segregating populations derived from crossings between Chapter 6 Tea 125tea cultivar “Sayamakaori” and strain “Kana-Ck17”. *Breed Res* 1(Suppl 1):16
- PARK J., KIM J., HAHN B., KIM K., HA S., KIM J., KIM Y. (2004)** EST analysis of genes involved in secondary metabolism in *Camellia sinensis* (tea), using suppression subtractive hybridization. *Plant Sci* 166:953–961
- PAALADINESH .,THAVENDIRANATHAN., AKSHAY B., ALAN B., NITEESH K., CHOUDHRY., ARCH INTERN Med. (2006);166:2307-2313.**
- PARKS E J., HELLERSTEIN M.K. (2000).**Carbohydrate induced hypertriacylglycerolemia : Historical perspective and review of biological mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*77: 412-33

- PARKS E .J., HELLERSTEIN M.K. (2000).**Carbohydrate induced hypertriacylglycerolemia : Historical perspective and review of biological mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*77: 412-33
- PICARD S. (1998).** LDL oxydees et athrosclerose. *Sang thrombose vaisseaux.* 10 :. 15-20.
- PIETRZIK K., BRONSTRUP A. (1998).** Vitamins B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. *Eur. J Pediatr.*157 [suppl 2] : S135 - S8
- PILARDEAU P. (1995).** Biochimie et nutrition des activites physiques et sportives, (1) le metabolisme energetique. Chap « metabolisme des lipides ». p175. (Ed) MASSON, Paris
- PILARDEAU P. (1995).** Biochimie et nutrition des activites physiques et sportives, (1) le metabolisme energetique. Chap « metabolisme des lipides ». p175. (Ed) MASSON, Paris. *Prat.* 46 : 533-7.
- PINCEMAIL J. (1998).** Espèces oxygénées en médecine humaine: une approche didactique. *Vaisseaux, Coeur, Poumon;* 3: 133–8.
- RAMASAMY S., DRUMMOND GR., AHN J., STOREK M., POHL J., PARTHASARATHY S.(1999).** Modulation of expression of endothelial nitric oxide synthase by nordihydroguaiaretic acid, a phenolic antioxidant in cultured endothelial cells. *Mol Pharmacol;*56:116–23.
- SALONEN J. T. (1992).** Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet;* 339: 883-7.
- SCALBERT A., MANACH C., MORAND C., RÉMÉSY C., JIMÉNEZ L. (2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutre* 45: 287-306.
- SCHULTZ D., HARRISON D.G. (2000)** Quest for fire: seeking the source of pathogenic oxygen radicals in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol;*20:1412–3 [editorial;comment].
- SHARMA P., KUMAR S .(2005)** Differential display-mediated identification of three drought-responsive expressed sequence tags in tea [*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze]. *J Biosci* 30(2):231–235
- SLYPER A.H. (1994).** Low density lipoprotein density and Atherosclerosis. *JAMA.* 272: 305-8.
- SPADY D.K., WOOLLET L.A., DIETSCHY J.M. (1993).** Regulation of plasma LDL – cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Ann. Rev. Nutr.*13 : 355-81.
- SPITTLE MA., HOENICH NA., HANDELMAN GJ., ADHIKARLA R., HOMEL P., LEVIN NW. (2001).** Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis;*38:1408–13. Panagiotis Korantzopoulos
- TALL A., SWENSON T., HESLER C., GRANOT E. (1987).** Mechanisms of facilitated lipid transfer mediated by plasma lipid transfer proteins. *New. Compr. Biochem.* 14 :277-97

- TANAKA J., HIRAI N., TANIGUCHI F., YAMAGUCHI S.(2004).** Estimations of the genome-sizes of *Camellia sinensis*, *C. japonica* and their interspecific hybrids by flow cytometry. *Tea Res J* 98(Suppl):88–89
- TANAKA J., IKEDA S. (2002).** Rapid and efficient DNA extraction method from various plant species using diatomaceous earth and a spin filter. *Breed Sci* 52:151–155
- TANAKA J., OTA SM. (2002).** Detection of maternally inheritable RAPDs using the F1 populations derived from reciprocal crossing on tea. *Breed Res* 4:215–222
- TANAKA J., OTA SM., TAKEDA YOSHIYUKI .(2003).** The garden-variety *Camellia* ‘Robiraki’ derived from crossing between *Camellia japonica* as a seed parent and *C. sinensis* as a pollen parent. Application of RAPD and an SSR marker analysis to tea breeding by interspecific hybridization. *Breed Res* 5:149–154
- TANAKA J., SAWAIY.,YAMAGUCHI S. (1995).** Genetic analysis of RAPD markers in tea. *Jpn J Breed* 45(Suppl 2):198
- TANAKA J., TANIGUCHI F.(2003).** Allele-specific e-RAPD MSRS8E can screen efficiently the mulberry scale resistant individuals by resistant geneMSR.<http://www.naro.affrc.go.jp/top/seika/2003/vegetea/ve03030.html>
- TANAKA J., YAMAGUCHI N., NAKAMURA Y. (2001).** Pollen parent of tea cultivar Sayamakaori with insect and cold resistance may not exist. *Breed Res* 3:43–48
- TANAKA J., YAMAGUCHI S .(1996).** Use of RAPD markers for the identification of parentage of tea cultivars. *Bull Natl Res Inst Veg Ornam Plants Tea* B9:31–36
- THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. (1989).** 320(14) : 915-924)
- TUNICK P.A., KRONZON I. ATHEROMAS. (2000).** of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol*; 35:545–54.
- WACHIRA F.N., POWEL W., WAUGH R. (1997)** An assessment of genetic diversity among *Camellia sinensis* L. (cultivated tea) and its wild relatives based on randomly amplified polymorphic DNA and organelle-specific STS. *Heredity* 78:603–611
- WACHIRA F.N., Tanaka J. TAKEDA Y. (2001)** Genetic variation and differentiation in tea germplasm revealed by RAPD and AFLP variation. *J Hort Sci Biotechnol* 76
- WILLIAMSON G. (2000)** dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* 130: 2073S-2085S

ABSTRACT

STUDY OF THE RELATION BETWEEN GREEN TEA, THE CARDIOVASCULAR DISEASE AND OXIDATIVE STRESS

During atherosclerosis lipid abnormalities are frequent and adjudications, important factors involved in the development of complications related by the atherosclerosis. Several plants showed a hypolipidemic activity and capacity to prevent the toxic effects of oxidative stress in atherosclerosis. *Camellia sinensis* commonly called green tea is widely used in traditional medicine in Asia and south of Algeria to treat cardiovascular diseases.

The objective of this study was the possible effect hypolipidemic of *Camellia sinensis* during two months in patients with coronary disease. The results obtained in the present study clearly show that lower of lipid parameters LDL, HDL, triglycerides, cholesterol, compared with controls and the significant effect of *Camellia sinensis*.

However, further studies are needed to identify biologically active molecules to give the precise molecular mechanisms of these effects.

ملخص

دراسة العلاقة ما بين الشاي الأخضر، أمراض القلب الوعائية والإجهاد التأكسدي

يعتبر الاختلال في الليبيدات لدى مرضي القلب أمر معتاد و واضح إذ تعتبر هذه الاضطرابات من العوامل الهامة التي تؤدي إلى ظهور المضاعفات المرتبطة بأمراض القلب الوعائية .حيث أظهرت العديد من النباتات أنها تملك تأثير مخفف للدهون و قدرة في تحسين أثار الإجهاد التأكسدي . يستعمل الشاي الأخضر *CAMELLIA SINENSIS* علي نطاق واسع في آسيا و في الجنوب الجزائري أي الصحراء لعلاج أمراض القلب و الأوعية و الشرايين .

فلهذا يهدف هذا البحث إلي دراسة الأثر المخفف للدهون الكوليسترول الجليسيرات الثلاثية و ذلك بمقارنة النتائج المحصل عليها في الأربع مجموعات في حين كل مجموعة تتعاطى الشاي الأخضر والستاتينات بالإضافة إلى النظام الغذائي .

حيث أوضحت النتائج أن للشاي الخضر أثر إيجابي مقارنة مع الشواهد و المرضى المتعاطون للستاتينات.

ومع ذلك, دراسات جديدة ضرورية لتحديد الجزيئات البيولوجية النشطة المسؤولة عن هذه النتائج.

NOM : KABOUCHE

PRENOM : SAMY

TITRE : ETUDE DE LA RELATION DU THE VERT. MALADIES CARDIOVASCULAIRES, ET STRESS OXYDANT.

NATURE DE MAGISTERE : MAGISTERE EN PHYSIOPATHOLOGIE CELLULAIRE

RESUME

Au cours de l'athérosclérose, les anomalies lipidiques et le stress oxydant sont fréquents prononcés et représentent des facteurs importants en cause dans le développement des complications liée à l'athérosclérose. Plusieurs plantes ont montre une activité hypolipédimique et antioxydante, et une capacité de prévenir les effets toxiques du stress oxydatif. Au cours de l'athérosclérose ; *Camellia sinensis* communément appelé thé vert est largement utilisée en médecine traditionnelle en Asie et dans le sud d'Algérie pour traiter les maladies cardiovasculaires.

L'objectif de cette étude est d'élucider l'effet hypolipédimique de *Camellia sinensis* chez les malades coronariens.

Les résultats obtenus dans la présente étude montrent clairement que la diminution des taux des paramètres lipidiques LDL, HDL, TRIGLYCERIDES, CHOLESTEROL, par rapport aux témoins et l'effet important de *Camellia sinensis* par rapport aux satins.

Toutefois, de nouvelles études sont nécessaire afin d'identifier les molécules biologiques actives pour donner avec précision sur les mécanismes moléculaire de ces effets.

MOTS -CLES : *Camellia sinensis*, stress oxydant, antioxydant, hypolipédimique, satins.

Présidente : D. SATTA

Rapporteur : D. ZAMA

Examineurs : k. LALAOUI

S. AMEDDAH

prof . Université de Constantine

MC . Université de Constantine

MC . Université de Constantine

MC . Université de Constantine