

République algérienne démocratique et populaire

*Ministère de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche Scientifique*

Université de Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale



جامعة قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité toxicologie et santé

THEME

L'effet protecteur de thé vert vis-à-vis la toxicité cardiaque provoquée par l'éthanol

Présenté et soutenu par :

Benaskeur rabe

Le: 23/06/2014

Belhour hosna

Devant le jury :

Président du jury : Mr. Menad Ahmed Prof. Université de Constantine 1

Rapporteur : *M^{me}* Amrani Amel M.C Université de Constantine 1

Examineur : *M^{elle}* Ihoual Safia M.A Université de Constantine 1

Mr. Bouldjadj Redouane M.A Université de Constantine 1

Année universitaire

2013 /2014

Remerciements

Tout d'abord nous remercions Dieu qui nous a donné la force et la patience afin de réaliser ce modeste travail.

Nous avons eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'Université Mentouri Ahmed I de constantine, cependant, nous tenons à remercier tous les enseignants du département sans exception ; et surtout de notre spécialité Toxicologie et santé :Mr. Laalaoui, Me. Amadeh et Me zaama.

Nous soutenons remercier très chaleureusement Madame Amrani Amel, notre directrice de thèse durant ces 3 ou 4 mois. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité ton efficacité. Merci pour ton aide et ton regard critique qui nous ont été grandement utiles au cours de notre thèse et lors de la rédaction de ce manuscrite

Nous tenons particulièrement à remercier les membre du jury :

- Monsieur Menad Ahmed, d'avoir accepté de juger ce travail et de faire et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.*
- Monsieur bouldjedj Radouane et Mlle Ihoual safia d'avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury de cette thèse. Soyez assurée de ma profonde*

Merci à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre ont contribué à la réalisation de ce

travail et que nous ne pouvons pas citer individuellement.

UN GRAND MERCI A TOUS

Rabeb, Hosna



Dédicace

*Je dédie ce travail aux personnes les plus
chères au monde
mes cher parents qui m'ont permis de
continuer mes études
dans les meilleurs conditions*

À ma sœur fairouz

*À mes frères salim,
lachhab,issam*

À ma belle-sœur karima

*À toute ma famille
et surtout : chawki,
amina, mimi, nada,
madjid*

*À mes amies surtout :
Hosna(mari mira),
Aicha, Rabeb, Wassila,
Ratiba, Aicha fcb*

*À tous mes camarades
de promotion surtout :
Wafia, Aicha, Hosna*

À tous ceux que J'aime.....

À mon binome hosna

Benaskeur rabeb

Dedicace :

Je dedicaoce cette thèse à ...
mon cher papa, Monsieur lakhder
qui a toujours cru en moi et a
mis à ma disposition tous
les moyens nécessaires
pour que je réussisse
dans mes études.

- **ma** cher maman, ourida, que je
ne cesse de remercier pour tout
ce qu'elle m'a donné. Elle
m'a supporté 9 mois
dans son ventre et a
fait de moi la
femme que je
suis aujourd'hui. Que Dieu la récompense pour tous ces objectifs.

- **A** mes adorables sœurs fatima et
souad pour leur patience et pour
me permettre d'atteindre cette
étape de ma vie avec toute ma
tendresse.

- **a** mes frères sofiane , yahia, mouhamed ali, lokman.

- **a mes** proches amies : imen, meriem, aicha,
rabe (rahma), amina, gamra,

Et : mohamed, slimani sana, et
salsabile, tadj albaha.

Bousakine salim et toute la famille
Belhour et zoghan et
Djridi

Belhour hosna

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction général.....	12

Chapitre I : Le thé vert

1. Nomenclature et taxonomie : <i>Camellia sinensis</i>	15
2. Classification systématique.....	15
3. Description botanique.....	16
4. Fabrication et consommation du thé vert dans le monde.....	16
5. Les constituants chimiques de thé vert.....	18
5.1. Les polyphénols.....	19
5.2. Les bases puriques.....	23
5.3. Les vitamines.....	25
5.4. Les composés minéraux.....	26
5.5. Les acides aminés.....	27
5.6. Les glucides.....	28
5.7. Les lipides.....	28
5.8. L'huile essentielle.....	28
5.9. Les caroténoïdes.....	29
6. Thé vert et santé.....	29

Chapitre II : Stress et MCV

I. Stress oxydant.....	32
1. les radicaux libres.....	32
2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	32
3. Les conséquences du stress oxydant.....	33
3.1. L'oxydation lipidique.....	33
3.2. L'oxydation du cholestérol.....	34
3.3. L'oxydation des sucres.....	34
3.4. L'oxydation des protéines.....	35
3.5. Oxydation de l'ADN.....	35
4. Les systèmes antioxydants.....	36
4.1. Les systèmes enzymatiques antioxydants.....	36
4.2. Les antioxydants moléculaires.....	37
II. Les maladies cardiovasculaires.....	42
1. Les différentes maladies cardiovasculaires.....	42
2. Les facteurs de risques.....	43
III. Stress oxydant et maladies cardiovasculaires.....	45
1. Stress oxydant et athérosclérose.....	45
2. Stress oxydant et ischémie myocardique.....	46

Chapitre III : Thé vert et MCV

1. L'EGCG protège le système cardio-vasculaire.....	49
2. La formation anormale de caillots sanguins dans les vaisseaux.....	49
3. La réduction de la tension artérielle.....	50

4. Le thé vert et cholestérol.....	50
5. Effet du thé sur l'athérosclérose.....	51
6. Effet des flavonoïdes et du thé sur l'oxydabilité du LDL-cholestérol.....	51
7. Autres effets biologiques du thé associés aux MCV.....	51

Chapitre IV : Matériels et Méthode

Modèle expérimental.....	55
Évaluation in vivo de la peroxydation lipidique.....	55
Évaluation de l'activité enzymatique d'aspartate transaminase.....	55
Dosage de cholestérol total.....	55
Dosage de triglycéride.....	56
Évaluation statistique.....	56

Chapitre V : Résultats et discussion

Résultats.....	58
1. Effet de l'éthanol sur les cellules cardiaque et l'action cardioprotecteur de l'extrait butanolique de thé vert.....	58
2. Évaluation la peroxydation lipidique et l'action protecteur de l'extrait butanolique de thé vert.....	59
3. Effets antihyperlipidémiant d'extrait butanolique de thé vert.....	59
Discussion.....	61
Conclusion.....	62

Résumé

Références bibliographique

Liste des figures :

<i>N° :</i>	<i>Nom de figure</i>	<i>page</i>
<i>Figure : 01</i>	La plante <i>Camellia sinensis</i>	<i>16</i>
<i>Figure : 02</i>	Les principales étapes du traitement des feuilles de théiers après récolte	<i>17</i>
<i>Figure : 03</i>	Structure de base des flavonoïdes	<i>19</i>
<i>Figure : 04</i>	structure de base des catéchines	<i>21</i>
<i>Figure : 05</i>	Epicatechine (EC)	<i>21</i>
<i>Figure : 06</i>	Gallate d'epicatechine (ECg)	<i>21</i>
<i>Figure : 07</i>	Epigallocatechine (EGC)	<i>21</i>
<i>Figure : 08</i>	Gallate d'epigallocatechine (EGCg)	<i>21</i>
<i>Figure : 09</i>	structure générale des flavonols	<i>22</i>
<i>Figure : 10</i>	Caféine	<i>23</i>
<i>Figure : 11</i>	Théophylline	<i>24</i>
<i>Figure : 12</i>	Théobromine	<i>25</i>
<i>Figure : 13</i>	Théanine	<i>27</i>
<i>Figure : 14</i>	Structure du glutathion (GSH)	<i>38</i>
<i>Figure : 15</i>	Structure de l'acide urique	<i>38</i>
<i>Figure : 16</i>	Structure de la vitamine C	<i>39</i>
<i>Figure : 17</i>	Modification des LDL dans la paroi artérielle menant à la plaque d'athérosclérose.	<i>48</i>
<i>Figure : 18</i>	Effet de l'éthanol, de l'extrait butanolique de <i>thé vert</i> sur la fonction cardiaque et sa libération des transaminases (TGO).	<i>58</i>
<i>Figure : 19</i>	Effet de l'extrait butanolique de <i>thé vert</i> sur la production du MDA dans les cellules cardiaques.	<i>59</i>
<i>Figure : 20</i>	Effet de l'extrait butanolique de <i>thé vert</i> sur la concentration sérique de cholesterol.	<i>60</i>
<i>Figure : 21</i>	Effet de l'extrait butanolique de <i>thé vert</i> sur la concentration sérique des triglycérides.	<i>60</i>

Liste des tableaux :

N°	Nom de tableau	page
Tableau 01	principales catéchines du thé et leurs substitutions relatives	21
Tableau 02	principaux flavonols du thé et leurs substitutions relatives	22
Tableau 03	Composition de la feuille de thé en vitamines du groupe B	25
Tableau 04	Principaux radicaux libres et leur structure chimique	33

Liste des abréviations :

O₂: anion superoxide
OH: radical hydroxyle
ROO : radical peroxyde
4-HNE: 4-hydroxynonenal
8-OHdG: 8hydroxydeoxyguanosine
8OHG: hydroxyguanosine
AND: acide désoxyribo nucléique
AG: acides gras
AGEs: advanced glycation end-products
ASAT: aspartate transaminase
CAT: catalase
CRP: protéine C réactive
EC: épicatechine
ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine
ECg: gallate d'épicatechine
EGC: épigallocatechine
EGCg: gallate d'épigallocatechine
EPGC: épigallocatechine
ERO: espèce réactive de l'oxygène
GPx: glutathion peroxydase
GR: glutathion réductase
KaG: glycoside de kaempférol
Lp(a) : lipoprotéine (a)
MCV : maladie cardiovasculaire
MDA : malonaldéhyde
MyG : glycoside de myricétine
NO: monoxyde d'azote
OGG1: oxoguanine DNA glycosylase

OMS : organisation mondiale de la santé

ONE: *oxo-nonenal*

PAF: *facteur d'activation des plaquettes*

PC: *protéine carbonylée*

PPO : *polyphénol oxydase*

QuG: *glycoside de quercétine*

RAGE: récepteur aux AGE

SOD: *superoxyde dismutase*

TBA : *thiobarbiturique*

TG : *triglycérides*

XDH : xanthine déshydrogénase

XO : *xanthine oxydase*

Introduction

Introduction général

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) comprennent l'ensemble des affections du cœur et des vaisseaux sanguins⁽¹⁾.

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde, selon l'OMS en 2009 chaque année plus d'une personne meurt en raison de ces maladies que de toute autre cause. L'augmentation de ces maladies s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et l'émergence de comportements à risques liés aux habitudes de vie comme le tabagisme, la sédentarité, l'obésité, les modes d'alimentation malsains. Tous ces facteurs concourent à l'installation d'une situation de risque cardiovasculaire, ce qui rend nécessaire la recherche des situations à haut risque chez des sujets asymptomatiques pour établir une prévention primaire⁽²⁾.

Les plantes médicinales ont été employées pendant des siècles comme remèdes des maladies humaines 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.

Des recherches expérimentales sur des animaux ont révélé que le thé vert ou ses extraits sont efficaces contre le cancer du poumon, du colon, des organes du système gastro-intestinal, et de maladie cardiovasculaire. De plus, de nombreuses preuves épidémiologiques ont indiqué que les personnes qui consomment de grandes quantités de thé vert développent moins de cancer, ont des niveaux de cholestérol plus sains, souffrent moins de maladies cardiovasculaires et du foie, et sont moins sujet aux crises cardiaques.

Les composantes bénéfiques du thé vert, connues sous le nom de catéchines, sont dotées de propriétés antioxydants, anti-inflammatoires et anti-cancéreuses. Le thé vert s'est révélé efficace pour réduire le risque des maladies coronariennes et de crise cardiaque, vu que les catéchines réduisent le taux sanguin du cholestérol LDL oxydé (« mauvais » cholestérol) qui contribue à l'apparition de l'athérosclérose⁽³⁾.

Dans ce contexte, nous nous sommes surtout attachées à étudier l'effet protecteur de l'extrait butanolique de thé vert vis-à-vis le stress oxydant et la cardiotoxicité provoquée par l'éthanol.

Partie

théorique

Chapitre 1:

Le thé vert

Le Thé, boisson la plus populaire au monde, est consommé sous trois formes de base; thé vert (non fermenté), thé noir (totalement fermentée) et thé Oolong (partiellement fermentés). Ces dernières années il y a 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, antithrombogène, anti-inflammatoires, hypotension et les propriétés des polyphénols du thé hypocholestérolémiant⁽⁴⁾.

1. Nomenclature et taxonomie : *Camellia sinensis*

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'a pas découvrir ou nom de l'usine, CARL VON LINNE a choisi son nom pour le genre d'honorer les contributions de Kamel à la science. Âgées noms de l'usine de thé comprennent *BOHEA Théa*, *Théa sinensis* et *Théa viridis*.⁽⁴⁾

2. Classifications systématiques :

Le théier a longtemps été différemment class par les botanistes, mais la quasi-totalité semble enfin unanime sur la classification suivante qui dit que le théier est un arbuste appartenant :

- règne des Cormophytes
- l'Embranchement des Angiospermes
- l'Ordre des Guttiférales
- la famille des Théacées (Ternstrémiacées)
- la classe des Dicotylédones
- genre *Camellia*
- l'espèce *sinensis*.

Le genre *Camellia* comprend environ 82 espèces parmi lesquelles le théier est, économiquement, le plus important. Il y a deux variétés de théier : *sinensis* (théier de chine, à petites feuilles) et *assamica* (théier d'assam, à grandes feuilles). Il existe d'autre formes (Cambodgienne, Wilson's *Camellia*, etc.) et de nombreux hybrides, agrotypes,

écotypes du fait de l'hybridation aisée entre variété et de l'adaptation à des conditions éco-climatiques bien déterminées. Deux hybrides de la variété Chine sont en culture au Mali. Il s'agit notamment du Tanyan et du Tohouhaiun portant les noms des Stations dont ils proviennent⁽⁶⁾.

3. Description botanique :

Le théier (*Camellia sinensis*) est un arbuste de cinq à dix mètres de haut. Mais dans la plupart des plantations, il est taillé à environ 1,20 m pour faciliter la cueillette des feuilles. Les jeunes feuilles à l'extrémité des branches donnent les meilleurs thés, alors que les quatre ou cinq feuilles suivantes servent à la production courante. Les facteurs environnementaux comme le climat, le type de sol et l'altitude contribuent à la teneur en tanins (responsable de la couleur et de la saveur) et en théine (la caféine du thé)⁽⁷⁾.



Figure 1 : La plante *Camellia sinensis*⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾

4. Fabrication et consommation du thé vert dans le monde :

Depuis des millénaires, en Asie, les infusions à base de thé sont appréciées pour leurs goûts, leurs caractéristiques aromatiques et leurs propriétés médicinales.

Le thé est manufacturé de la feuille et du bourgeon du *Camellia sinensis*, il existe trois catégories de thé dans le commerce : le thé vert (20% de la production mondiale en 2005), noir (78% de la production mondiale en 2005) et le semi fermentés ou *Oolong* (2%). Ces trois catégories de thé se distinguent par leurs procédés de fabrication (**Figure2**), par leurs goûts et par leurs compositions chimiques⁽⁷⁾ ⁽¹⁰⁾.

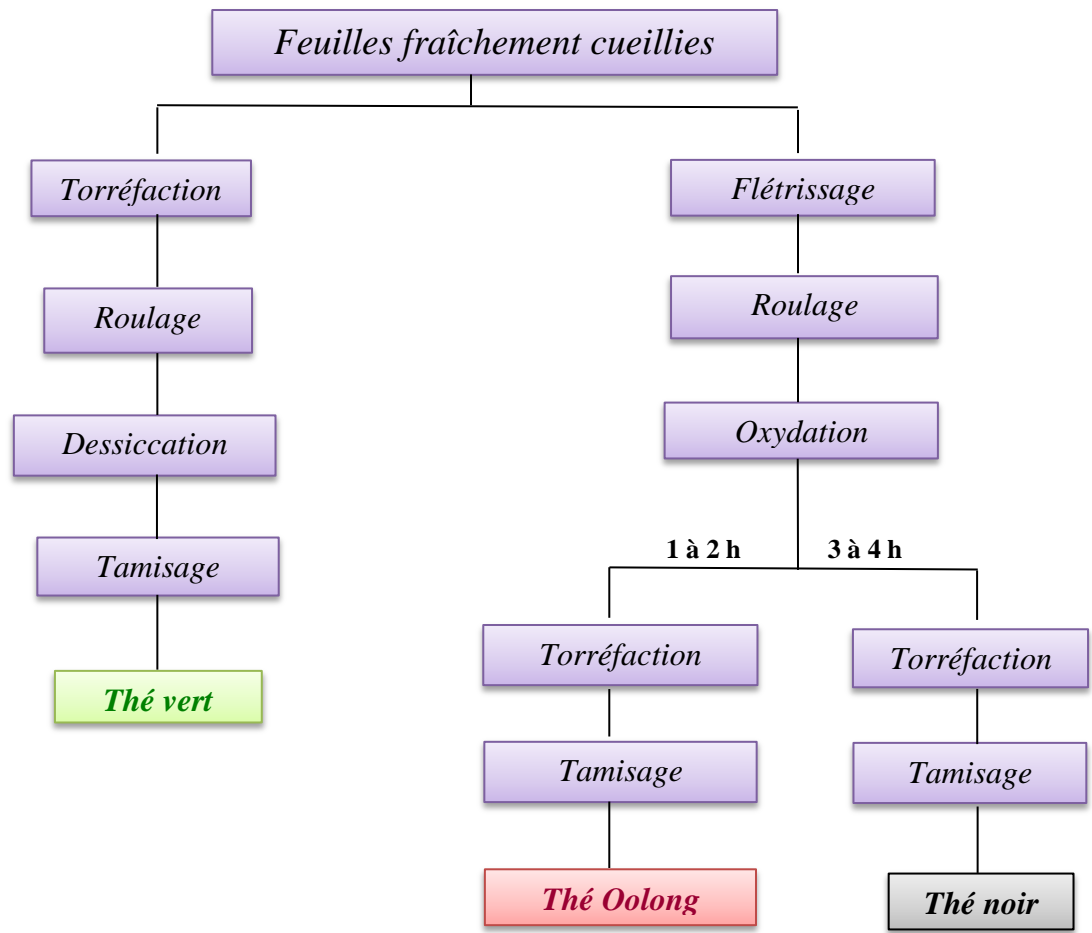


Figure 2. Les principales étapes du traitement des feuilles de théiers après récolte⁽¹¹⁾.

Le thé vert ne subit aucun procédé de fermentation, il est obtenu par stabilisation des feuilles de thé sous la chaleur humide ou sèche. Cette opération a pour effet de détruire les enzymes, en particuliers les polyphénols oxydases (PPO). Elle est traditionnellement réalisée par torréfaction dans des poêlons en fonte.

L'étape de torréfaction consiste à chauffer les feuilles quelques minutes à 100°C en atmosphère humide pour inhiber les enzymes responsables de l'oxydation. Cette phase dure entre 30s et 5 min pour le thé vert et *Oolong* et 15 et 20 min pour le thé noir. Puis les feuilles sont roulées à la main ou à la machine, et soumises à une nouvelle torréfaction. Dans les procédés plus modernes, en particulier au Japon, la stabilisation est effectuée à la vapeur⁽¹²⁾. Ce procédé permet aux feuilles de conserver leurs couleurs, mais aussi les précieuses substances qui font du thé bien plus qu'une simple boisson : il possède de nombreuses vertus médicinales concernant en particulier les polyphénols monomères.

Durant le flétrissage, qui dure de 16 et 32h suivant le procédé utilisé, les feuilles sont exposées à de l'air chaud (<35°C) permettant à la fois de les déshydrater et de les rendre plus souples pour être roulées. La teneur en eau des feuilles est de 50% environs.

Le roulage, dans le cas des thés verts et oolong, a pour but de donner une forme de bâtonnet aux feuilles. Dans le cas des thés noirs, les feuilles sont roulées afin de rompre la paroi cellulaire et permettre la libération des enzymes polyphénoloxydases et peroxydases qui vont oxyder les polyphénols.

La préparation du thé noir nécessite plusieurs étapes : après la cueillette, les feuilles sont mises à fermenter, sous l'action de l'humidité et de bactéries... Ce thé est foncé avec une teinte plus ou moins rougeâtre. Ce traitement entraîne une modification profonde de la composition chimique des feuilles. Une oxydation ultérieure conduit à un groupe polydispersé de composés polymériques appelés théarubigines et théaflavines.

Le thé Oolong : ses feuilles n'ayant subi qu'une fermentation partielle, possède une teinte qui se classe entre le vert et le noir. Il contient un mélange des polyphénols monomériques et des molécules de théaflavines.

Pour le thé vert, l'étape de dessiccation consiste à sécher les feuilles avec de l'air chaud pendant 2 à 3 min avec alternance de périodes de 30 min de repos pour atteindre 5 à 6 % d'eau. Concernant les thés noirs, la dessiccation consiste à stopper l'oxydation puis ajuster la teneur en eau des feuilles à une valeur inférieure à 5%⁽¹³⁾.

5. Les constituants chimiques de thé vert :

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.

Mille vertus sont attribuées à la consommation du thé. Il est donc intéressant de savoir quels sont les constituants organiques et minéraux à la base de ces effets. Depuis longtemps des chercheurs analysent la composition des feuilles de thé, ainsi que de leur infusé ; au cours des siècles, les connaissances se sont de plus en plus concrétisées⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

La feuille du thé ne contient pas moins de 350 constituants.

Parmi les principaux constituants de la feuille de thé, on retrouve :

5.1. Les polyphénols :

Aujourd'hui les polyphénols représentent une classe chimique vaste, regroupant plusieurs familles chimiques. Le squelette chimique de base est composé d'un enchaînement de cycles aromatiques sur lequel est greffé un hydroxyle phénolique comme principal groupement fonctionnel.

Les polyphénols sont une grande famille regroupant plus de 8000 molécules. Ils sont caractérisés par la présence d'une ou plusieurs fonctions phénoliques (cycle aromatique hydroxylé)⁽¹⁵⁾.

5.1.1. Les différentes familles chimiques des polyphénols :

La classification des différentes familles de polyphénols est basée sur la complexité du squelette de base⁽¹⁶⁾

5.1.1.1. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes se divisent en plusieurs sous-familles chimiques. Tous sont dérivés d'un squelette de base, le 2-phénylbenzopyrane, assemblage de deux cycles aromatiques, ainsi que d'un noyau pyrane⁽¹⁷⁾. Le degré d'oxydation du cycle pyrane varie en fonction des sous familles⁽¹⁵⁾.

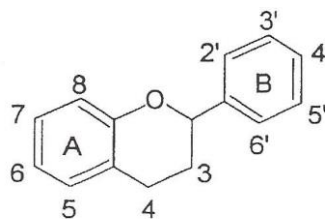


Figure 3: Structure de base des flavonoïdes⁽¹⁷⁾

Les principaux flavonoïdes du thé sont les flavanols et les flavonols.

5.1.1.1.1. Les flavanols :

Cette sous-famille est la plus abondante du thé, de l'ordre de 25% par rapport au poids sec. Il s'agit de dérivés hydrosolubles, essentiellement représentés par les catéchines ou flavan-3-ols, incolores. Les catéchines sont stockées dans les vacuoles cellulaires⁽¹⁴⁾.

Les flavanols sont les principaux polyphénols responsables de la saveur âpre du thé.

Leur passage de la feuille de thé vers l'infusé est facilité par leur caractère hydrosoluble.

Différentes substitutions sur le squelette de base (figures 3 et 4) sont à l'origine des quatre principales épicatechines, les deux premières étant plus astringentes par rapport aux autres :

- le gallate d'épigallocatechine (EGCg)
- le gallate d'épicatéchine (ECg)
- l'épigallocatechine (EGC)
- l'épicatéchine (EC)

L'ester d'acide gallique se forme au niveau de l'hydroxyle en 3 sur le cycle pyrane⁽¹⁸⁾.

L'acide gallique est présent au niveau cellulaire et s'estérifie avec les catéchines vacuolaires⁽¹⁴⁾.

Le terme « épi » désigne la position en β de l'hydrogène du groupement hydroxyle en 3. Ce groupement hydroxyle confère à la molécule un caractère acide⁽¹⁶⁾.

Une deuxième particularité de l'hydroxyle en 3 est la capacité d'oxydation en quinone en présence d'oxygène⁽¹⁹⁾; cette particularité confère, notamment à l'EGCg et à l'ECg une puissante activité anti-oxydante.

Alors que les feuilles fraîches de thé sont les plus riches en EGC et EGCg, le processus de fermentation élève les concentrations des autres catéchines EC et ECg⁽¹⁴⁾.

Les thés fermentés sont plus fortement concentrés en acide gallique, le processus de fermentation clivant l'unité gallate des galloécatechines⁽²⁰⁾.

On peut classer leur présence par ordre décroissant : EGCg, suivie de l'ECg, de l'EGC, et de l'EC.

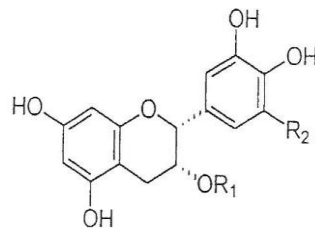


Figure 4 : structure de base des catéchines⁽¹⁷⁾

Tableau 1 : principales catéchines du thé et leurs substitutions relatives⁽¹⁷⁾

		R1	R2
Gallate d'épigallocatechine	EGCg	Gallate	OH
Gallate d'épicatéchine	ECg	Gallate	H
Epigallocatechine	EGC	H	OH
Epicatéchine	EC	H	H

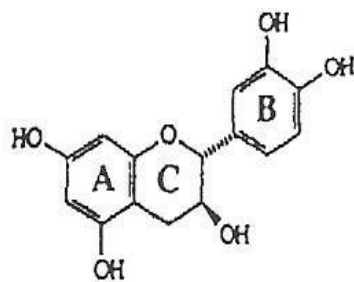


Figure 5 : Epicatechine (EC)⁽¹⁷⁾

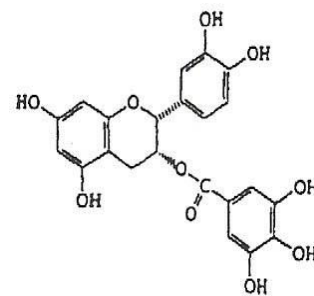


Figure 6 : Gallate d'épicatéchine (ECg)⁽¹⁷⁾

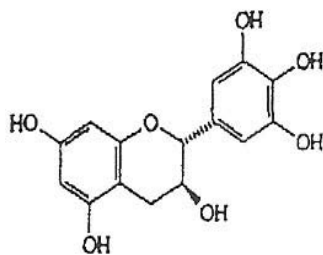


Figure 7 : Epigallocatechine (EGC)⁽¹⁷⁾

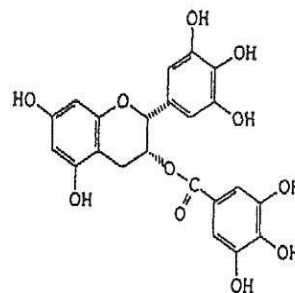


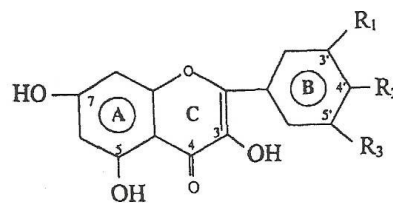
Figure 8 : Gallate d'épigallocatechine (EGCg)⁽¹⁷⁾

5.1.1.1.2. Les flavonols :

Les flavonols ont une structure chimique proche des flavanols ; seul le cycle pyrane est substitué par un cycle carboné 4-oxo-3-hydroxy⁽¹⁷⁾.

Trois flavonols principaux, ainsi que leurs glycosides, ont été isolés à partir des feuilles de *Camellia sinensis* :

- la quercétine, ainsi que son glycoside, la rutine
- le kaempférol
- la myricétine



$R_1 = R_2 = R_3 = OH$: Myricétine

$R_1 = R_2 = OH$; $R_3 = H$: Quercétine

$R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OH$: Kaempférol

Figure 9 : structure générale des flavonols⁽¹⁷⁾

Tableau 2 : principaux flavonols du thé et leurs substitutions relatives⁽¹⁷⁾

		R1	R2	R3
Glycoside de kaempférol	KaG	H	OH	H
Glycoside de quercétine	QuG	OH	OH	H
Glycoside de myricétine	MyG	OH	OH	OH

5.1.1.2. Les acides-phénols^{(21) (22)} :

En analysant la composition de la feuille de thé, on retrouve des teneurs d'environ 5% d'acides-phénols. Leur importance pharmacologique est nettement moindre, par rapport à celle des autres polyphénols.

Tous les acides-phénols sont extraits à l'aide d'un solvant organique, dans un milieu légèrement acide.

5.1.1.3. Les tanins :

La composition chimique du thé inclut des tanins, une famille chimique regroupant certains polyphénols ayant la propriété de se condenser avec un sucre ou une autre molécule à fort poids moléculaire^{(15) (16)}.

Au niveau de la feuille de thé on retrouve plusieurs types de tanins.

Dans un premier temps on distingue les tanins hydrolysables : L'acide gallique se lie à une molécule de glucose pour former un tanin gallique. Ainsi le thé contient par exemple⁽²³⁾ le 1,4,6-tri-O-galloyl- β -D-glucose.

Dans un deuxième temps la feuille de thé contient des procyanidols ou proanthocyanidols, des tanins composés dimères dont la structure chimique centrale est un catéchol ou flavane-3-ol.

Ce dernier est un produit de l'hydroxylation d'une flavanone⁽¹⁵⁾. Alors que la plupart des dimères se lient au niveau des carbones C4 et C8 ou C2 et C7, les procyanidols du thé sont issus de l'association de deux carbones en C6' des catéchols⁽¹⁵⁾.

5.2. Les bases puriques :

5.2.1. La caféine :

La caféine, ou 1,3,7-triméthylxanthine, a été isolée la première fois en 1820 à partir de graines de café⁽¹⁵⁾.

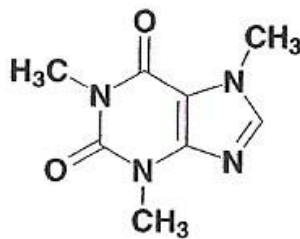


Figure 10 : Caféine⁽¹⁵⁾

En 1827, Oudry isola un alcaloïde des feuilles de thé ; il l'appela « théine ».

Ce fut en 1898, que des analyses approfondies démontrèrent que la caféine et la théine ne formaient qu'une seule substance. On retint alors le nom de « caféine » pour désigner cette base purique.

La caféine est la principale base xanthique retrouvée dans les feuilles de *Camellia sinensis*.

Les teneurs en caféine calculées par rapport à la drogue desséchée, suite à une dessiccation à chaud des jeunes feuilles, varient selon les auteurs. On peut trouver des taux de 2,5%⁽²⁶⁾, de 2 à 4%⁽¹⁵⁾, de 2,5 à 5,5%⁽¹⁴⁾ ou de 1 à 5%⁽²⁷⁾.

Toutefois, le thé noir est légèrement plus riche en caféine par rapport au thé vert ; le flétrissage des feuilles lors de la préparation du thé noir réduit leur poids, les concentrant ainsi en caféine⁽²⁸⁾.

La grande solubilité des bases puriques dans l'eau chaude explique le passage de la caféine de la feuille de thé vers l'infusé. On retrouve ainsi des concentrations de 60 mg de caféine par 100 ml d'infusé⁽²⁷⁾.

La complexation des bases puriques avec les polyphénols et leur libération lente expliquent l'effet « retard » de la caféine⁽²⁵⁾.

Il est intéressant de noter qu'une tasse de thé noir infusé pendant une minute contient 30% moins de caféine qu'un volume identique de café lyophilisé préparé de la même façon⁽²⁹⁾.

5.2.2. La théophylline et la théobromine :

La **théophylline**, ou 1,3-diméthylxanthine n'est présente qu'en faible quantité dans les feuilles de théier. La teneur varie de 0.02 à 0.04 %⁽³⁰⁾ par rapport au poids sec de la drogue. Or, cette faible quantité ne diminue guère l'importance pharmacologique de la théophylline^{(24) (22)}.

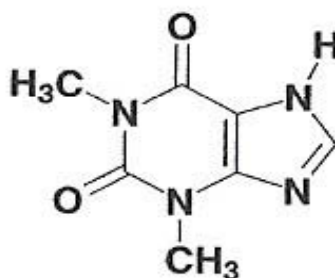


Figure 11 : Théophylline⁽¹⁵⁾

La théobromine ou 3,7-diméthylxanthine, est retrouvée en faible quantité, légèrement supérieure à celle de théophylline. On a isolé des teneurs de 0.15 à 0.2 %⁽³⁰⁾ par rapport au poids sec⁽¹⁵⁾.

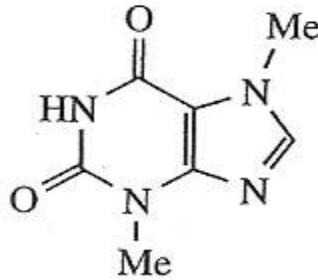


Figure 12 : Théobromine⁽³¹⁾

5.3. Les vitamines :

La feuille de thé vert est plus riche en vitamines que celle de thé noir, la fermentation et une température supérieure à 30°C en dégradant une grande partie ; la vitamine C sera notamment absente dans la feuille de thé noir⁽³²⁾

Parmi ces vitamines on peut citer la vitamine C ou acide ascorbique, avec une teneur de 2 à 2,5 g/kg de feuilles desséchées de thé vert, et en moindre quantité pour celles du thé Oolong⁽²²⁾, la vitamine E, ainsi que certaines vitamines du groupe B.

Le thé vert protégeait les équipages des clipper du scorbut pendant le transport maritime de cette denrée au 16e et 17e siècle.

Tableau 3 : Composition de la feuille de thé en vitamines du groupe B⁽³²⁾

Quantité en microgrammes (µg) par 100 g de feuille de thé noir, vert et oolong	
Thiamine (vitamine B1)	135
Riboflavine (vitamine B2)	1266
Niacine (vitamine B3)	7500
Acide panthoténique (vitamine B5)	1260
Inositol (vitamine B7)	1000
Biotine (vitamine B8)	82.5
Acide folique (vitamine B9)	76

5.4. Les composés minéraux :

5.4.1. Le potassium

Parmi les minéraux entrant dans la composition de la feuille de thé, ainsi que de l'infusé, on peut majoritairement citer le potassium. On dose des concentrations de l'ordre de 20 milligrammes (mg)/g⁽²⁹⁾ ou 9000-34000 ppm⁽¹⁴⁾.

5.4.2. Le fluor

D'autre part, on note une abondance de l'ion fluorure, de l'ordre de 3-200 ppm⁽¹⁴⁾, la teneur étant proportionnelle à l'âge de la feuille⁽³³⁾. En moyenne, une tasse d'infusion de thé de 225 millilitres (ml) contient 1 mg de fluor⁽¹⁶⁾. On en déduit les effets protecteurs du thé envers la formation de caries.

5.4.3. L'aluminium

On a dosé des concentrations de 20-11000 ppm⁽¹⁴⁾ d'ion aluminium. Les connaissances sur la neurotoxicité, ainsi que l'éventuelle implication de cet ion dans le développement de la maladie d'Alzheimer inquiète les chercheurs. Or, des recherches ont démontré la faible concentration de l'ion Al³⁺ au niveau de l'infusé, ainsi qu'une absorption intestinale de 0,1% de la quantité journalière d'aluminium ingéré⁽¹⁶⁾. Cette faible présence d'ion libre résulte de la complexation avec, entre autres, les polyphénols de l'infusé.

5.4.4. Les éléments minéraux à concentration mineure

A côté de ces trois principaux composés minéraux, on a pu isoler des concentrations de l'ordre du mg/g de

- calcium
- magnésium
- manganèse
- fer

D'autres minéraux sont présents à des concentrations de l'ordre du µg/g

- zinc
- cuivre

- nickel

5.5. Les acides aminés

Les composés azotés de la feuille de thé sont, entre autres, représentés par 19 acides aminés.

Le thé noir s'enrichit en acides aminés au cours de sa formation par incorporation de glucides simples aux acides aminés présents.

Ainsi on peut observer une augmentation de leur teneur de 4 à 5 pour cent⁽³²⁾.

Seule la théanine ou γ -n-éthyl-glutamine est propre au thé, représentant presque la moitié des acides aminés de la feuille de thé vert⁽³²⁾, et peut servir à son identification⁽³³⁾. Il faut savoir que la théanine est le facteur déterminant de la qualité du thé vert et donc de son prix de vente.

La théanine est le produit de conjugaison entre l'acide glutamique et l'éthylamine, sous la dépendance de la L-glutamate éthylamine ligase et l'ATP, au niveau des racines du théier⁽³²⁾. Le suc végétal l'entraîne rapidement vers les bourgeons et les jeunes feuilles, particulièrement riches autour de la période de fin avril à début mai.

La théanine, ainsi que les polyphénols non oxydés sont principalement responsables de l'arôme du thé vert⁽³²⁾.

La théanine a également la capacité de contrecarrer les effets stimulants des bases xanthiques, notamment de la caféine⁽¹⁴⁾, ⁽³²⁾, l'effet relaxant du thé vert, riche en théanine, étant prouvé. A côté, la théanine semble jouer un rôle dans l'immunité, dans la protection neuronale et comme adjuvant des chimiothérapies⁽³²⁾.

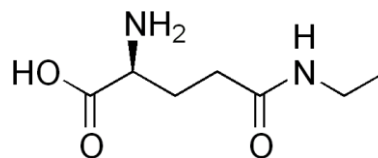


Figure 13 : Théanine

Parmi les autres acides aminés isolés on peut citer⁽³⁴⁾, ⁽³²⁾ : l'acide γ -aminobutyrique, l'acide aspartique, la sérine, l'asparagine, l'arginine, l'acide glutamique, la lysine, l'histidine, la leucine, la valine, la glutamine, la cytidine, la thréonine, l'alanine, le tryptophane, l'isoleucine, la phénylalanine, des traces de proline et de glycine.

On peut retenir que la théanine, l'acide glutamique, l'acide aspartique et l'arginine sont les principaux acides aminés retrouvés dans les feuilles du printemps et au début de l'été.

5.6. Les glucides :

La feuille de thé renferme environ 25 à 30% de glucides, dont un tiers sont des fibres de cellulose. Seuls 5% des glucides vont être solubilisés et passer dans l'infusé. Cette teneur confère au thé une valeur nutritionnelle, certes faible.

L'aspect brillant des feuilles, plus ou moins visible pour les différents thés, résulte de la formation d'un vernis durant le séchage, issu de la transformation par une pectase des pectines en acides pectiques⁽³²⁾.

5.7. Les lipides :

La teneur globale en lipides varie de 4 à 16,5%⁽³¹⁾, alors que différentes familles sont abondantes en fonction de l'âge de la feuille de thé. Ainsi la jeune feuille est particulièrement riche en phosphatidyl éthanolamine et phosphatidylcholine.

Plus la feuille vieillit, plus elle s'enrichit en mono- et digalactosylglycéride.

La dégradation des lipides participe, avec d'autres composés, à la formation de l'arôme du thé noir.

5.8. L'huile essentielle :

La fermentation de la feuille de thé engendre, à côté des nombreux autres composés, de l'huile essentielle. Les constituants de cette huile sont très nombreux (de l'ordre de 300, voire plus), dépendant de la variété et de l'origine culturelle du thé, et représentent 0.01 à 0.02%⁽²⁸⁾ des constituants chimiques totaux du thé. Malgré sa faible concentration, l'huile essentielle joue un rôle primordial dans le développement de l'arôme et du goût du thé⁽¹⁵⁾.

Lors de la fermentation des catéchines du thé noir, des composés volatils de la famille des alcools, cétones et aldéhydes monoterpéniques sont produits : on retrouve le linalol, le géraniol, l'eugénol, le jasmonal, le menthol et le thymol. Les aldéhydes monoterpéniques sont formés par incorporation de glucides simples, formés lors de la production du thé noir, aux acides aminés présents⁽²³⁾, ⁽³²⁾.

D'autre part, on a isolé certains alcools (isobutanol, octanol, butanol, ...) et des dérivés de l'hexanol et de l'hexanal. Ce dernier est issu de l'oxydation des acides gras. D'autre part l'oxydation des carotènes produit des cétones, et les terpènes oxydés s'associent pour former différents hétérocycles⁽¹⁵⁾, ⁽²³⁾, ⁽³⁵⁾.

L'exemple du thé issu du Darjeeling, largement consommé en France, contient principalement du linalol et ses dérivés oxydés, du géraniol, du nérolidol et du salicylate de méthyle⁽²⁸⁾.

L'hydrolyse de certaines substances lors de la production du thé vert donne naissance à plus de 75 substances volatiles identifiées par chromatographie en phase gazeuse (CPG) : le linalol, l'oxyde de trans-linalol, le néridol et la cis-jasmone⁽³⁵⁾.

Les triterpènes participent à côté de l'huile essentielle à l'arôme du thé. Des terpènes non saponifiables comme le glycoside de spinastérol et la β -amyrine sont retrouvés au niveau de la feuille et du pied de théier⁽¹⁴⁾, alors que des hétérosides d'alcools terpéniques sont retrouvés au niveau de la feuille de thé⁽¹⁵⁾.

Lors de la fabrication du thé noir, ces composés proviennent de l'oxydation des caroténoïdes, ou s'oxydent eux-mêmes.

5.9. Les caroténoïdes :

Quatorze caroténoïdes, pigments jaunes orangés de la famille des tétraterpènes, ont été mis en évidence, essentiellement au niveau de la feuille âgée. Or, leur teneur, par rapport à la composition chimique totale du thé, reste faible. Il n'en est pas de même pour l'importance pharmacologique de certains caroténoïdes.

Participe au développement de l'arôme du thé noir⁽³²⁾.

Entre autres L'oxydation des caroténoïdes, on peut citer : lycopène, γ -carotène, phytoène, phytofluène, cryptoxanthine, violaxanthine, lutéine, zéaxanthine⁽³⁴⁾.

6. Thé vert et santé :

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⁽³⁵⁾.

Chapitre II:

Stress et MCN

I. Stress oxydant :

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acide nucléiques⁽³⁶⁾.

1. les radicaux libres :

Un radical libre est un atome, une molécule ou une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés⁽³⁷⁾.

Le radical libre est le plus souvent instable, donc réactif et sa durée de vie est très courte (de l'ordre d'une micro à nano-seconde)⁽³⁸⁾.

2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) :

- **l'anion superoxyde : $O_2^{\bullet -}$**

La molécule d'oxygène, mise en présence d'une quantité d'énergie suffisante, peut acquérir un électron supplémentaire et former ainsi l'anion superoxyde. Cet anion intervient comme facteur oxydant dans de nombreuses réactions.

- **le radical hydroxyle : OH^{\bullet}**

Il est très réactif vis-à-vis des structures organiques et joue un rôle initiateur dans l'auto-oxydation lipidique.

- **le radical peroxyde : ROO^{\bullet}**
- **l'oxygène singulet :**

Forme « excitée » de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilé à un radical libre en raison de sa forte réactivité⁽³⁹⁾.

Tableau 4: Principaux radicaux libres et leur structure chimique.

Radicaux libres (nomenclature)	Structure chimique
Radical hydroxyle	OH[•]
Radical hydroperoxyde	HOO[•]
Radical peroxyde	ROO[•]
Radical alkoxyde	RO[•]
Peroxyde d'hydrogène*	H₂O₂
Peroxynitrite	ON O[•]
Anion superoxyde	O₂^{•-}

* Espèce active de l'oxygène, non radicalaire.

3. Les conséquences du stress oxydant :

3.1. 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-à-d dégradé par un processus oxydant non enzymatique. Il s'agit d'un enchainement de réactions radicalaires organisées en trois phases successives :

- La création d'un radical d'acide gras à partir d'un acide gras (RH) par soustraction d'un atome d'hydrogène provenant d'un groupement méthylène –CH₂– bis allylique. Cette déhydrogénation peut être provoquée par un initiateur radicalaire tel que le (HO[•]) et le (HOO[•]). »
- 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'O₂ et former un radical peroxyde (ROO[•]). 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 des 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 malonaldialdéhyde (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 antioxydants.

La peroxydation de lipides fournit ainsi une grande variété de produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malonaldialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) ont été étudiées comme marqueur de la peroxydation lipidique⁽⁴⁰⁾.

3.2. L'oxydation du cholestérol

Le cholestérol peut être oxydé par auto-oxydation, photo-oxydation, oxydation enzymatique et former différents types d'oxystérols (époxydes, hydroperoxydes). Les esters d'acides gras insaturés liés au cholestérol dont l'acide linoléique et l'acide arachidonique sont les principaux représentants, peuvent également être l'objet d'une peroxydation lipidique. Le cholestérol oxydé est reconnu comme étant toxique et contribue pour les dommages cellulaires. Des produits de l'auto-oxydation du cholestérol ont été mesurés pour évaluer le stress oxydant.

3.3. L'oxydation des sucres

Les sucres sont attaqués par les ERO (H_2O_2 , $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$ ou des radicaux peroxydes d'AG), avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH. Le radical alkyles ($\cdot\text{C-OH}$) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle (C=O) et expulser un radical hydroperoxyde ($\cdot\text{OOH}$). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarbonylé. Par auto-oxydation (RL), des sucres comme le glucose forment des composés dicarbonylés (contenant deux C=O), dont les plus connus sont les glyoxal et les glycolaldéhydes, qui pourront se lier à des protéines par réaction de Maillard et altérer les propriétés chimiques de celles-ci. Ceci a été démontré chez des diabétiques et a été corrélé avec la sévérité de la maladie au travers des protéines glycosylées. La glyco-oxydation des sucres et la glycation des protéines a également été mise en évidence dans les agglomérats de protéines caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives⁽⁴¹⁾.

3.4. L'oxydation des protéines

A cause de leur abondance dans l'organisme, les protéines sont une cible importante des ERO. Il a été estimé que les protéines pouvaient piéger la majorité des ERO générés (50– 75%). Leur oxydation affecte la fonction des protéines qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse, et résulte en la formation de protéines carbonylées (PC) dont l'accumulation peut être dosée comme témoin de l'oxydation. Suivant leur nature les acides aminés subiront des attaques radicalaires présentant des successions de réactions différentes. Toutefois l'oxydation des acides aminés est similaire à celle des sucres et implique une attaque radicalaire ($\text{LOO}^{\bullet} \rightarrow \text{LOOH}$, ou autre) sur un des groupes méthyle lié à un atome d'azote. Le radical d'acide aminé obtenu réagira avec l'oxygène pour former un composé avec expulsion d'un radical peroxyde d'hydrogène ou d'un peroxyde d'hydrogène, le composé obtenu étant ensuite transformé en un aldéhyde.

Les dommages oxydatifs des protéines peuvent provenir de divers ERO comme le radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène, des radicaux d'acides aminés, d'AGI ou de sucres.

De plus, tous les acides aminés sont susceptibles à l'oxydation catalysée par les métaux (par réactions de Fenton). Ainsi des nitrations, glycations et des modifications des protéines par des HNE et MDA ont été mises en évidence, et facilitées par la présence de métaux réduits et de H_2O_2 . L'accumulation de protéines oxydées est souvent mesurée par leurs contenus en carbonyles ou en nitrotyrosines. La détermination des protéines carbonylées (PC) se fait par spectrophotométrie et la détermination des nitrotyrosines peut se faire par HPLC. Des interférences sont possibles et la détermination dans l'urine est difficile, la détermination par immunoessais serait prometteuse⁽⁴¹⁾.

3.5. Oxydation de l'ADN

Tant dans les mitochondries que dans le noyau des cellules, des dommages oxydatifs sur les bases de l'ARN, de l'ADN, et sur d'autres structures génomiques peuvent se produire par réactions de Fenton, sous l'effet d'aldéhydes de la peroxydation lipidique comme les HNE et les oxo-nonenal (ONE), par des peroxydites,...

Ces altérations peuvent conduire à des scissions d'ADN et avoir une action mutagène. La peroxydation lipidique est également capable d'affecter la prolifération des cellules en formant des liaisons intra et intermoléculaires entre les acides aminés sulfurés

des ARN, ADN et des protéines. Les guanines sont préférentiellement attaquées et le produit de leur dégradation peut être détecté par le dosage de la 8 hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) dans le sang et dans l'urine, mesurée par différentes techniques de HPLC. Des 8-hydroxyguanosine (8OHG) ont également servi de marqueur de l'oxydation de l'ARN. Une autre technique d'électrophorèse (comet assay), consiste à mesurer la traînée provoquée par l'ADN cassé par l'oxydation. L'ADN intact ayant tendance à présenter une forme sphérique, alors que l'ADN brisé par l'oxydation présente une forme étalée en comète dont on mesure la queue pour évaluer l'ampleur de l'oxydation. L'activité nucléaire des enzymes OGG1 (oxoguanine DNA glycosylase) impliqués dans l'élimination des guanines oxydées de l'ADN a également été dosée⁽⁴¹⁾.

4. Les systèmes antioxydants

Les antioxydants sont des agents redox qui réagissent avec les oxydants et stoppent ou ralentissent le processus d'oxydation, et ainsi régulent l'équilibre redox cellulaire.

Parmi les différents antioxydants, les plus connus sont les vitamines A, C et E, et les enzymes SOD, catalase et glutathion peroxydase. D'autres antioxydants comme les caroténoïdes, le coenzyme Q10, les bioflavonoïdes, les antioxydants minéraux (cuivre, zinc, manganèse et le sélénium) et les cofacteurs (l'acide folique, les vitamines B1, B2, B6, B12) peuvent aussi défendre de façon synergique l'organisme contre le stress oxydant.

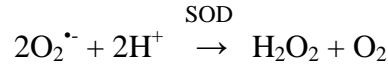
Les antioxydants peuvent être classés de diverses façons. Nous avons choisi de différencier les antioxydants enzymatiques des autres antioxydants. Ces derniers pourront alors être soit endogènes, soit exogènes. Et nous consacrerons une plus large discussion aux antioxydants exogènes: les antioxydants phénoliques naturels⁽⁴²⁾.

4.1. Les systèmes enzymatiques antioxydants

Les principales enzymes antioxydants cellulaires sont représentées par la SOD, la CAT, les GPx et la glutathion réductase (GR). Leurs niveaux sont normalement régulés de manière à combattre une production excessive d'ERO cellulaire. Lorsque la production de ces derniers augmente, les cellules vont augmenter les activités et les niveaux d'expression des enzymes antioxydants. De telles modifications métaboliques sont souvent attribuées au phénomène d'adaptation cellulaire face au stress oxydant⁽⁴³⁾.

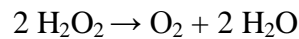
4.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

Les anions superoxyde sont les principaux pro-oxydants de la cellule; les **SOD** représentent donc la première ligne de protection contre les espèces radicalaires de l'oxygène. Elles constituent un important système d'enzymes contenant des métaux dans leur centre catalytique afin de favoriser la dismutation d' $O_2^{\bullet -}$ en H_2O_2 et en O_2 ⁽⁴⁴⁾.



4.1.2. Les catalases (CAT)

La **catalase** est une enzyme tétramérique qui catalyse la réduction de H_2O_2 en O_2 et H_2O :



Elle est ubiquitaire, présente en faible concentration dans de nombreux organes tels que le cerveau, cœur et muscle squelettique mais fortement concentrée dans le foie et les érythrocytes. Dans toutes les cellules de mammifères, à l'exception des érythrocytes, l'activité de la catalase est localisée presque exclusivement dans les peroxysomes (riches en oxydases)⁽⁴⁵⁾.

4.1.3. La glutathion peroxydase (GPX)

La glutathion peroxydase est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélélocystéine (dans laquelle l'oxygène du groupement hydroxyle de la sérine est remplacé par le sélénium).

La glutathion peroxydase est présente dans les liquides extracellulaires et dans les cellules au niveau du cytosol et des mitochondries. Elle assure la transformation des hydroperoxydes organiques, lipidiques notamment, de type ROOH en ROH.

Cette enzyme lutte contre les radicaux libres qui, s'ils sont en trop grand nombre, vont attaquer et détruire l'ADN⁽⁴⁶⁾.

4.2. Les antioxydants moléculaires

Il existe 2 types d'antioxydants :

4.2.1. Les antioxydants endogènes

Qui sont fabriqués par les cellules de notre corps.

a) Le glutathion

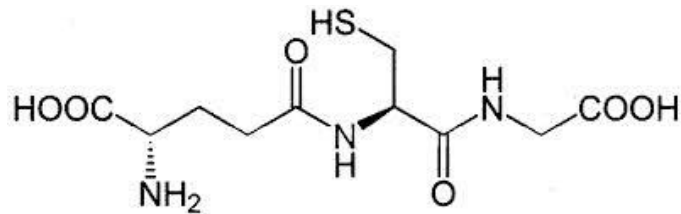


Figure 14 : Structure du glutathion (GSH)

Le **glutathion** est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-L-glycine) impliqué dans divers rôles. Sous sa forme réduite, le GSH agit comme antioxydant :

- ✓ En tant que trappe radicalaire, c'est un piègeur de radicaux hydroxyles et d'oxygène singulet.
- ✓ En tant que cofacteur de plusieurs enzymes antioxydantes (GPx, GSH S-transférase).
- ✓ En régénérant l' α -tocophérol et l'acide ascorbique sous leur forme active⁽⁴⁷⁾.

b) L'acide urique

L'**acide urique** est le produit final du catabolisme des purines, il est issu de l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine, réaction catalysée par la xanthine oxydase et la déshydrogénase. L'acide urique est considéré comme un antioxydant car il piège l'oxygène singulet, les radicaux peroxy et hydroxyle ainsi que l'acide hypochloreux, même si son rôle comme tel n'est pas totalement clarifié⁽⁴⁸⁾. La réaction de l'acide urique avec les oxydants entraîne la formation du radical urate, qui peut être alors réduit par l'ascorbate⁽⁴⁹⁾

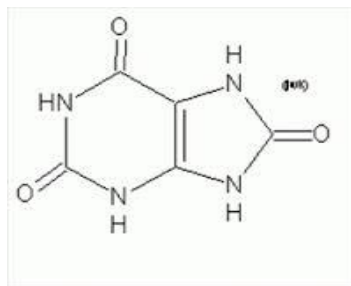


Figure 15 : Structure de l'acide urique⁽⁴⁹⁾

4.2.2. Les antioxydants exogènes

Ce sont ceux que nous consommons tous les jours dans notre régime alimentaire, notamment ceux contenus dans les fruits et légumes.

➤ La vitamine E (ou α -tocophérol)

La vitamine E est la molécule antioxydante liposoluble la plus abondante de notre organisme. Elle est présente dans les membranes cellulaires et circule dans le sang liée aux lipoprotéines. Elle est chargée de neutraliser les radicaux libres en excès.

La vitamine E n'est pas biosynthétisée. Elle est présente dans les huiles végétales, principalement dans l'huile de germe de blé, de tournesol, de soja, d'arachide ou d'olive. On la trouve aussi en moindre quantité dans les céréales, les amandes, les légumes verts, le beurre, la margarine, les poissons gras⁽⁵⁰⁾.

➤ La vitamine C (ou acide ascorbique)

L'**acide ascorbique** ou vitamine C, est l'antioxydant plasmatique hydrosoluble le plus efficace en plus d'être également reconnu pour son rôle de cofacteur dans les réactions enzymatiques d'hydroxylation. Il peut facilement céder un électron à quasiment tous les radicaux libres (anion superoxyde, hydroxyle, tocophéroxyle, peroxyde). De plus, l'ascorbate participe à la régénération de la vitamine E afin de prévenir l'oxydation des lipides présents dans les membranes biologiques⁽⁵¹⁾.

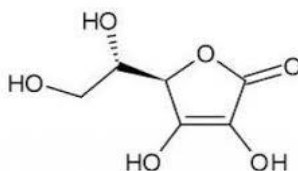


Figure 16 : Structure de la vitamine C (Asc)⁽⁵¹⁾.

➤ La relation entre ces vitamines

Par interaction avec un radical lipidique R^\bullet , la vitamine E (T-OH) se transforme en un radical tocophéryle (T-O $^\bullet$).

Ce dernier est régénéré en T-OH sous l'action de la vitamine C (Asc) qui, à son tour, prend une forme radicalaire (Asc $^\bullet$). Le glutathion réduit (GSH) permet de régénérer la vitamine C en se transformant en un radical thyle (GS $^\bullet$) qui, par réaction avec lui-même, donne du glutathion oxydé (GSSG)⁽⁵²⁾.

➤ **Les antioxydants phénoliques**

Les antioxydants présents dans le raisin, le thé ou les fruits sont souvent de type phénolique. Les composés phénoliques présents dans le vin peuvent être séparés entre les flavonoïdes et les non-flavonoïdes⁽⁵³⁾.

❖ **Les flavonoïdes**

Le terme flavonoïde rassemble de nombreux composés naturels répartis en plusieurs familles dont les plus importantes sont les catéchines, la quercitine, les isoflavones. Ce sont des pigments naturels qui donnent leurs couleurs aux plantes. Les études chez l'homme ont permis de montrer que les flavonoïdes, et notamment les isoflavones contenus dans le soja, permettent de réduire le taux de mauvais cholestérol⁽⁵⁴⁾.

Parmi les flavonoïdes, il existe aussi les anthocyanes (du grec anthos = fleur, kuanos = bleu sombre) qui sont présents dans un certain nombre de végétaux tels : myrtille, mûre, raisin noir, aubergine, prune, bleuet (airelle bleue du Canada), mauve, etc. Ils donnent leur couleur aussi bien aux feuilles d'automne qu'aux fruits rouges⁽⁵⁵⁾. Leur structure de base est caractérisée par un noyau « flavylum » généralement glucosylé en position C-3⁽⁵⁶⁾.

Des études montrent que les anthocyanines exercent une influence bénéfique sur toute une variété de problèmes de santé. Une des raisons de cette influence réside dans leurs propriétés antioxydantes. Cependant, leur biodisponibilité reste faible⁽⁵⁷⁾.

❖ **Les acides phénoliques**

Les composés les plus fréquents sont l'acide p-coumarique, l'acide caféique qui a très largement démontré son activité antioxydant⁽⁵⁸⁾.

On trouve aussi des dérivés de ces acides, comme l'acide chlorogénique présent dans les pommes. Ce dernier s'avère être un antioxydant intéressant, à tel point que de nombreux laboratoires tentent d'en faire sa synthèse⁽⁵⁹⁾.

❖ **Les stilbènes**

Les stilbènes sont des composés phénoliques contenant au minimum deux noyaux aromatiques reliés par un double liaison, formant un système conjugué. Cette

particularité leur confère une grande réactivité due à la délocalisation des électrons π sur la totalité de la molécule.

Les stilbènes sont connus pour leurs propriétés antioxydantes vis-à-vis des lipoprotéines à basse densité LDL. Ils pourraient ainsi jouer un rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires⁽⁶⁰⁾.

Les plus abondants dans le raisin sont le trans-resvératrol et son dérivé glucosylé : le picéide, ainsi que les dimères comme le resvératrol qui présent dans le raisin noir et dont l'activité antioxydante est probablement associée à sa capacité à régénérer la vitamine C⁽⁶¹⁾. Ce composé intervient également dans différents mécanismes biologiques (inhibition de l'agrégation des plaquettes, antagonisme aux récepteurs à œstrogènes, propriétés antiinflammatoires, etc.)⁽⁶²⁾.

II. Les maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) se définissent comme l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles regroupent toutes les maladies cardiaques, hypertensives et vasculaires (cérébrales et périphériques). Les plus importantes sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque⁽⁶³⁾.

1. Les différents maladie cardiovasculaires :

1.1. L'athérosclérose :

L'athérosclérose est un processus pathologique conduisant à l'épaississement de la paroi des artères. Le dépôt de cholestérol dans la paroi artérielle déclenche des phénomènes complexes qui aboutissent à la formation de plaques d'athérome. Cette vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose peut évoluer plus ou moins rapidement selon les facteurs de risque de chaque individu. Le rétrécissement des artères obstruées engendre de graves problèmes lorsque l'approvisionnement de sang au cœur est diminué, entraînant l'angine ou la crise cardiaque, ou au cerveau, qui peut mener à un accident vasculaire cérébral⁽⁶⁴⁾.

1.2. Les cardiopathies ischémiques :

Les cardiopathies ischémiques, consistent principalement en un infarctus aigu du myocarde (crise cardiaque). L'ischémie est l'interruption de l'apport de sang oxygéné dans les tissus et les organes. Une cardiopathie ischémique est donc une insuffisance coronaire provoquée par une sténose (rétrécissement) ou une occlusion des artères coronaires qui sont les artères du cœur⁽⁶⁵⁾.

1.3. L'infarctus aigu du myocarde :

L'infarctus du myocarde est défini comme une diminution de l'apport en oxygène aux cellules du muscle du cœur, responsable de la mort (nécrose) de ces cellules et donc de la destruction d'une partie du muscle cardiaque. Le myocarde est vascularisé par les artères coronaires. Lorsque celles-ci se bouchent (caillot, thrombose ou spasme), le myocarde ne reçoit plus de sang et manque d'oxygène⁽⁶⁶⁾.

1.4. L'insuffisance cardiaque :

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer, à l'effort ou au repos, un débit cardiaque suffisant et nécessaire au bon fonctionnement des différents organes. Les symptômes de cet état comprennent une congestion du système cardiovasculaire, de la faiblesse, un essoufflement, des malaises abdominaux et un œdème affectant les membres inférieurs.

Plusieurs causes peuvent expliquer la défaillance du muscle cardiaque, les plus fréquentes étant l'hypertension artérielle, les effets à long terme d'une consommation abusive d'alcool et les dommages résultants d'accidents cardiovasculaires répétés, faisant notamment suite à un infarctus⁽⁶⁷⁾.

1.5. Les maladies vasculaires périphériques :

Les maladies vasculaires périphériques sont provoquées par la formation d'une plaque athéroscléreuse dans les artères extérieures au cœur. Il existe deux catégories de maladies vasculaires périphériques : les maladies des vaisseaux sanguins périphériques et les atteintes des vaisseaux lymphatiques. Cette maladie, qui nuit à la circulation normale du sang dans les membres, n'est pas rare parmi les fumeurs et les diabétiques. D'autre part, le risque d'AVC et de cardiopathies ischémiques est plus élevé chez les patients atteints de maladies vasculaires périphériques⁽⁶⁸⁾.

2. Les facteurs de risques:

Un facteur de risque est défini comme une condition associée à une augmentation de l'incidence de la maladie avec un lien supposé causal, contrairement au marqueur de risque qui est une condition associée à la maladie mais sans nécessairement de lien causal.

Les facteurs de risque sont classés en deux groupes : les facteurs de risque constitutionnels dont le déterminisme est génétique et les facteurs environnementaux, qu'ils soient liés à des habitudes de vie (facteurs comportementaux) ou à l'environnement (climat, pollution)⁽⁶⁹⁾.

2. 1. Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables)

- L'âge
- L'hérédité

- Le sexe

2.2. Les facteurs de risque environnementaux modifiables

- Le tabac
 - l'hypertension artérielle
 - le diabète
 - La consommation d'alcool
 - L'obésité
 - facteurs nutritionnels
 - La sédentarité
 - Le syndrome métabolique
 - le stress
 - contraception hormonale
- ❖ autre facteurs biologiques :
- Lipoprotéine (a) (Lp (a))
 - Fibrinogène
 - Protéine C réactive (CRP)
 - Hyperhomocystéinémie

III. Stress oxydant et maladies cardiovasculaires :

Les ERO sont générés dans le myocarde postischémique et dans les artères qui vont former des plaques athéroscléreuses. De nombreux types cellulaires et différentes enzymes contribuent à une production accélérée d'ERO et à un stress oxydant délétère, bien que l'organisme soit équipé de nombreux systèmes (enzymes et vitamines) de défense antioxydante. On dispose maintenant de marqueurs pour apprécier le stress oxydant et on s'oriente vers le dosage de métabolites issus de l'oxydation des principales cibles moléculaires des ERO. Par ailleurs, des études prospectives viennent de montrer l'intérêt de mesurer des enzymes de défense, comme la GPX, ou d'attaque oxydante, comme la myéloperoxydase, pour prédire précocement les accidents ischémiques coronariens⁽⁶⁷⁾.

1. Stress oxydant et athérosclérose

Le stress oxydant intervient à tous les niveaux de sa physiopathologie. L'oxydation des LDL tient un rôle clef dans l'initiation et le développement de la plaque athéroscléreuse⁽⁷⁹⁾.

1.1. L'oxydation des LDL :

L'oxydation des LDL est considérée comme jouant un rôle important dans le concept actuel d'athérogenèse. Aux stades initiaux de l'athérosclérose, le LDL-cholestérol s'accumule dans l'intima des sites susceptibles de lésion dans la paroi artérielle. Le LDL-cholestérol lui-même n'est pas considéré comme directement athérogène mais semble contribuer seulement à la formation de la lésion après que la lipoprotéine ait été modifiée par oxydation. La modification oxydative du LDL-cholestérol se fait surtout localement dans la paroi artérielle avec pour conséquence un recrutement des monocytes qui accumulent en quantité excessive du LDL-cholestérol oxydé et deviennent des cellules spumeuses. Ces cellules spumeuses peuvent évoluer par accumulation de lipides en plaques athéroscléreuses. Les réactions inflammatoires qui sont considérées comme une part importante du processus athéroscléreux sont également stimulées par le LDL-cholestérol oxydé. L'implication possible des processus oxydatifs à un stade précoce dans l'athérogenèse a stimulé l'idée que les antioxydants alimentaires pourraient avoir un effet préventif sur les maladies cardio-vasculaires⁽⁷⁰⁾.

1.2. Modification des LDL :

Les modifications des LDL par oxydation touchent aussi bien la partie lipidique, avec la formation d'hydroperoxydes de phospholipides et d'esters de cholestérol,

d'isoprostanes, d'oxystérols et la production de produits de décomposition (MDA et 4-hydroxynonéal), que l'apolipoprotéine B, avec carbonylation, fragmentation, oxydation des acides aminés et formation de produits d'addition entre la lysine N-terminale et le MDA. Les LDL oxydées deviennent cytotoxiques vis-à-vis des cellules endothéliales, par le biais des oxystérols essentiellement, et elles ne sont plus reconnues par le récepteur à l'apoB100 mais au contraire par le récepteur scavenger des cellules spumeuses. Elles stimulent la production de médiateurs pro-inflammatoires et la différenciation des macrophages en cellules spumeuses. Elles présentent des effets mitogéniques sur les cellules musculaires lisses et les macrophages, mais apoptotiques vis-à-vis des cellules endothéliales ; elles possèderaient des propriétés thrombogènes par libération de facteur tissulaire, et vasoconstricteur par production d'endothéline et par l'effet thromboxane A2 des isoprostanes. Le 4-hydroxynonéal aurait des propriétés chimiotactiques et génotoxiques inhibant la croissance cellulaire. Le collagène oxydé et glyqué se transforme en AGEs qui, reconnus par les cellules phagocytaires présentant RAGE, vont activer ces cellules en un cercle vicieux. L'oxydation des HDL semble elle aussi importante ; elle diminuerait leurs propriétés d'élimination du cholestérol par le transport inverse et de protection des LDL vis-à-vis de l'oxydation. Enfin comme pour les LDL, l'oxydation de l'apo(a) de la Lp(a) participerait au développement de la plaque d'athérome⁽⁷¹⁾.

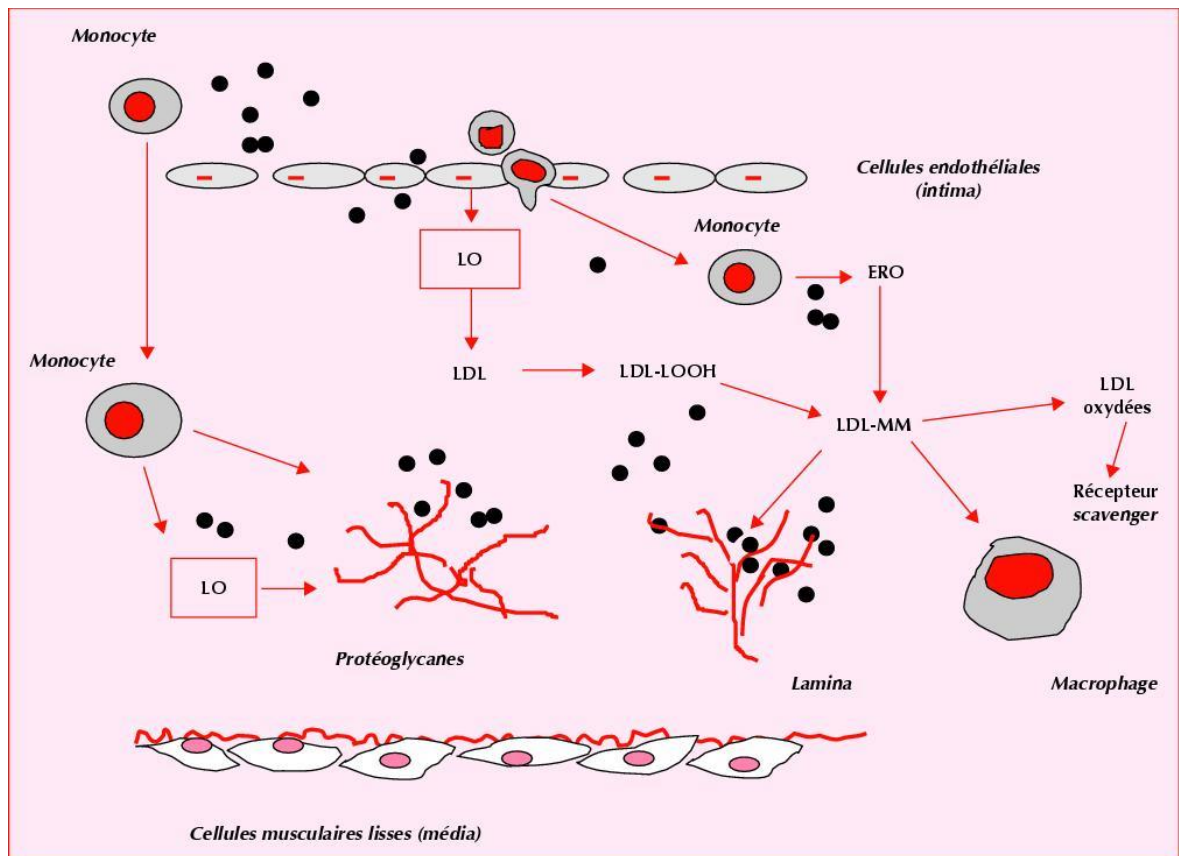


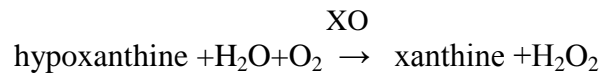
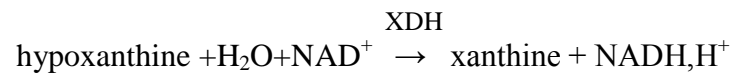
Figure 17 : Modification des LDL dans la paroi artérielle menant à la plaque d'athérosclérose.

2. Stress oxydant et ischémie myocardique

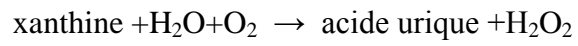
Les ERO sont directement incriminés dans les altérations cardiaques, comme les arythmies post-infarctus, dues à l'ischémie suivie de reperfusion, situation rencontrée en particulier au cours des accidents coronaires aigus traités par thrombolyse revascularisante. Ces ERO seraient essentiellement produits par l'activation de la xanthineoxydase (XO) au cours de l'ischémie ; en fait les cellules endothéliales vasculaires expriment une xanthinedéshydrogénase (XDH) qui, en l'absence d'oxygène, est convertie en xanthineoxydase, enzyme finale du catabolisme des bases puriques qui en produisant de l'acide urique fournit de l' H_2O_2 . Expérimentalement, une brève période d'ischémie suivie d'une reperfusion protège d'une nouvelle ischémie, ce qu'on appelle un préconditionnement.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène, dont celle de la surproduction d'enzymes antioxydantes. Ajoutées au perfusé, ces enzymes (SOD et GPX essentiellement) protègent partiellement des accidents de reperfusion, et en particulier en diminuant la peroxydation lipidique. Le stress hypoxique induit d'autres mécanismes, parmi lesquels l'expression de protéines de choc thermique (dont HSP-70), la

production de prostacycline et de NO, trois mécanismes pour lesquels la cellule endothéliale (la première lésée) tient une grande place⁽⁷²⁾.



et



Chapitre III:

The' vert et MCN

La plupart des études d'observation montrant une relation entre les apports alimentaires en antioxydants et le risque de maladies cardiovasculaires ou de cancers, mettent en évidence un effet protecteur chez les sujets ayant les apports alimentaires les plus élevés en micronutriments antioxydants; par ex : le thé vert⁽⁷³⁾.

Les propriétés du thé vert sont multiples : riche en tanins, ce sont ces polyphénols antioxydants qui donnent au thé son arôme et son goût amer particulier. Le thé vert contient également de la vitamine C. Mais ce qui rend le thé vert remarquable, c'est qu'il contient une catéchine nommée épigallocatechine (EPGC) ou encore épigallocatechine-3-gallate (EGCG). L'EPGC est la substance qui lui confère des propriétés remarquables, propriétés bien plus puissantes que celles d'un simple antioxydant⁽⁷⁴⁾.

1. L'EGCG protège le système cardio-vasculaire :

Grâce à son puissant pouvoir antioxydant, l'EGCG neutralise les radicaux libres et les espèces oxygénées réactives responsables de lésions cellulaires susceptibles de produire des maladies cardiaques.

L'EGCG améliore la fonction endothéliale et le flux sanguin chez des patients souffrant de maladies des artères coronaires. Elle exerce de nombreux effets vasculaires protecteurs à travers différents mécanismes, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antithrombose, antiproliférateurs et en abaissant les lipides. Elle est également capable de réguler le tonus vasculaire.

L'EGCG active la NO synthase endothéliale dans les cellules tapissant les vaisseaux sanguins ou les cellules endothéliales. Augmenter la libération de l'oxyde nitrique provoque la dilatation des parois des vaisseaux sanguins, augmentant le diamètre des vaisseaux et améliorant le flux sanguin.

L'EGCG réduit également l'expression des cytokines cellulaires qui favorisent l'inflammation sous-tendant l'athérosclérose et les maladies cardio-vasculaires. Elle pourrait ainsi inhiber l'inflammation et la prolifération des cellules des muscles lisses dans la paroi des vaisseaux sanguins prévenant le blocage vasculaire⁽⁷⁵⁾.

2. La formation anormale de caillots sanguins dans les vaisseaux :

Les agents qui inhibent l'agrégation anormale des plaquettes réduisent aussi les risques de maladies cardiaques. Le thé vert inhibe l'agrégation des plaquettes de manière semblable à l'aspirine.

Contrairement à l'aspirine, le thé vert inhibe aussi le facteur d'activation des plaquettes (PAF). Il s'agit d'un facteur très énergétique de l'agrégation plaquettaire qui cause des accidents cardio-vasculaires aigus. L'action inhibitrice du thé vert sur le PAF est semblable à celle du Ginkgo Bilobaet suggère que le thé vert intervient à plusieurs phases de l'agrégation anormale des plaquettes sanguines⁽⁷⁶⁾.

3. La réduction de la tension artérielle :

Le thé vert peut abaisser la tension artérielle en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA sont les médicaments de choix pour combattre l'hypertension artérielle

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est sécrétée au niveau rénal et entraîne une série de réactions menant à la constriction des vaisseaux sanguins, qui provoque l'hypertension artérielle. Le thé vert inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des études humaines et animales ont démontré les effets antihypertenseurs du thé vert⁽⁷⁷⁾.

4. Le thé vert et cholestérol :

Un des plus grands de la santé concerne le monde développé est le taux de cholestérol élevé. Étonnamment il y a diverses méthodes simples pour réduire le taux de cholestérol, mais très peu de gens de les essayer tout en étant conscient d'entre eux.

Il existe deux types de cholestérol ; LDL et HDL. Le LDL est considéré comme le mauvais cholestérol qui provoque des maladies cardiaques alors que les HDL est connu sous le nom de bon cholestérol. La clé pour maintenir une bonne santé cardiovasculaire est de réduire le taux de cholestérol LDL tout en maintenant un niveau de cholestérol HDL équilibrée. Comme le niveau de votre corps le mauvais cholestérol commence à monter, votre état de santé global est affecté. Avec le niveau élevé de mauvais cholestérol de nombreuses maladies commencer à développer dans votre corps.

Le thé vert, sous quelque forme est connu pour faire des merveilles pour votre santé cardiaque, car il influe directement sur votre taux de cholestérol. LDL se transforme en plaque après oxydation qui se dépose sur les parois internes des artères. Le thé vert empêche l'oxydation des LDL n'a donc pas laisser se transformer en plaque⁽⁷⁸⁾.

5. Effet du thé sur l'athérosclérose :

La consommation de polyphénols de thé vert pendant 4 mois réduisait significativement l'athérosclérose aortique chez les lapins hypercholestérolémiques⁽⁸⁴⁾. De façon similaire, le thé vert diminuait de 30 % la formation de la plaque athéroscléreuse chez des lapins blancs de Nouvelle Zélande nourris avec un régime à haute teneur en graisses supplémenté avec 0,15 % de cholestérol, mais cet effet manquait de signification statistique⁽⁸⁵⁾. La capacité du thé vert et du thé noir à inhiber l'athérosclérose expérimentale pourra être précisée lorsque les données de plus d'études seront disponibles.

6. Effet des flavonoïdes et du thé sur l'oxydabilité du LDL-cholestérol :

La nature et la provenance exactes des oxydants qui provoquent l'oxydation du LDL-cholestérol in vivo sont inconnues, mais plusieurs mécanismes ont été suggérés⁽⁷⁹⁾. Des cellules vasculaires en culture – cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, ou macrophages – sont capables d'oxyder le LDL-cholestérol en présence d'ions des métaux de transition, comme les métaux de transition seuls eux-mêmes.

Les intermédiaires dérivés de la myéloperoxydase, l'acide hypochlorique et les radicaux tyrosyl, et les produits dérivés de la lipoxigénase ont également été considérés comme jouant un rôle dans l'oxydation du LDL-cholestérol.

Enfin, l'oxyde nitrique – un régulateur important du tonus vasculaire – pourrait favoriser l'oxydation du LDL-cholestérol via le peroxy-nitrite qui est formé par la réaction de l'oxyde nitrique avec l'anion superoxyde^{(80) (79)}.

Il a été prouvé que les flavonoïdes du thé éliminent efficacement les radicaux libres⁽⁸¹⁾, inhibent la peroxydation des lipides⁽⁸²⁾, et chélatent les ions des métaux de transition via la structure ortho-diphénolique⁽⁷³⁾. L'effet de différents catéchines et flavonols sur la modification oxydative du LDL-cholestérol a été étudié sur des cellules vasculaires en culture et dans des systèmes acellulaires, en utilisant essentiellement du cuivre comme pro-oxydant.

7. Autres effets biologiques du thé associés aux MCV:

Il existe des indications indirectes selon lesquelles les flavonoïdes du thé pourraient diminuer la pression artérielle.

Des expériences in vitro ont montré que les flavonoïdes avaient un effet relaxant sur la contraction induite par la noradrénaline de bandelettes aortiques de rat⁽⁸⁶⁾. La quercétine était le flavonoïde testé le plus actif, tandis que la catéchine et l'épicatéchine avaient une activité plus limitée.

Les catéchines purifiées diminuaient la pression sanguine systolique, diastolique et moyenne chez des rats souffrant d'hypertension rénale, probablement en améliorant directement la circulation rénale⁽⁸⁷⁾. Cependant, chez des rats spontanément hypertendus, la pression artérielle systolique n'était pas modifiée par l'EGCG.

Le thé vert pourrait protéger l'organisme des maladies cardiaques de quatre façons :

- 1) en inhibant la formation anormale de caillots sanguins dans les vaisseaux (par deux mécanismes au moins).
- 2) en abaissant le taux de cholestérol total et en élevant celui du cholestérol HDL;
- 3) en réduisant la tension artérielle par l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- 4) en inhibant l'oxydation du cholestérol HDL dans la paroi des artères⁽⁸⁸⁾.

Partie

pratique

Chapitre IV :

Matériels et méthodes

Modèle expérimental

Notre étude expérimentale a porté sur des rats *Wistar albinos* adultes, pesant 180 g ± 210 g (Institut Pasteur, Alger), acclimatées à une température ambiante. Les rats ont eu un régime standard de laboratoire et l'eau est donnée *ad libitum*.

Une cardiotoxicité expérimentale est induite par, l'éthanol à raison de 3g/kg dissous dans l'eau distillée Les rat sont réparties en 4 lots expérimentaux à raison de 5 rats par lot:

- Témoins (T).
- Traité par, l'éthanol par gavage (3dose) à raison de 3g/kg.
- Traité par l'extrait butanolique de thé vert par gavage à raison de 100 mg/kg dissous dans l'eau distillée (Ls).
- Traité par l'éthanol et l'extrait butanolique de thé vert.

Évaluation *in vivo* de la peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique dans le cœur est évaluée par le dosage de malondialdéhyde (MDA) selon la méthode d'Uchiyama and Mihara⁽⁸⁹⁾. 1g de foie est additionné à 5 ml de solution de KCl (1.15%) puis homogénéisés. À 0,5 ml de l'homogénat, 3 ml d'acide phosphorique (1 %) et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA, 0,67%) sont additionnés. Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 45 min, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol. Après centrifugation de 15 min à 3000 tours/minute, l'absorbance est déterminée sur le surnageant à 532nm. Les résultats du dosage sont exprimés en nmol/gr de cœur.

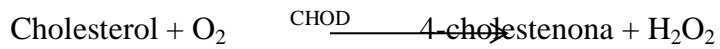
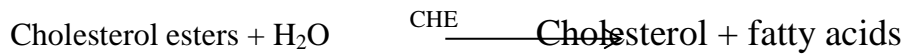
Évaluation de l'activité enzymatique d'aspartate transaminase :

L'activité enzymatique d'aspartate transaminase (ASAT) est déterminée selon la méthode de Bergmeyer et al⁽⁹⁰⁾ en utilisant des kits commerciaux (Quimica Clinica Aplicada S.A, Spain).

Dosage de cholestérol total :

Le cholestérol total présent dans l'échantillon donne après hydrolyse enzymatique et oxydation un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie. L'indicateur, la

quinonéimine est formée à partir du peroxyde d'hydrogene et du 4-amino-antipyrine en présence de phénol et de la peroxydase (Kit Spinreact, Girona Spain).



Dosage de triglycéride :

Le dosage des triglycérides (TG) est utilisé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit Spinreact, Girona Spain). Il s'agit d'une hydrolyse enzymatique des TG suivie du dosage colorimétrique du glycérol libre. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda=505\text{nm}$.

Évaluation statistique

Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et d'écart-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test t de Student.

Chapitre V :

Résultats et discussion

Résultats :

1. Effet de l'éthanol sur les cellules cardiaque et l'action cardioprotecteur de l'extrait butanolique de thé vert.

L'effet de l'éthanol sur les cellules cardiaque avec ou sans l'extrait butanolique est illustré par la figure 17. Une élévation significative ($p < 0.05$) du niveau sérique de TGO (aspartate transaminase) est observée chez les rats traitées par l'éthanol contre le groupe témoin.

L'administration de l'extrait butanolique temporeise l'effet de l'éthanol et normalise la valeur de cette enzyme.

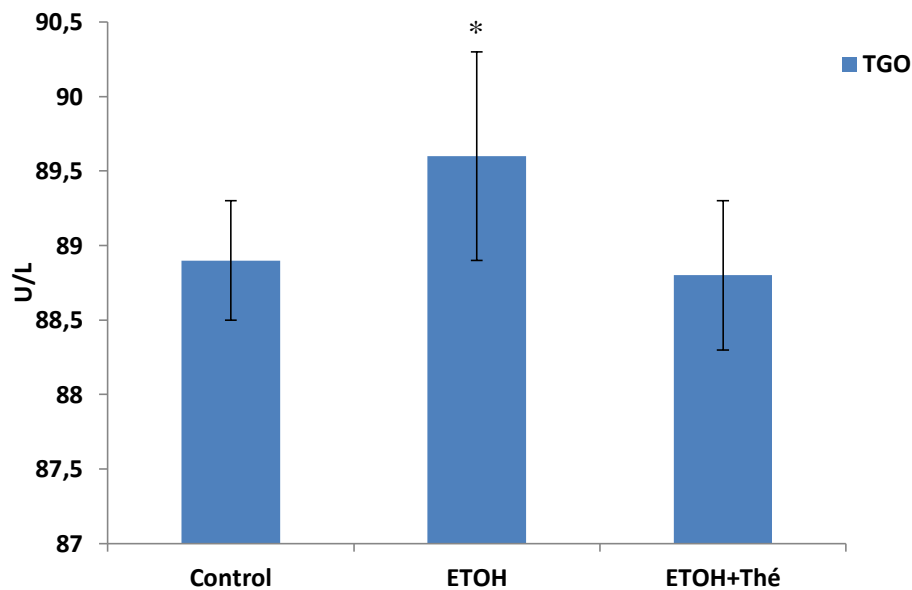


Fig. 18 : Effet de l'éthanol, de l'extrait butanolique de thé vert sur la fonction cardiaque et sa libération des transaminases (TGO). Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type., * $p < 0.05$, comparativement au groupe témoin.

2. Évaluation la peroxydation lipidique et l'action protecteur de l'extrait butanolique de *thé vert*.

L'effet de l'éthanol sur la peroxydation des lipides est illustré par la figure 18. La lipoperoxydation est matérialisée par une augmentation significative du MDA ($p < 0.05$), comparé au groupe témoin. Le prétraitement par l'extrait butanolique diminue l'oxydation des lipides chez les rats.

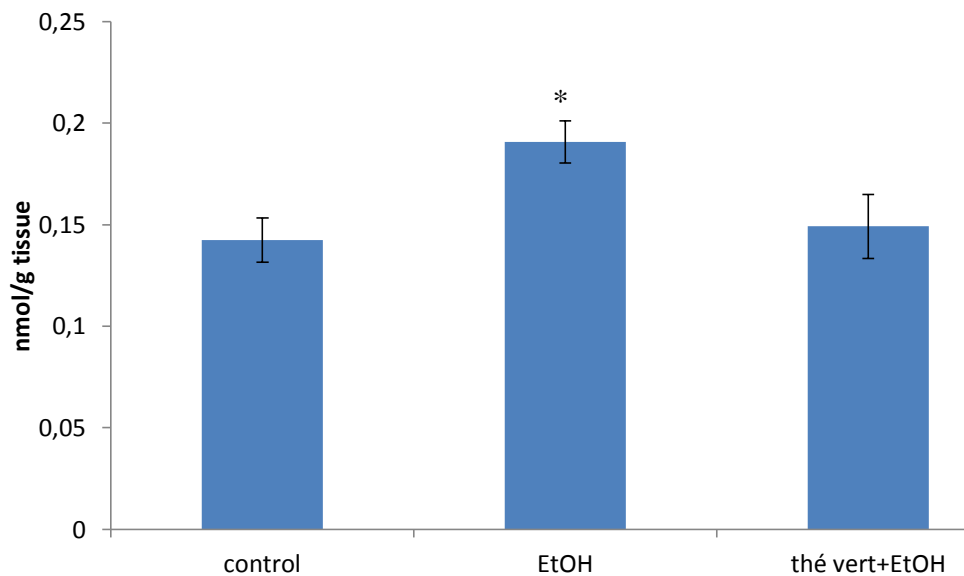


Fig.19: Effet de l'extrait butanolique de thé vert sur la production du MDA dans les cellules cardiaques. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student: * $p < 0.05$ comparativement au groupe témoin.

3. Effets antihyperlipidémiant d'extrait butanolique de thé vert

D'après les résultats présentés dans les figures 19 et 20, nous avons noté une augmentation significative ($p < 0.05$) de cholestérolémie et de triglycéridémie chez les rats traité par l'éthanol par rapport aux rats normaux. Par contre, nous n'avons pas noté, des différences significatives de la cholestérolémie et de triglycéridémie chez les rats recevant l'éthanol et prétraitées par l'extrait butanolique de thé vert par rapport aux rats normaux.

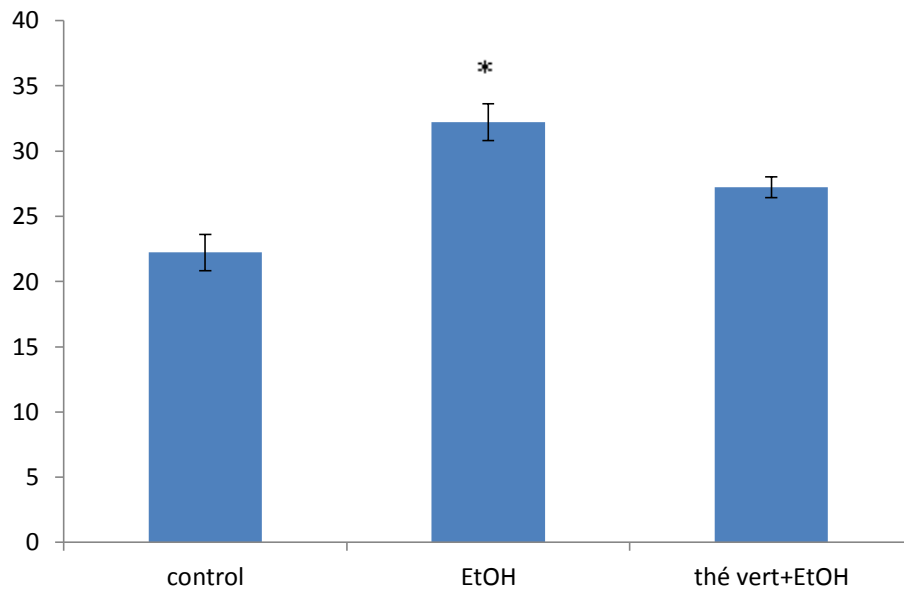


Fig.20 : Effet de l'extrait butanolique de thé vert sur la concentration sérique de cholestérol. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student: * $p < 0.05$ comparativement au groupe témoin.

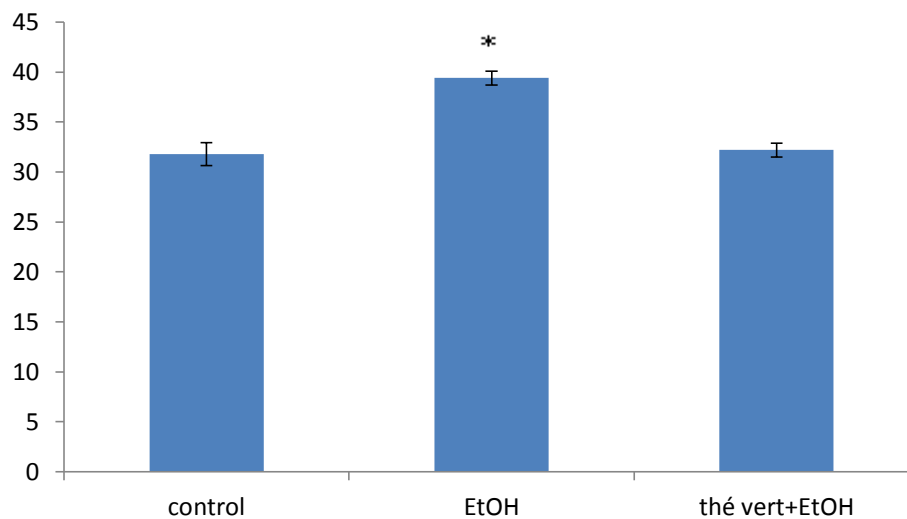


Fig.21 : Effet de l'extrait butanolique de thé vert sur la concentration sérique des triglycérides. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student: * $p < 0.05$ comparativement au groupe témoin.

Discussion

La présente étude a été conduite pour évaluer le stress oxydatif au niveau du cœur après traitement aiguë des rats par l'éthanol avec une dose de 3g/Kg par voie orale. L'effet de l'éthanol sur le cœur est évalué par la mesure du taux de MDA et de TGO sérique où les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 17 et 18.

La peroxydation lipidique a été suggérée en tant qu'un des mécanismes moléculaires impliqués dans la toxicité induite par l'éthanol. Elle a été employée comme une mesure de stress oxydatif induit par ce xénobiotique⁽⁹¹⁾. Dans notre travail, le taux de MDA dans le cœur des rats traités par l'éthanol est significativement élevé par rapport aux rats témoins. De nombreux auteurs ont mis en évidence une augmentation de la peroxydation lipidique après traitement par l'éthanol^{(91), (92), (93)}. La sensibilité du cœur à l'éthanol est attribuer à la diminution des défenses anti-oxydantes (GSH, catalase, SOD)^{(91), (94)}.

Le prétraitement par l'extrait du thé vert a réduit significativement l'effet peroxydatif de l'éthanol au niveau du cœur par rapport à celle des rats traités par l'éthanol seule. Cet effet antioxydant est certainement dû à la présence dans l'extrait de thé vert des polyphénols et des flavonoïdes, ainsi qu'à leur capacité de piégeage des radicaux libres.

Les valeurs moyennes des activités de la TGO (figure 17) confirme l'atteinte cardiaque due à l'éthanol, alors que l'association éthanol-extrait a permis de rétablir les activités normales de cet enzyme.

La relation entre la consommation de thé vert et les taux de lipides plasmatiques a été évaluée dans plusieurs études épidémiologiques. Dans notre étude, on a enregistré des taux élevés de la concentration sérique du cholestérol total et des triglycérides chez les rats traités par l'éthanol, par rapport aux rats normaux. Ce résultat est en accord avec ceux publiés par Kalaz et al., 2012. Le prétraitement par l'extrait butanolique de thé vert diminue significativement la cholestérolémie et la triglycéridémie chez les rats recevant l'éthanol. La consommation de thé vert⁽⁹⁵⁾, de catéchine⁽⁹⁶⁾ diminuait les taux de cholestérol sériques chez des rats et des souris nourris avec un régime athérogène. Les catéchines alimentaires à des taux de 1 à 2 g/100 g d'aliment inhibaient l'absorption du cholestérol alimentaire^{(95), (97)}. Cet effet peut être dû à la précipitation du cholestérol en micelles mixtes en présence de taux élevés de catéchines⁽⁹⁸⁾.

Conclusion

La présente étude avait pour objectifs d'évaluer le stress oxydatif induits par l'éthanol dans le cœur et étudié l'effet antioxydant et cardioprotecteur de l'extrait butanolique du thé vert. Nos données expérimentales suggèrent que le stress généré par l'éthanol est dû à la génération des radicaux libres oxygénés dans les tissus cardiaque. En effet, il a été constaté que la diminution des défenses anti-oxydantes dans les tissus cardiaque laissant la place aux prooxydants responsables de la lipopéroxydation et par conséquent des dommages tissulaires. Cette dernière provoque la libération des transaminases cardiaque (TGO) et leur augmentation significative dans le sang.

L'extrait du thé vert joue un rôle protecteur contre le stress oxydatif induit par l'éthanol par leur pouvoir scavenger contre les espèces réactives de l'oxygène qui possèdent une activité antioxydante.

Résumé

Résumé

L'implication possible des processus oxydatifs à un stade précoce dans l'athérogenèse a stimulé l'idée que les antioxydants alimentaires pourraient avoir un effet préventif sur les maladies cardio-vasculaires (MCV). Les données épidémiologiques et les études sur les animaux de laboratoire indiquent un rôle protecteur des antioxydants alimentaires, y compris Les flavonoïdes dérivés du thé éliminent efficacement différents radicaux libres. En fait les propriétés antioxydants puissantes des polyphénols du thé sont considérées comme étant l'un des mécanismes sous-jacents de leur action protectrice supposée contre les MCV.

Pour cela les effets cardioprotecteur et antioxydant d'un extrait butanolique de thé vert est étudiés sur un modèle de cardiotoxicité provoquée par l'éthanol (ETOH) chez les rats. L'administration d'ETOH à raison de 3 g/kg, induit un dysfonctionnement cardiaque se révélant par une augmentation significative de taux sérique de TGO. Un prétraitement des rats avec l'extrait butanolique de thé vert (100 mg/kg) protège le cœur du stress oxydatif générés par l'éthanol permettant ainsi, la prévention d'un dysfonctionnement cardiaque. L'effet de l'extrait butanolique de thé vert semble dû au pouvoir antioxydant et cardioprotecteur de ses constituants polyphénoliques.

Mots clés: Thé vert; cardioprotecteur; antioxydant.

Abstract

The possible involvement of oxidative processes at an early stage in atherogenesis has stimulated the idea that dietary antioxidants may have a preventive effect on cardiovascular disease (CVD). Epidemiological data and laboratory animal model studies indicate a protective role of dietary antioxidants; including flavonoids derived from tea effectively eliminate various free radicals. In fact the powerful antioxidant properties of tea polyphenols are considered to be one of the mechanisms underlying their protective action against CVD.

The objective of the present study was to investigate the ability of *n*-butanol extract of green tea to modulate ethanol (ETOH) induced cardiotoxicity and oxidative damage in rats. The administration of 3g/kg ETOH induced cardiac dysfunction revealing by a significant increase in serum GOT. Pretreatment of rats with the *n*-butanol extract of green tea (100 mg / kg) protects the heart from oxidative stress generated by ethanol permitting the prevention of cardiac injury. The polyphenolic compounds of this extract probably confer protection against oxidative stress generated in heart by ETOH.

Key words: Green tea, cardioprotective effect, antioxidant.

الملخص

احتمال تدخل عمليات الأكسدة في مرحلة مبكرة من تصلب الشرايين حفزت فكرة أن مضادات الأكسدة الغذائية قد يكون لها أثر وقائي على الأمراض القلبية الوعائية. حيث تشير المعطيات الوبائية والتجارب على حيوانات المخبر إلى الدور الوقائي لمضادات الأكسدة الغذائية، بما في ذلك مركبات الفلافونويد المستخلصة من الشاي إذ تعتبر الخصائص المضادة للأكسدة لمتعددات الفينول الموجودة في الشاي واحدة من أهم الآليات المسؤولة عن الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية .

تناولت هذه الدراسة التأثير الوقائي و المضاد للأكسدة للمستخلص البيوتانولي للشاي الأخضر اتجاه التسهم القلبي المحرض بالإيثانول لدى الجرذان . لهذا الغرض تعامل الجرذان بالإيثانول بجرعة 3 غ/كغ لمدة يومين، مما تسبب في خلل على مستوى القلب و المعبر عنه بزيادة معتبرة في تركيز TGO المصل . كما أدت معاملة الجرذان بالمستخلص البيوتانولي للشاي الأخضر (100 ملغ / كغ) إلى وقاية القلب من الأكسدة الفوقية للبيدات و الاضطراب القلبي الناتج عن تناول الإيثانول، ترجع قدرة المستخلص البيوتانولي للشاي الأخضر في وقاية القلب من التوتر التأكسدي الناتج عن الإيثانول إلى احتوائه على كمية كبيرة و متنوعة من المركبات الفينولية.

الكلمات المفتاحية: الشاي الأخضر؛ أمراض القلب؛ مضادات الأكسدة

références

bibliographiques

- (1) Tijburg.L et al ; Cah. Nutr. Diét., 35, supplément 1, 2000
- (2) Anirban C., Mini S., Mahtab A. (2012). Le thé vert: un bienfait pour la santé parodontale et générale. *journal de la société indienne de parodontologie* 16(2) :161-167.
- (3) AOR™ 3900 – 12th Street NE, Calgary, AB T2E 8H9 ; Innovative Research & Scientific Integrity ; 04/12
- (4) 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
- (5) Bellakhdar J, 1997. Ibis press 37 N: pp 20.
- (6) Graham H.N., 1992. *Prev. Med.*, 21, 334-350.
- (7) Pei-gen Xiao, Zhen-yu Li, 2002. *Tea Bioactivity and Therapeutic Potential*. CRC Press. 17-34.
- (8) ASHIDA H, FURUYASHIKI T, NAGAYASU H, BESSHO H, SAKAKIBARA H, HASHIMOTO T, KANAZAWA K. Anti-obesity actions of green tea : possible involvements in modulation of the glucose uptake system and suppression of the adipogenesis-related transcription factors. *Biofactors*. 2004; 22(1-4):135-40.
- (9) ZHEN Yong-su / associate editors CHEN Zong-mao, CHENG Shu-jun, CHEN Miao-Ian. *Tea: Bioactivity and Therapeutic Potential* / ed. by. London and New York : Talor & Francis, 2002, vol. 17, *Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles*, vii-267 p.
- (10) Ning Xu , Zong-mao Chen, 2002. *Tea Bioactivity and Therapeutic Potential*. CRC Press. 35-56.
- (11) Monograph. Green tea, 2000. *Alternative Medicine Review*, 5, 372- 375.
- (12) Delmas, F.-X. & Minet, M., 2007. *Le guide de dégustation de l'amateur de thé*. Les éditions du Chêne, Paris, 239 p.
- (13) Alain laurens et coll., 1998. Les surprenantes vertus du thé vert. *La recherche*,308, 54-57.
- (14) BANERJEE B, CHAUDHURI T.C.. *Therapeutic Effects of Tea*. Enfield : Science Publishers, Inc., 2005, iv-206 p.

- (15) BRUNETON Jean. Pharmacognosie. Phytochimie : Plantes médicinales. 3e édition, Paris : Editions TEC & DOC, Cachan : Editions Médicales Internationales, 1999, p. 239-249, p. 309-327, p. 369-388, p. 1070-1079.
- (16) MOSSION Aurélie. Etude de la composition minérale et organique des liqueurs de thé et de leurs caractéristiques organoleptiques : Influence des paramètres physico-chimiques de l'eau, 213 p. Thèse : Sciences de la Matière : Institut National de Polytechnique de Toulouse : 2007.
- (17) BALENTINE D.A., WISEMAN Sheila A., BOUWENS Lisbeth C.M., MALVY D. Chimie des flavonoïdes du thé, Cah. Nutr. Diét., 2000, vol. 35, supplément 1, p. 1S13-1S21.
- (18) MANACH Claudine, AZAÏS-BRAESCO Véronique, REMESY C, MORAND Christine. Biodisponibilité des polyphénols du thé. Cah. Nutr. Diét., 2000, vol. 35, supplément 1, p.1S46-1S55.
- (19) McKENNA Dennis J. (PhD), JONES Kenneth, HUGHES Kerry (MSc), with HUMPHREY Sheila (IBCLC). Botanical Medicines : The Desk Reference for Major Herbal Supplements. 2e edition : The Haworth Herbal Press® , 2002, p. 597-656.
- (20) GAREL Emile. Sources et intérêt de la théanine présente dans le thé et ses préparations, p.1-85. Thèse : Pharmacie : Université de Rennes I : 2006. [163]
- (21) ALBIN Michel. Encyclopedia Universalis. Dictionnaire de la Botanique. Paris : Editions Encyclopedia Universalis et Michel Albin, 1999, p. 22-37, p. 414-417, p. 892-905, p. 1280- 1291.
- (22) McKENNA Dennis J. (PhD), JONES Kenneth, HUGHES Kerry (MSc), with HUMPHREY Sheila (IBCLC). Botanical Medicines : The Desk Reference for Major Herbal Supplements. 2e edition : The Haworth Herbal Press® , 2002, p. 597-656.
- (23) ROSS Ivan A. Medicinal Plants of the World, Volume 3 : Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. Totowa, New Jersey : Editions Humana Press, 2005, p.1-27.
- (24) LUTTGE U, KLUGE M, BAUER G. Botanique : traité fondamental. 3e édition, Paris : Editions TEC & DOC, p. 212, p. 221-225.

- (25) CHASSAGNE Nadine. Le thé : Historique, Composition et Nouvelles Perspectives Thérapeutiques, p. 1-140. Thèse : Pharmacie : Clermont I : 2005. [162]
- (26) Pharmacopée française, Xe édition, Paris, Maisonneuve S.A. Editeur
- (27) SWEETMAN Sean C.. Martindale The Complete Drug Reference. Thirty-third Edition, London-Chicago : Pharmaceutical Press, 2002, p. 761-763, p. 777-785, p. 1681.
- (28) MONTSEREN Jean. Guide de l'amateur de thé. Paris, Solar, 1999, 4-287 p.
- (29) KLEGOU Stéphane. Le théier, *Camellia sinensis* : Données pharmacologiques récentes, p. 2-162. Thèse : Pharmacie : Université Paris XI, Chatenay-Malabry : 2005.
- (30) GRUENWALD Joerg, BRENDLER Thomas, JAENICKE Christof et autres. PDR for herbal medicines, Fourth Edition, Muntvale : Edition Thomson, 2007, p. 414-422.
- (31) DEWICK Paul M. Medicinal natural products : A Biosynthetic Approach. England (West Sussex) : John Wiley & Sons Ltd., 1997, p. 135-138, p. 368.
- (32) GAREL Emile. Sources et intérêt de la théanine présente dans le thé et ses préparations, p.1-85. Thèse : Pharmacie : Université de Rennes I : 2006.
- (33) WICHTL Max, ANTON Robert. Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 4e édition allemande, 2e édition française, Paris : Editions TEC & DOC, Cachan: Editions Médicales Internationales, 2003, p.550-553.
- (34) LIST P.HP, HÖRHAMMER L.. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Vollständige (vierte) Ausgabe, Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1972, Dritter Band, Chemikalien und Drogen (AH-CH).
- (35) CATTAN Marion. Le thé à l'officine, p. 1-54. Thèse : Pharmacie : Université de la Méditerranée Aix-Marseille II : 2007.
- (36) Sayre et al. 2008, Bloomer et al. 2008, Browne et al. 2008, Powers et al. 2010.
- (37) Allen,R.G. and Tresini,M. (2000) Oxidative stress and gene regulation. Free Radic.Biol.Med 28, 463-499.
- (38) Wardman P, and Candeias. Fenton centennial symposium. Radiation research. 145:523-531, 1996.

- (39) Haton C., (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse de doctorat de l'université de Paris VI, France, pp : 43.
- (40) Sjödin et al. 1990, Porter et al. 1995, Clarkson et al. 2000, Spiteller 2006, Finaud et al. 2006b.
- (41) Niess et al. 1996, Poulsen et al. 1998, Radak et al. 2003, Radak et al. 2008a.
- (42) Halliwell 1991, Wolinsky 1998, Koolman et al. 1999, Benitez et al. 2002, Vergani et al. 2004, Sayre et al. 2008, Kirschvink et al. 2008, Browne et al. 2008.
- (43) Halliwell, B. (1999) Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). *Free Radic. Res* 31, 261-272.
- (44) Crapo, J.D., Oury, T., Rabouille, C., Slot, J.W. and Chang, L.Y. (1992) Copper, zinc superoxide dismutase is primarily a cytosolic protein in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 89, 10405-10409.
- (45) Catapano, A.L. (1997) Antioxidant effect of flavonoids. *Angiology* 48, 39-44.
- (46) Haudiere, J., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1983, 226, 448-457.
- (47) Masella, R., Di, B.R., Vari, R., Filesi, C. and Giovannini, C. (2005) Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr. Biochem.* 16, 577-586..
- (48) Staels, B., Koenig, W., Habib, A. et al. (1998) Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 393, 790-793.
- (49) Stocker, R. and Keaney, J.F., Jr. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 84, 1381-1478.
- (50) JEWELL DE, TOLL PW, WEDEKIND KJ, ZICKER SC. Effect of increasing dietary antioxidants on concentrations of vitamin E and total alkenals in serum of dogs and cats. *Vet Ther*, 2000, 1 (4), 264-272.

- (51) MARSHALL RJ, SCOTT KC, HILL RC, LEWIS DD, SUNDSTROMD, JONES GL, HARPER J. Supplemental vitamin C appears to slow racing Greyhounds. *J Nutr*, 2002, 132, 1616S-1621S.
- (52) OPARA, E.S. Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. *J of the Royal Soc for the promotion of Health*, 2002, 122, 28-34.
- (53) Manach, C., Mazur, A., Scalbert, A., *Curr. Opin. Lipidol.*, 2005, 16, 77-84.
- (54) Alan, C., Indu, B. J., Michael, N.C., *Nat. Prod. Rep.*, 2009, 26, 1001-1043
- (55) Anderson, J.W., Johnstone, B.M., Cook-Newell, M.E., *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 276-282.
- (56) Alan, C., Indu, B. J., Michael, N.C., *Nat. Prod. Rep.*, 2009, 26, 1001-1043
- (57) Bertuglia, S. Malandrino, S., Colantuoni, A., *Pharmacol. Res.*, 1995, 31, 183-187.
- (58) Gülçin, I., *Toxicology.*, 2006, 217, 213-220.), l'acide férulique et l'acide sinapique.(Goetz, G., Fkyerat, A.,Metais, N., Kunz, M., Tabacchi, R., Pezet, R., Pont, V., *Phytochemistry.*, 1999, 52, 759-767.
- (59) Sefkow, M., *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2001, 1137-1141.
- (60) Frankel, E.N., Waterhouse, A.L.,Kinsella, J.E., *The Lancet.*, 1993, 341, 1103-1104.
- (61) Fang, J.G., Lu, M., Chen, Z.H., Zhu, H.H., Li, Y., Yang, L., Wu, L.M., Liu, Z.L., *Chem. Eur. J.*, 2002, 8, 4191- 4198.
- (62) Pace-Asciak, C.R., Hahn, S., Diamandis, E.P., Soleas, G., Goldberg, D.M., *Clin. Chim. Acta.*, 1995, 235, 207- 219.
- (63) OMS/maladies cardiovasculaires. Aide mémoire Septembre 2009 ; disponible en ligne à l'adresse : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>
- (64) 19Bruneval, P., Structure de la paroi artérielle normale : notions pratiques. *L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques.*, J.F., Toussaint, M.P., Jacob, L., Lagrost, J., Chapman, Eds. Masson: Paris, 2003, 1, 5-11.
- (66) Ouhoummane N, Émond V. Hospitalisations et décès après infarctus aigu du myocarde chez les personnes diabétiques : mesures produites dans le cadre du

développement du système de surveillance du diabète. 2005. Québec, Institut national de santé publique du Québec.

(67) Guérard L et al. L'insuffisance cardiaque à Montréal-Centre: les faits saillants. 1999. Direction de la santé publique de Montréal-Centre.

(68) Fondation des maladies du coeur du Canada. Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2000. 1999. Ottawa, Canada.

(69) ANAES , Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. 2004.

(70) Berliner J.A. and Heinecke J.W. - The role of oxidized lipoproteins in atherosclerosis. *Free Rad. Biol. Med.*, 1996, 20, 707-27.

(80) Frei B. - Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: role of low density lipoprotein oxidation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 1995, 35, 83-98.

(71) Beaudoux JL, Delattre J, Peynet J. Lipoprotéines et athérosclérose : mécanismes moléculaires et cellulaires. In : Delattre J, Durand G, Jardillier JC, eds. *Biochimie pathologique. Aspects moléculaires et cellulaires*. Paris : Flammarion Médecine/Sciences, 2003 : 91-107.

(72) Steeves G, Singh N, Singal PK. Preconditioning and antioxidant defence against reperfusion injury. In : *Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury*. DK Das ed. *Ann N Y Acad Sci* 1994 ; 723 : 117-27.

(73) Zhao, B., Li, X., He, R., Cheng, S., Wenjuan, X. Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophysics* Vol 14 ; 1989.

(74) Mazzon, E., Muia, C., Di Paola, R., Genovese, T., Menegazzi, M., De Sarro, A., Suzuki, H., Cuzzocrea, S. Green tea polyphenol extract attenuates colon injury induced by experimental colitis. *Free Radical Research*. 2005 ; 39 (9) : 1017-1025.

(75) OUYANG P. ET AL., GREEN TEA POLYPHENOLS INHIBIT LOW DENSITY LIPOPROTEIN-INDUCED PROLIFERATION OF RAT VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS, *DI YI JUN YI DA XUE XUE BAO*, 2004 SEP, 24(9):975-9.

- (76) Fuster V. - Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*, 1994, 90, 2126-46.
- (77) <http://www.neosante.org/arterielle-epicerie-a02078972.htm>
- (78) <http://www.evadeo.org/efficace-cholesterol-a04785575.htm>
- (79) Lefer DJ, Granger N. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000 ; 109 : 315-23.
- (80) Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacotherap* 2003 ; 57 : 145- 55.
- (81) Salah N., Miller N.J., Paganga G., Tijburg L., Bolwell G.P. and Rice-Evans C. - Polyphenolic flavonoids as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 322, 339-46.
- (82) Yoshino K., Hara Y., Sano M. and Tomita I. – Antioxidative effects of black tea theaflavins and thearubigins on lipid peroxidation of rat liver homogenates induced by tert-butylhydroperoxide. *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, 17, 146-9.
- (83) Miller N.J., Castelluccio C., Tijburg L.B.M. and Rice- Evans C. - The antioxidant properties of theaflavins and their gallate esters – radical scavengers or metal chelators. *FEBS Lett.*, 1996, 392, 40-4.
- (84) Fu-qing L., Mei-fang Z., Xiao-gang Z., Ji-min L. and Wei-long Y. - A study on tea-pigment in prevention of atherosclerosis. *Chin. Med. J.*, 1989, 102, 579-83.
- (85) Tijburg L.B.M., Wiseman S.A., Meijer G.W. and Westrate J.A. - Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*, 1997, 135, 37-47.
- (86) Duarte J., Perez Viscaino F., Utrilla P., Jimenez J., Tamargo J. and Zarzuelo A. - *Gen. Pharmacol.* 1993, 24, 857-62.
- (87) Yokozawa T, Oura H., Sakanaka S., Ishigaki S. and Kim M.- Depressor effect of tannin in green tea on rats with renal hypertension. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1994, 58, 855-8.

- (88) Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA*. 2006 Sep 13;296(10):1255-65.
- (89) Uchiyama M, Mihara M Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem* (1978) 86: 271-278
- (90) Bergmeyer HU, Scheibe P and Wahlefeld AW Methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. *Clin. Chem* (1978)24: 58-73
- (91) Kalaz E B, Evran B, Develi S, Erata GÖ, Uysal M, Şak-Toker KN 2012 Effect of binge ethanol treatment on prooxidant–antioxidant balance in rat heart tissue. *Pathophysiology* (2012) 19 49–53
- (92) Kanan M, Wang L., Kang Y.J. Myocardial oxidative stress and toxicity induced by acute ethanol exposure in mice, *Exp. Biol. Med.* (2004) 229 553–559.
- (93) Guan Z., Lui C.Y., Morkin E., Bahl J.J. Oxidative stress and apoptosis in cardiomyocyte induced by high-dose alcohol, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2004) 44 696–702
- (94) Wong K.L., Chao H.H., Chan P., Chang L.P., Liu C.F. Antioxidant activity of *Ganoderma lucidum* in acute ethanol-induced heart toxicity, *Phytother. Res.* (2004) 18 1024–1026.
- (95) Muramatsu K., Fukuyo M. and Hara Y. - Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1986, 32, 613-22.
- (96) Valsa A.K., Ushakumari B. and Vijayalakshmi N.P. Effect of catechin on lipid metabolism. *J. Clin. Biochem Nutr.*, 1995, 19, 175-82.
- (97) Chisaka T., Matsuda H., Kubomura Y., Mochizuki M Yamahara J. and Fujimura H. - *Chem. Pharm. Bul* 1988, 36, 227-33.
- (98) Ikeda I., Imasato Y., Sasaki E., Nakayama M., Nageo H Takeo T., Yayabe F. and Sugano M. - Tea catechin decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992 1127, 141-6.

Année Universitaire : 2013/2014	Présentée par : Benaskeur rabe Belhour hosna
Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Spécialité : Toxicologie et santé	
Thème : L'effet protecteur de thé vert vis-à-vis la toxicité cardiaque provoquée par un xénobiotique	
Résumé :	
<p>L'implication possible des processus oxydatifs à un stade précoce dans l'athérogenèse a stimulé l'idée que les antioxydants alimentaires pourraient avoir un effet préventif sur les maladies cardio-vasculaires (MCV). Les données épidémiologiques et les études sur les animaux de laboratoire indiquent un rôle protecteur des antioxydants alimentaires, y compris Les flavonoïdes dérivés du thé éliminent efficacement différents radicaux libres. En fait les propriétés antioxydants puissantes des polyphénols du thé sont considérées comme étant l'un des mécanismes sous-jacents de leur action protectrice supposée contre les MCV.</p> <p>Pour cela les effets cardioprotecteur et antioxydant d'un extrait butanolique de thé vert est étudiés sur un modèle de cardiotoxicité provoquée par l'éthanol (ETOH) chez les rats. L'administration d'ETOH à raison de 3 g/kg, induit un dysfonctionnement cardiaque se révélant par une augmentation significative de taux sérique de TGO. Un prétraitement des rats avec l'extrait butanolique de thé vert (100 mg/kg) protège le cœur du stress oxydatif générés par l'éthanol permettant ainsi, la prévention d'un dysfonctionnement cardiaque. L'effet de l'extrait butanolique de thé vert semble dû au pouvoir antioxydant et cardioprotecteur de ses constituants polyphénoliques.</p>	
Mots clés : <i>Thé vert; cardioprotecteur; antioxydant.</i>	
Jury d'évaluation:	
Président du jury :	Mr. Menad Ahmed Prof. Université de Constantine 1
Rapporteur :	M^{me} Amrani Amel M.C Université de Constantine 1
Examineur :	M^{elle} Ihoual Safia M.A Université de Constantine 1
	Mr. Bouldjadj Redouane M.A Université de Constantine 1