



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie oncologie

Intitulé :

L'effet de l'extrait de *Citrullus colocynthis* sur les maladies cardiovasculaires induites chez les souris *Mus musculus*.

**Présenté et soutenu par : BOUDJADJA Amira
ZERMANE Aziza**

Le : 01 Juillet 2015

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : I.LOUAR MC. UFM Constantine.

Rapporteur : S.MESSAOUDI MAA. UFM Constantine.

Examinatrice : C.MECHATI MAB. UFM Constantine.

*Année universitaire
2014 - 2015*

Remerciement

Je remercie dieu tout puissant qui nous a donné la force pour réaliser ce modeste travail.

الحمد لله رب العالمين

Je tien a ma profonde gratitudes a tout ceux qui mon aidé de près ou de loin pour élaborer ce travail

Madame: TEBIBEL Soraya (CO-ENCADREUR)

Madame : ZERIZER Sakina

Madame : KAABOUCHE Zahia, BELADJILA Khadidja Aya et SERAA Hichem (Labo d'obtention des substances thérapeutiques)

Monsieur : YASSER BOUDHERSA (Ingénieur de Laboratoire de zoologie)

Je remercie aussi tous mes collègues et mes amis

Chahinez, Ibtissem, Housseem, Ouassila, Khawla, Imene, Badiaa, Ibtissem, Nadjib et Mohammed.

Dédicace

Nous tenons à louer en premier lieu DIEU le tout
puissant qui nous a donné la force et la patience pour mener
à bien ce travail

À mes chers parents qui m'ont encouragé à être ce que je
suis,
avec tant d'amour.

À mes chers frères et sœurs pour leurs encouragements.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à

Mr Massoudi Sabar qui nous a encadrés et aidé par ses
conseils et orientation et surtout pour sa gentilles

À tous mes amis et collègues.

À tous ceux qui ont une place dans mon cœur.

Spécialement

Mouhamed amine Assile et le petit Mouad nedjm eddine.

Aziza

Remerciement

Tout d'abord je remercie mon Dieu

J'exprime mes profonds remerciements à mon encadreur **Mr Messoudi Sabar** pour leurs conseils, encouragements et disponibilité.

Je remercie mes enseignantes **Louaar Ibtissem** et **Mechati Chahinez** d'avoir accepté d'être membres du jury de la soutenance

J'adresse également mes plus sincères remerciements à :

À mes très chers parents **Seddik et Nora** pour m'avoir toujours guidé et soutenu, Vous avez toujours fait des sacrifices pour moi et je vous en remercie. je vous aime.

À mon frères mahdi et mes sœurs Samia et Mounia et la petite Loujain et le petit Amad.

À Mme Mechati Chahinez pour ta gentillesse et tes conseils merci.

À toute ma famille et mes proches, Je ne mentionne pas des noms pour ne pas favoriser certains à d'autres ils sont beaucoup.

Sans oublier toutes mes amies Pour tous les bons moments passés ensemble.

Toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et surtout

kehili houssem

Amira.

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Chapitre I L'endothélium vasculaire

I- Introduction.....	3
II- Physiologie des parois artérielles saines.....	4
II-1- l'intima.....	4
II-2- <i>La média</i>	4
II-3- <i>L'adventice</i>	5
III- Histologie des parois artérielles saines.....	6
III-1-Composition cellulaire de l'artère saine.....	6
III-1-1- Les cellules endothéliales.....	6
III-1-2-Les cellules musculaires lisses (CML).....	6
III-1-3-Les fibroblastes.....	7
III-2- La matrice extracellulaire (MEC) de la paroi artérielle saine.....	7
III-2-1- Les collagènes.....	7
III-2-2- Elastine	8
III-2-3- Les protéoglycannes (PGs).....	8
III-2-4-Les glycoprotéines de structure (GPS).....	8

Chapitre II L'athérosclérose

I- L'athérosclérose dans l'histoire.....	9
I-1- Histoire de la maladie	9
I-2- Les Différentes théories sur l'athérosclérose.....	10
II- L'athérosclérose	10
II-1- Définition.....	10
II-2- Les lipoprotéines et l'athérosclérose.....	11
II-2-1- LDL	11
II-2-2- HDL.....	12
III- Mécanisme de développement de l'athérosclérose	13
III-1- La dysfonction endothéliale	13

III-2- Oxydation et transfert des LDL du sang vers l'intima artérielle.....	15
III-2-1- Mécanismes du transfert.....	15
A)- Transfert par diffusion.....	15
B)-Transfert par récepteur.....	15
III-3- Le recrutement des monocytes.....	16
III-3-1- Les molécules d'adhésion.....	16
A)- le « rolling » par les sélectines	16
B)- l'adhésion.....	16
C)-La transmigration endothéliale ou diapédèse.....	17
III-3-2- Les cytokines.....	17
III-4- La formation des cellules spumeuses	18
III-5- La progression de l'athérosclérose.....	19
III-5-1- Réaction inflammatoire.....	19
III-5-2- Migration des CML du média vers l'intima.....	20
III-5-3- Déstabilisation et rupture de la plaque d'athérome.....	21
A)- Apoptose et athérosclérose.....	21
1- Les métalloprotéinases.....	22
2- La néoangiogénèse.....	22
B)- Rupture et formation du thrombus.....	22
III-6- Classification de la plaque d'athérome.....	24
IV- Les facteurs de risque cardio-vasculaires.....	26
IV-1- Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables.....	26
IV-1-1- Age.....	26
IV-1-2- Sexe.....	26
IV-1-3- Hérité et antécédents familiaux.....	26
IV-2- Facteurs de risques environnementaux modifiables.....	26
IV-2-1- Le tabac.....	27
IV-2-2- Diabète.....	27
IV-2-3- Facteurs hémodynamiques : hypertension et force de cisaillement..	27

IV-2-4- Hyperlipidémie.....	28
IV-2-5- Facteurs psychosociaux.....	28
IV-2-6- Régime alimentaire.....	28
IV-2-7- L'obésité.....	28
V- Biomarqueurs inflammatoires.....	29
V-1-Description des marqueurs de l'inflammation.....	29
V-1-1 Le fibrinogène.....	29
V-1-2- Les leucocytes.....	29
V-1-3- Les cytokines.....	29
V-1-4- Les molécules d'adhésion.....	30
V-1-5- Les immunoglobulines.....	30
V-1-6- La protéine C-réactive.....	30

Matériels et méthodes

1-Matériels.....	32
1-1-Matériel végétal.....	32
1-2-Choix des animaux	32
1-3-Produits chimiques.....	33
1-4-Equipements.....	33
2- Méthodes.....	34
2-1-Traitement des souris.....	34
2-2 -Prélèvement sanguin.....	35
2-3-La dissection.....	35
2-4-Méthodes de dosage des paramètres biologiques.....	36
2-4-1- Dosage du cholestérol total.....	36
2-4-2- Dosage des triglycérides.....	36
2-4-3- Dosage des HDL-LDL.....	36
2-4-4- Dosage des transaminases.....	37
2-4-5- Dosage de la CRP.....	37
2-5-Analyses statistiques	37

Résultats et Discussion

1- Poids et consommation de l'aliment.....	38
1-1- Première expérience.....	38
1-1-Deuxième expérience	39
2- Les résultats du dosage des paramètres biochimiques.....	40
1-1L'ASAT.....	40
2-2L'ALAT	41
2-3- - Le Cholestérol.....	42
2-4- Les Triglycérides.....	43
2-5- L'HDL-c.....	45
2-6- L'LDL-c.....	46
2-7 -La CRP	46
3-Les corrélations entre les groupes.....	47
3-1- Corrélation dans le groupe Cholestérol (Cholestérol-Triglycérides).	48
3-2- Corrélation dans le groupe Cholestérol+Plante (ALAT- Cholestérol.....	47
3-3-Corrélation dans le groupe Plante (Cholestérol-HDL-c).....	48
3-4 Corrélation dans le groupe Plante (HDL-c - CRP).....	49
Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	52
Résumé.....	59
Annexe.....	62

Liste d'abréviation

- ALT** : Alanine aminotransférase.
- Apo E** : apoprotéine.
- AST** : L'aspartate aminotransférase.
- CCR2** : CC chemokine receptor 2.
- CD31** : cluster de différenciation 31.
- CD40** : cluster de différenciation 40.
- CD40L** : cluster de différenciation .
- CE** : cellules endothéliales.
- CML** : cellules musculaires lisses.
- CPA** : cellules présentatrices d'antigènes
- CRP** : protéine C réactive .
- CXC 2** : CXC chemokine 2.
- ELAM-1** : endothelial leukocyte adhesion molecule.
- E-sélectine** :
- GOT**:glutamate-oxalo-acetate-transaminase.
- GPT** : glutamate-pyruvate-transaminase.
- HDL** : high density lipoprotein.
- HTA** : hypertension artérielle
- ICAM-1** : Molécules d'adhésion intercellulaires 1.
- ICAM-2** : Molécules d'adhésion intercellulaires 2.
- ICAM-3** : Molécules d'adhésion intercellulaires 3.
- IgA** : immunoglobuline A.
- IgG** : immunoglobuline G.
- IgM** : immunoglobuline M.
- IL-1** : interleukine-1.
- IL-6** : interleukine-6.
- IL-8** : interleukine-8.
- LDL** : low density lipoprotein
- LDLox**: LDL oxydées.
- LDL-R** : LDL récepteur
- LEE** : limitante élastique externe

LEI : limitante élastique interne.

LFA-1 : lymphocyte function associated antigen 1.

LOX-1 : Récepteur membranaire des LDL oxydées

L-sélectine : ligand sélectine

Mac-1 : membrane attack complex.

MCP-1 : Macrophage Chemotactic Protein 1.

MCV : maladies cardiovasculaires.

MEC : matrice extra cellulaire

MMPs : metalloprotéinase de la matrice

NF- κ B : nuclear factor-kappa B.

NO : oxyde nitrique.

NOS : synthases d'oxyde nitrique.

ONAB : Office National du Bétail.

PECAM : molécules d'adhésion « cellules endothéliales-plaquettes ».

PGs : protéoglycannes.

P-sélectine :

PSGL-1 : P-Selectin Glycoprotein-1.

ROS : espèces réactives de l'oxygène (*Reactive oxygen species*).

TG : triglycérides.

Th1 : T helper 1.

Th2 : T helper 2.

TNF α : tumor necrosis factor alpha.

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1.

VCML : cellules musculaires des vaisseaux.

VLA-4 : Very Late Antigen 4.

VLDL : very low density lipoprotein.

Liste des figures

Figure 01 : l'artère saine et pathologique.....3

Figure 02: Physiologies de l'artère saine.....5

Figure 03 : Des momies de l'Egypte antique souffraient de lésions artérielles.....9

Figure 04 : Structure d'une LDL.....12

Figure 05 : Structure d'une HDL.....12

Figure 06 : Structure d'une HDL et LDL.....13

Figure 07 : La diminution des forces de cisaillement est corrélée au développement des plaques d'athéromes.....15

Figure 08 : Recrutement d'un leucocyte dans la paroi artérielle.....19

Figure 09 : Formation des cellules spumeuses.....20

Figure 10 : Phase de progression de la plaque avec le développement du corps nécrotique..22

Figure 11 : Phase de rupture de la plaque avec la formation d'un thrombus pouvant obstruer le passage du sang.....24

Figure 12 : Les stades de développement d'athérosclérose.....25

Figure 13 : Structure pentamérique de la CRP.....33

Figure 14 : Répartition des souris dans les lots.....36

Figure 15 : Prélèvement sanguin et récupération de sérum après centrifugation.....37

Figure 16 : évolution pondérale des souris des groupes A et M pendant 21 jours.....40

Figure. 17 : évaluation pondérale des souris des groupes I et R pendant 21 jours.....41

Figure. 18 : L'interaction de cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'ASAT chez les souris.....43

Figure 19 : L'interaction de cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'ASAT chez les souris.....44

Figure. 20 : L'interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de cholestérol chez les souris.....45

Figure 21 : L'interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux des triglycérides chez les souris.....46

Figure 22 : *interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'HDL-c chez les souris.*47

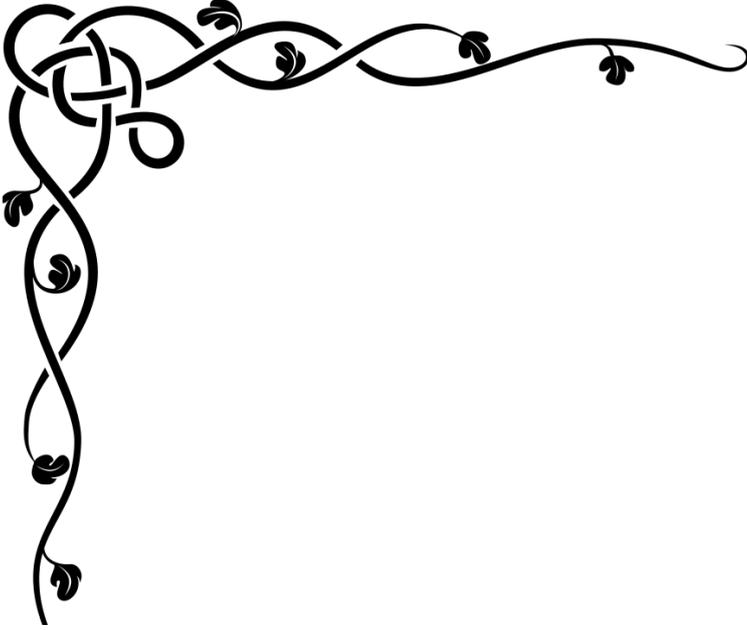
Figure 23 : *interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'LDL-c chez les souris.*.....48

Liste des figures

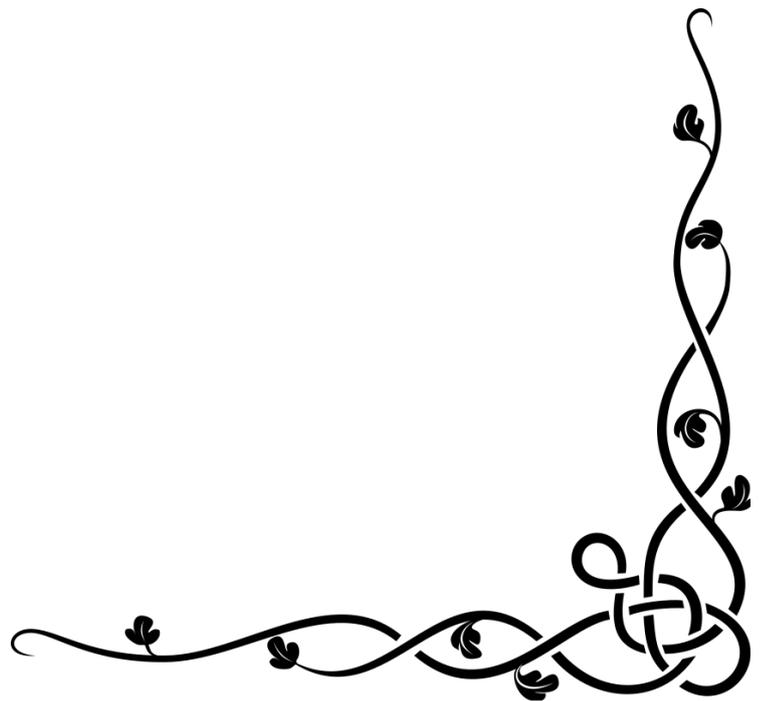
Figure 24 : interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de la CRP chez les souris.....	49
Figure 25 : Corrélation dans le groupe Cholestérol (Cholestérol-Triglycérides).....	50
Figure 26 : Corrélation dans le groupe Cholestérol+Plante (ALAT-Cholestérol).....	51
Figure 27 : Corrélation dans le groupe Plante (Cholestérol-HDL-c).....	52
Figure 28 : Corrélation dans le groupe Plante (HDL-c - CRP).....	53

Liste des tableaux

Tableau.01 : composants de l'aliment des souris (ONAB) (Office National du Bétail).....	33
Tableau.02 : Traitement des souris.....	34
Tableau.03 : Variations du poids des souris.....	40
Tableau .04 : les corrélations significatives constatées entre les paramètres biochimiques.....	48



Introduction



Introduction

Les maladies cardiovasculaires, au premier rang des quelles les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux, constituent la première cause de mortalité et de morbidité dans le monde.

L'athérosclérose est la cause commune de ces maladies. Elle apparaît ainsi comme la première cause des décès dans les pays occidentalisés et apparaît en nette progression dans les pays en voie de développement. Elle est cependant très ancienne dans l'histoire des maladies, et apparaît en fait comme une maladie dégénérative de l'homme. [1]

Les concepts se sont cependant profondément modifiés et les progrès récents de la recherche fondamentale et clinique ont permis de comprendre que l'athérosclérose est une pathologie artérielle correspondant à une pathologie inflammatoire chronique liée à l'interaction entre les lipoprotéines modifiées, les cellules inflammatoires, macrophages dérivés des monocytes circulants et lymphocytes T, et les éléments cellulaires de la paroi artérielle. [2]

La probabilité d'apparition d'une maladie cardiovasculaire est liée à un ou à plusieurs facteurs de risque. Ces facteurs sont de différentes origines et sont classés selon leur implication dans la survenue d'une pathologie. L'origine inflammatoire peut provenir des facteurs de risque eux-mêmes, d'une inflammation chronique liée à la polyarthrite rhumatoïde, au lupus érythémateux [3] ou lors d'insuffisance rénale chronique. [4]

Plusieurs marqueurs sont utilisés en pratique clinique, d'autres dans les études cliniques mais très peu de biomarqueurs de l'inflammation répondent à tous ces critères.

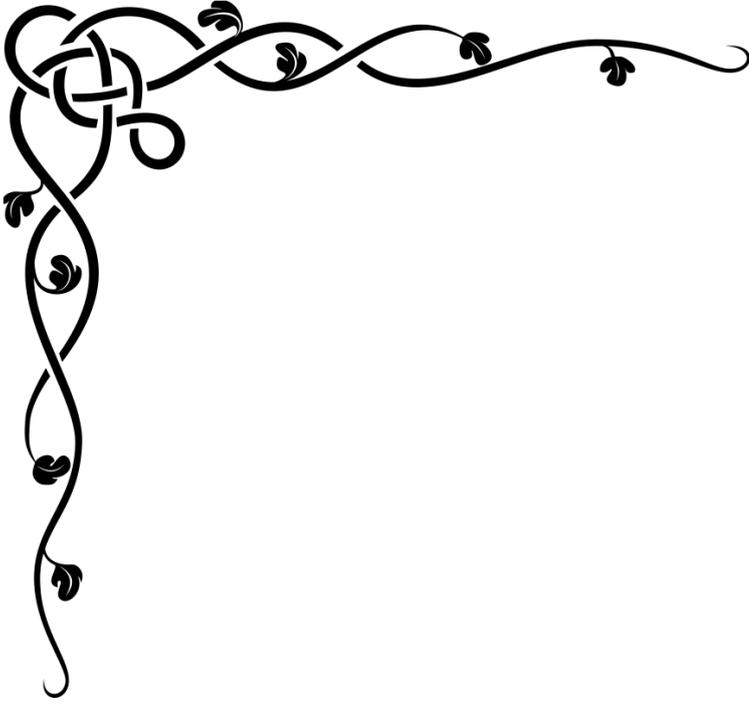
L'un de ces marqueurs est la Protéine C – Réactive (CRP), définie en 2003 par les experts comme le biomarqueur de risque cardiovasculaire le plus pertinent d'un point de vue clinique et qui, indépendamment des autres facteurs de risque, peut prédire l'apparition de l'athérosclérose et ses complications. [5]

Notre travail se base sur l'utilisation d'un modèle expérimental d'hypercholestérolémie pendant une période de 21 jours d'expérimentation, les souris *Mus musculus* soumis à un régime hyperlipidique et hypercalorique, riche en acides gras saturés, provoque une hyperphagie et favorise l'accumulation de tissu adipeux qui conduit à l'obésité.

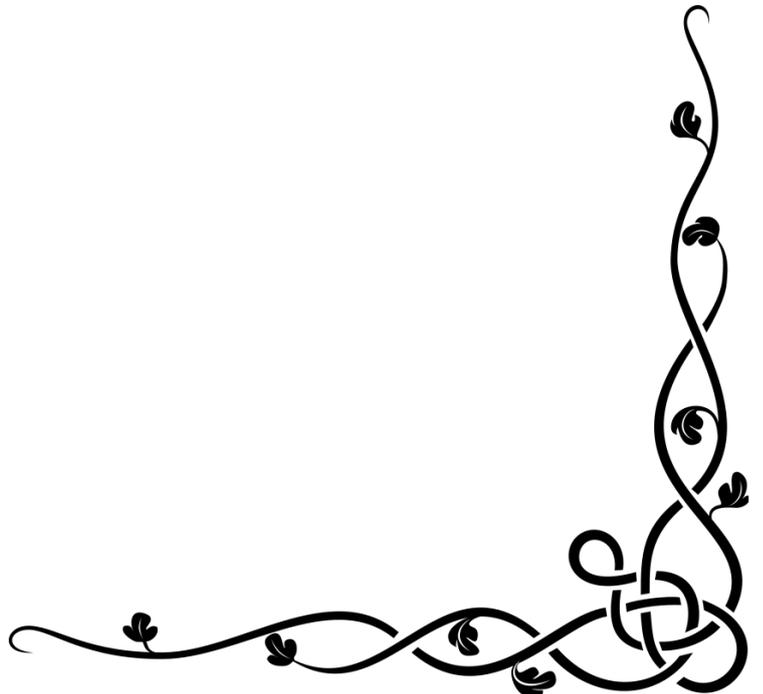
Les paramètres étudiés sont le Cholestérol total, les Triglycérides, les Transaminases hépatiques (ASAT / ALAT), l'HDL-c, l'LDL-c et la CRP.

Notre étude vise aussi à :

- Evaluer l'effet thérapeutique de l'extrait de plante *Citrullus colocynthis* sur le taux des transaminases, le profil lipidique.....etc.
- Montrer l'effet des différents traitements sur le poids des animaux et leur consommation alimentaire.



Chapitre I



I- Introduction

En 1958 l'Organisation Mondiale de la Santé définissait l'athérosclérose comme "une association variable de remaniements de l'intima et du média des artères de gros et moyen calibre.

La définition de l'OMS paraît complémentaire car elle détaille bien les différents éléments impliqués dans le processus. Il faut différencier l'athérosclérose qui implique principalement l'intima et la média de l'artériosclérose qui est un processus de sclérose artérielle; cette dernière est caractérisée par une sclérose au niveau des fibres musculaires de média; elle concerne essentiellement les artérioles. **(Figure 01)**

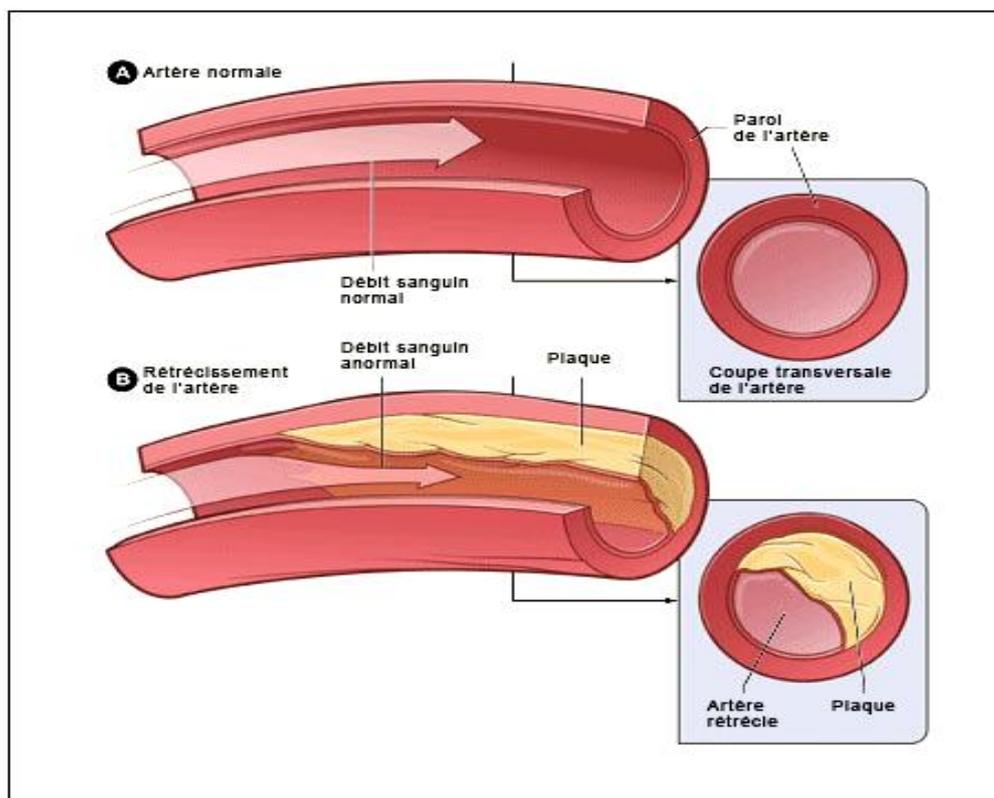


Figure.01 : Comparaison entre l'artère saine et l'artère avec athérosclérose. [6]

II- Physiologie des parois artérielles saines

II-1- L'intima

L'intima composant l'interface entre le sang et les vaisseaux et reposant sur une lame basale. La limite entre l'intima et la média est marquée par la limitante élastique interne (LEI). Elle est constituée de collagène de type IV et d'une couche subendothéliale de matrice environnante contenant des cellules musculaires lisses et des fibres de scléroprotéines.

Dans des situations d'adaptation au flux et dans des situations pathologiques de réponse à des stimuli d'expansion cellulaire et d'accumulation de la matrice extra cellulaire, l'intima peut devenir hyperplasique et constituer une perturbation et ou un obstacle à l'écoulement sanguin. (**Figure 2**)

Les cellules endothéliales sont de la forme d'un polygone allongé, l'allongement étant généralement suivant la direction de l'écoulement du sang. Elles constituent une barrière entre le sang et la paroi et permettent de contrôler le transfert des protéines, des lipides et des globules blancs entre le sang et la paroi.

La contribution de l'endothélium dans la résistance mécanique de la paroi est considérée comme négligeable. La couche subendothéliale chez les jeunes et les personnes en bonne santé est presque inexistante et lorsqu'elle est épaisse (épaississement de l'intima ou hyperplasie), l'artère est souvent considérée comme pathologique et associée à de l'athérosclérose. [6] (**Figure 02**)

II-2- Média

La média est une couche composée par des cellules musculaires lisses (CML) contenues dans une matrice extracellulaire riche en collagènes fibrillaires de types I et III et en fibres élastiques. [7]

Le nombre de lames élastiques est plus important dans l'aorte ascendante (environ 56) et décroît tout le long de l'aorte descendante pour arriver à environ 26 lames dans l'aorte abdominale. Cette couche constitue un élément important rendant compte des propriétés mécaniques de la paroi. [7]

La média artérielle est responsable des fonctions vasomotrices, de contention du sang, d'amortissement des variations de pression artérielle et de restitution de l'énergie en diastole.

La structure de la media varie en fonction de sa localisation le long de l'arbre artériel. Dans les artères musculaires (loin du cœur), la media est composée d'une couche homogène de cellules musculaires lisses, alors que dans les artères élastiques (proches du cœur) la structure est organisée en couches concentriques d'unités lamellaires qui sont des anneaux (lamelles) d'élastine entourés des cellules musculaires lisses et de collagène le tout immergé dans la matrice environnante. [7] (**Figure 02**)

II-3-Adventice :

C'est la tunique la plus externe de la paroi artérielle. Elle est formée de fibroblastes et de tissu conjonctif lâche très riche en collagènes fibrillaires qui confèrent à l'artère sa résistance à la rupture. L'adventice et la média sont séparées par une limitante élastique externe (LEE). [7]

La fonction de cette couche est de protéger l'artère et de l'intégrer dans le tissu conjonctif environnant. Certains chercheurs considèrent que l'adventice contribue à la résistance mécanique de la paroi en raison des propriétés des fibres de collagène qui se tendent et renforcent la paroi en cas de sollicitation mécanique excessive de l'artère et permet ainsi de se prémunir de la rupture. Le module d'élasticité de l'adventice est habituellement considéré comme plus faible que celui de la media. [7] (**Figure 02**)

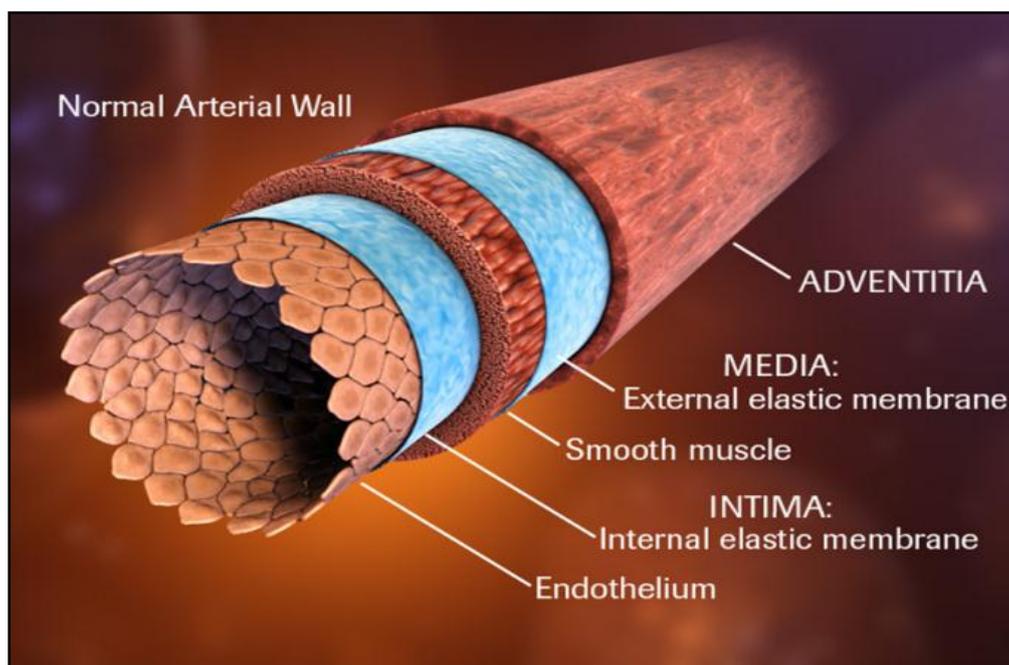


Figure.02: *Physiologies de l'artère saine.* [8]

III-Histologie des parois artérielles saines

III-1- Composition cellulaire de l'artère saine

III-1-1 Les cellules endothéliales

Les parois des vaisseaux sont constituées d'un tissu polarisé, moins différencié qu'un épithélium classique: l'endothélium vasculaire. Il est posé au niveau artériel et veineux sur un tissu conjonctif dense (lame élastique) et un tissu musculaire lisse. Il acquiert des propriétés spécifiques qui diffèrent selon le territoire anatomique. [9]

Les cellules endothéliales vasculaires forment une monocouche cellulaire sur tout l'appareil circulatoire sanguin, dont le poids total est estimé à 1,5 kg et leur surface couverte est de plus de 1000 m². La cellule endothéliale est une cellule polarisée: par sa base, elle s'implante sur une matrice extracellulaire sous-endothéliale complexe faite de macromolécules de nature collagénique et de protéines adhésives et par sa face vasculaire, elle est en contact avec le sang. La cellule endothéliale fait quelques micromètres d'épaisseur, 10-15~m de largeur et 20-50~lm de longueur dans la direction du flux sanguin. [9]

III-1-2- Les cellules musculaires lisses (CML)

Les cellules musculaires lisses sont multifonctionnelles. Elles contrôlent le tonus artériel (équilibre vasoconstriction/vasodilatation). La régulation de ce tonus artériel s'effectue principalement selon deux modalités : signaux peptidiques (angiotensine II...) et nerveux (système sympathique). [10]

D'autre part, les CML sont les principales cellules qui élaborent la matrice extracellulaire (MEC) de la média et de l'intima [8]. Les CML participent à la stabilisation et à l'adaptation de la paroi artérielle en réponse aux contraintes et aux lésions mécaniques, par hypertrophie et par hyperplasie. Enfin, des études suggèrent que les CML jouent un rôle central dans l'homéostasie de la paroi artérielle en la protégeant de l'inflammation et de la protéolyse. [10]

III-1-3- Les fibroblastes

Les fibroblastes sont principalement localisés à l'adventice de l'artère. Leur rôle primordial est la synthèse des éléments de la MEC et notamment les collagènes et l'élastine. Les fibroblastes expriment de manière constitutive du Facteur Tissulaire, un activateur de la voie extrinsèque de la coagulation, limitant ainsi l'extravasation sanguine lors des ruptures de la paroi artérielle. [10]

III-2- La matrice extracellulaire (MEC) de la paroi artérielle saine

La MEC assure aux tissus leurs propriétés mécaniques et physico-chimiques et fournit un échafaudage pour l'ancrage et la migration des cellules, influence leur phénotype et leur fonction et ainsi confère ou maintient la différenciation cellulaire. C'est un réservoir des facteurs de croissance et autres morphogènes. La MEC est composée de plusieurs éléments assurant chacun des fonctions spécifiques: les collagènes fibrillaires assurent la résistance mécanique; l'élastine confère l'élasticité aux tissus; les protéoglycannes contrôlent l'hydratation, l'équilibre hydroélectrique et fixent de nombreuses cytokines; et les glycoprotéines de structure assurent la jonction entre les cellules et la matrice extracellulaire. [11]

III-2-1- Les collagènes

Les collagènes de types I et III, de structure fibrillaire, sont présents dans toute la paroi vasculaire où ils représentent environ 80-90% des collagènes totaux. Ils sont synthétisés par les fibroblastes et les cellules musculaires lisses. Dans l'intima, les cellules endothéliales synthétisent du collagène de type III. Le collagène de type I, le plus abondant, assure le support structural du vaisseau, le collagène de type III est impliqué dans l'élasticité et l'extensibilité de la paroi. Une mutation sur le gène codant pour le collagène de type I chez la souris est associée à des ruptures létales des vaisseaux.

Le collagène de type V est localisé autour des CML et près des membranes basales qui régulent la migration, la croissance et la différenciation cellulaire.

Le collagène de type IV est spécifique des membranes basales soutenant les cellules endothéliales et entourant les CML des vaisseaux. [11]

III-2-2- Elastine

L'élastine est une protéine fibreuse formée essentiellement d'acides aminés hydrophobes. Elle représente le composant majoritaire des fibres élastiques (70-90%) qui jouent un rôle primordial dans l'élasticité et l'extensibilité de la paroi artérielle.

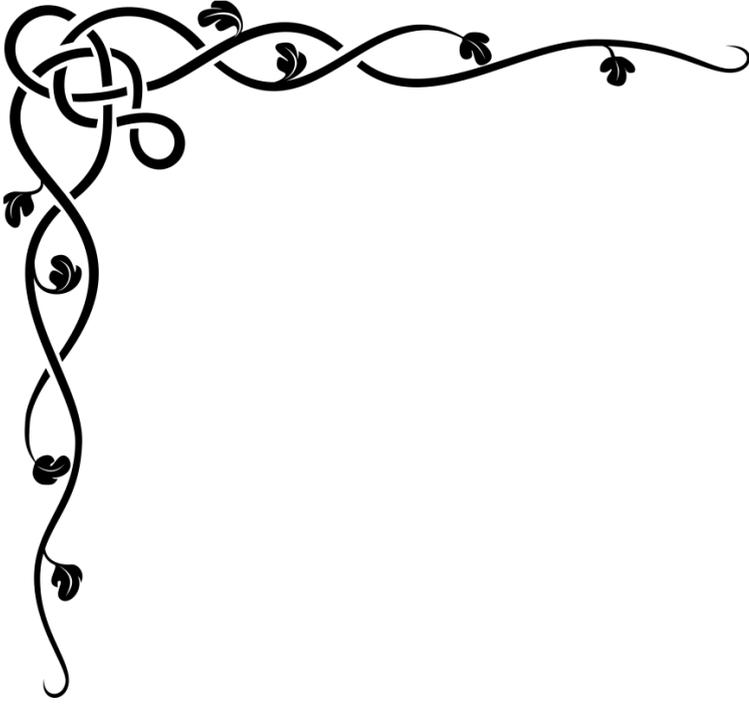
La teneur en élastine dans les vaisseaux est directement proportionnelle aux forces de la pression exercées sur ces vaisseaux: les artères proches du cœur sont riches en élastine; à l'inverse, les vaisseaux soumis à des pressions plus faibles sont riches en collagènes. L'élastine est synthétisée par les cellules endothéliales, les CML et les fibroblastes. [12]

III-2-3- Les protéoglycannes (PGs)

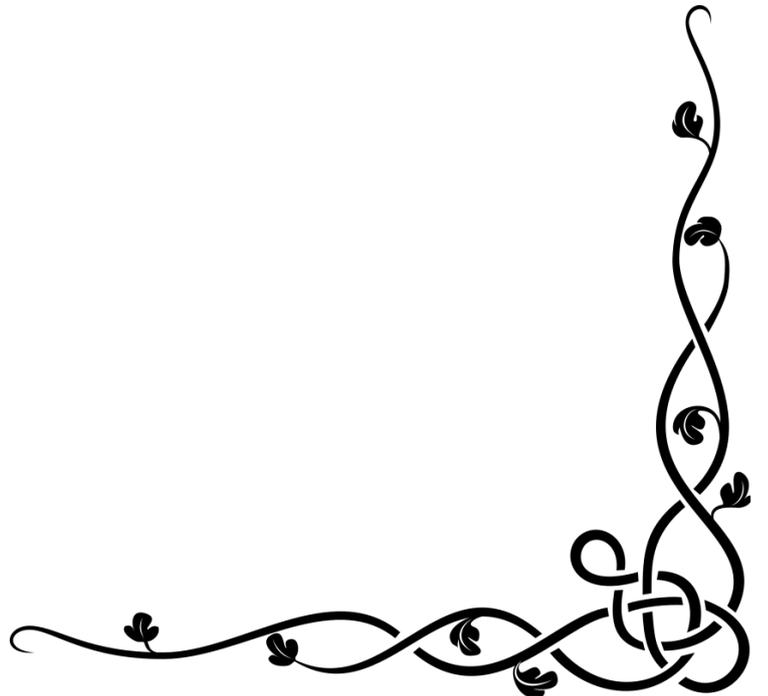
Les PGs contrôlent la perméabilité tissulaire et les mouvements des ions à cause de leur forte charge électrostatique négative. Leur localisation à l'interface membrane plasmique/MEC leur permet de contrôler l'intégrité structurale des tissus et d'influencer de nombreuses fonctions cellulaires comme la croissance, la différenciation, l'adhésion et la migration. Enfin, de par leur aptitude à former des complexes avec les autres molécules de la MEC, les PGs sont considérés comme essentiels pour le dépôt de la matrice synthétisée par les CML vasculaires. [12]

III-2-4- Les glycoprotéines de structure (GPS)

Elles sont caractérisées par une grande insolubilité et leur rôle est d'assurer la cohésion entre les membranes cellulaires et la MEC. [12]



Chapitre II



I- L'athérosclérose dans l'Histoire

I-1- Histoire de la maladie

Vers 1910, Sir M. Ruffer découvrit sur des momies que les habitants de l'Égypte antique (de -3000 à J.-C.) souffraient des lésions artérielles histologiquement identiques et probablement de même incidence que celles observées aujourd'hui (**Figure 03**). On ne sait pas pourquoi cette maladie, avec de telles caractéristiques actuelles, était si commune dans l'ancienne Égypte. La population suivait un régime alimentaire plutôt frugal et végétal –la viande étant un luxe- mais peut être le stress de la vie quotidienne était-il accablant. Quoi qu'il en soit, ces observations en disent long sur la complexité de l'étiopathogénie de la maladie. [13]



Figure.03 : des momies de l'Égypte antique souffraient de lésions artérielles. [13]

I-2- Les Différentes théories sur l'athérosclérose

Plusieurs théories médicales ont été développées sur l'origine et le processus de l'athérosclérose

L'Une de ces théories est développée par R. Virchow . Elle suppose que le phénomène d'initiation de l'athérosclérose commence par l'absorption (par l'intima) des lipides baignant dans le plasma sanguin. Ces lipides pénètrent ensuite dans la paroi du vaisseau sanguin où certains d'entre eux, en particulier les esters de cholestérol, s'y déposent. L'origine de cette infiltration étant, selon Virchow, un traumatisme endothélial d'origine mécanique. [14]

R. Ross a développé en 1976 la théorie de la réponse à l'effraction endothéliale. Dans cette théorie, Ross affirme qu'une lésion de l'endothélium serait la première cause de l'athérosclérose. [15] Cette conception de l'athérosclérose s'est avérée totalement inexacte. En effet, lors du processus d'athérogenèse, l'endothélium ne subit aucun processus de dégénérescence ni de rupture mais il conserve son intégrité structurale au cours du développement de l'athérosclérose. [16]

II- L'athérosclérose

II-1- Définition

Les origines du mot athérosclérose dérivent du Grèce a été proposé en 1904 par Félix Marchand: « *athéré* » qui signifie bouillie et « *skléros* » qui signifie dur.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) décrivait l'athérosclérose en 1958 Comme « une association variable de remaniement de la couche interne des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de graisses (les lipides), de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modification de la structure interne de l'artère. »

L'athérosclérose n'est pas une maladie dégénérative mais une maladie inflammatoire chronique, à localisation intimale, qui résulte de l'exposition des parois artérielles à divers facteurs de risque.

Les LDL modifiées, notamment par oxydation, constituent l'agent d'agression principal qui entraîne la réaction inflammatoire. Cette maladie consiste en la formation de plaques d'athérome au niveau de l'intima.

Selon l'endroit où elle se développe, l'athérosclérose présente un danger plus ou moins grave qui pourrait aller jusqu'à mettre en péril la vie de la personne atteinte. En effet, le dépôt lipidique peut boucher totalement l'artère. Ceci bloque la circulation sanguine dans cette artère et donc le transport des nutriments vers certains organes, stoppant ainsi leur activité. [17]

II-2- Les lipoprotéines et l'athérosclérose

Les lipoprotéines sont les principaux porteurs du cholestérol et d'autres lipides dans l'organisme.

Structure : une partie lipidique et une partie protéique (apolipoprotéine en surface).

La partie lipidique est constituée :

- Au centre : par les triglycérides (TG) et le cholestérol estérifié.
- En surface : par les phospholipides et le cholestérol libre.

Le cholestérol est indispensable à la vie. Il entre dans la composition des membranes cellulaires et est nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes. Il a deux origines :

- l'une exogène, alimentaire, pour environ 0,5 g/jour .
- l'autre endogène, par synthèse, pour environ 1 g/jour.

Les lipoprotéines sont formées dans le foie et les intestins et sont transportées, par le plasma sanguin, vers les cellules et les tissus pour fournir les lipides pour l'usage dans le métabolisme cellulaire. [18]

Il y'a deux types de lipoprotéines responsables du transport de cholestérol :

- les lipoprotéines à basse densité(**LDL**).
- les lipoprotéines à haute densité (**HDL**).

II-2-1- LDL

Les LDL ou Lipoprotéines de faible densité (15 à 25 nm de diamètre ; 1,02 à 1,06g.cm⁻³) sont formées de 75% de lipides, se composent d'un noyau de lipides, d'une protéine extérieure et de défenses antioxydantes (telles que l'ubiquinol-10 et le α -tocophérol (vitamine E). L'apoprotéine essentielle est de type B100. [19] (**Figure 04**)

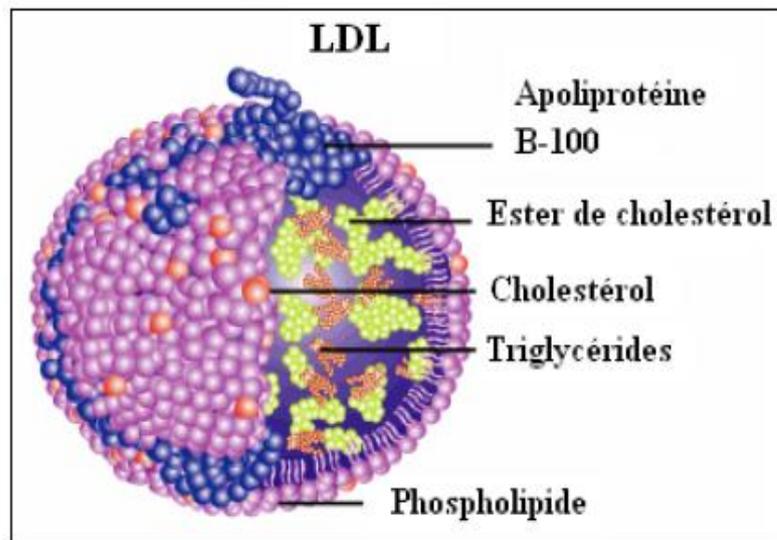


Figure.04 : *Structure d'une LDL.* [19]

II-2-2- HDL

La molécule de HDL est une particule plus petite et plus dense. Leur rôle plutôt bénéfique. Elle est formée d'environ 50% de lipides, les apoprotéines étant de type A1 et A2, leur demi-vie plasmatique est d'environ 6 jours.

Ces lipoprotéines débarrassent les tissus extra-hépatiques, en particuliers les artères, des surcharges lipidiques, d'où leur rôle protecteur. [20] (**Figure 05**)

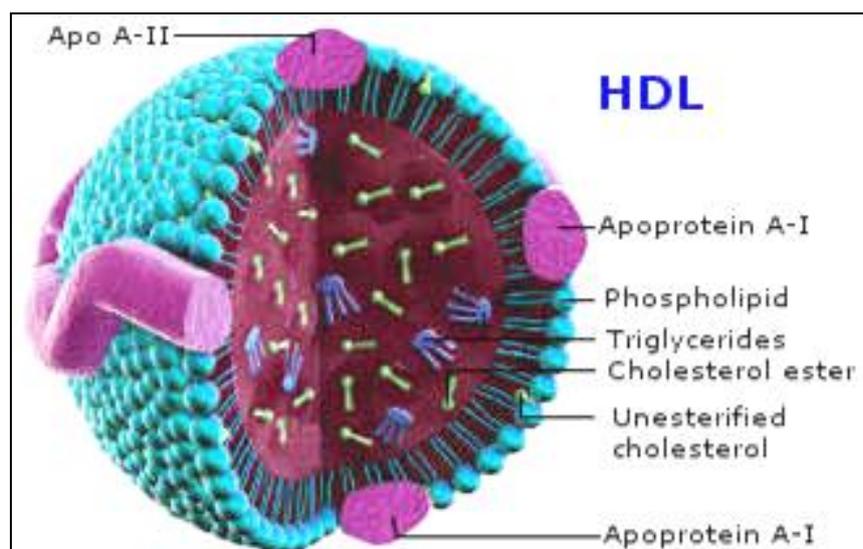


Figure.05 : *Structure d'une HDL.* [20]

Les deux types de lipoprotéine peuvent pénétrer la paroi de l'artère pour entrer dans l'intima. Leur oxydation est très peu probable dans le plasma à cause du faible flux de radicaux et au contenu antioxydant accru.

Les radicaux attaquent les lipoprotéines et une fois que la défense anti-oxydante de celles-ci est épuisée, ils lancent la peroxydation du noyau de lipide. Dans les stades avancés de ce processus, la protéine extérieure se modifie également, permettant à la lipoprotéine oxydée d'être maintenant identifiée par les récepteurs (scavengers) [21] et seules les molécules de LDL oxydées sont identifiées par les récepteurs. [22]

Les concentrations élevées de HDL sont d'un intérêt particulier. Les données épidémiologiques ont indiqué un rapport inverse très fort entre le risque de maladie de l'artère coronaire et les concentrations en HDL dans le sang. [23]

Le transport inversé de cholestérol a été suggéré comme mécanisme par lequel les molécules de HDL offrent la protection contre l'athérosclérose. Ce mécanisme consisterait au transfert du cholestérol des LDLs vers les HDLs qui reviennent alors vers le foie, là où le lipide sera éliminé de l'organisme.

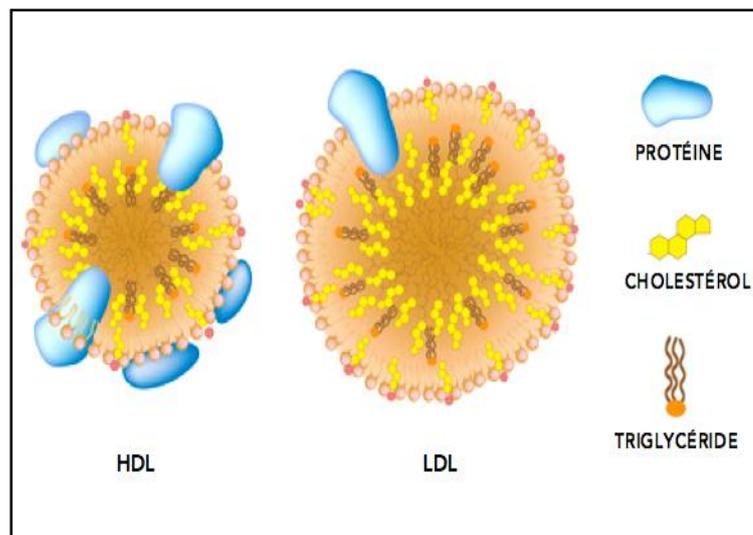


Figure.06 : Structure d'une HDL et LDL. [24]

III- Mécanisme de développement de l'athérosclérose

L'intima de la paroi saine de l'artère est le lieu de l'initialisation, par un phénomène d'inflammation, du développement des plaques d'athéroscléroses.

III-1- La dysfonction endothéliale

Dans des conditions physiologiques normales, l'endothélium forme une couche semi-perméable entre les éléments circulant du sang et la paroi du vaisseau sanguin, Il sécrète aussi des substances vasoactives afin de réguler le tonus de l'artère, de maintenir une surface antithrombotique, de moduler les réponses inflammatoires et d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses. [25]

La principale substance protectrice synthétisée par l'endothélium est l'oxyde nitrique (NO), synthétisé par les synthases d'oxyde nitrique (NOS).

- Le NO relaxe les cellules musculaires lisses et inhibe l'agrégation des plaquettes.
- le NO stimule la prolifération des cellules endothéliales , permettant ainsi la réparation des blessures à l'endothélium, et il inhibe la prolifération des CML.
- Le NO est aussi un puissant anti-oxydant, qui élimine les ROS, dont l'anion superoxyde, qui peuvent endommager l'endothélium ou modifier les lipoprotéines en attaquant leur portion protéique ou phospholipidique. [26]

Les plaques d'athérome se développent principalement au niveau des bifurcations artérielles, sur la paroi externe du point de branchement et sur la paroi interne des courbures artérielles prononcées. Ces sites sont associés à des perturbations du flux sanguin.

(Figure 07)

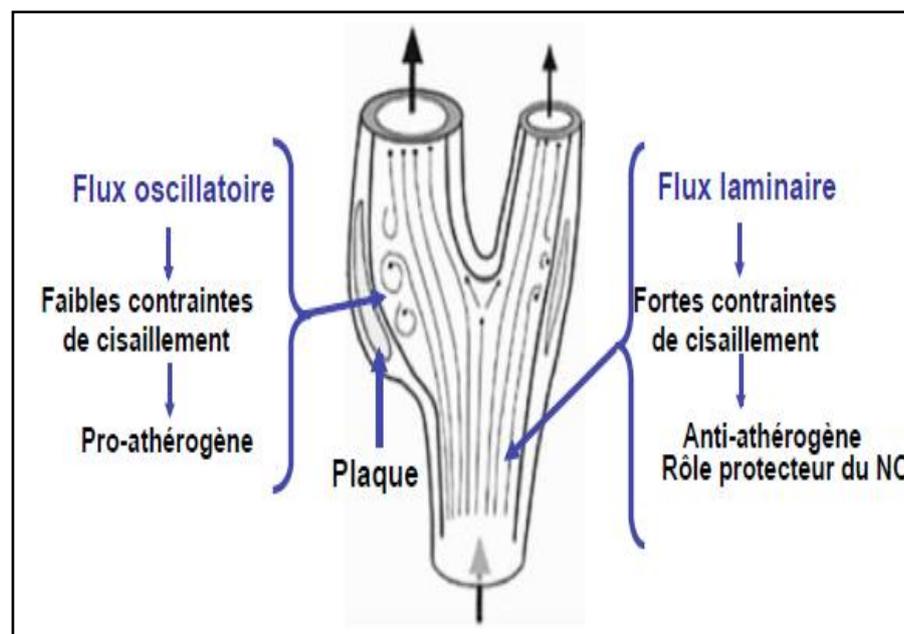


Figure. 07 : *La diminution des forces de cisaillement est corrélée au développement des plaques d'athéromes. [27]*

A ce niveau, les forces de cisaillement très basses et oscillantes sont responsables de nombreuses modifications dans l'expression génique, le métabolisme et la morphologie des cellules endothéliales. Ainsi, dans ces zones de prédisposition à l'athérosclérose. Les principales modifications sont:

- La diminution de la production d'oxyde nitrique (NO) qui conduit à une vasoconstriction.
- L'activation du facteur nucléaire NF- κ B responsable de l'activation de nombreux gènes pro-inflammatoires. notamment l'expression de la P-sélectine et de VCAM-1, deux molécules d'adhésion impliquées dans l'athérogenèse. [28]

Les forces de cisaillement faibles et oscillantes sont donc responsables de dysfonctions endothéliales qui prédisposent l'endothélium à l'inflammation en augmentant sa perméabilité.

III-2- Oxydation et transfert des LDL du sang vers l'intima artérielle

La perméabilité de l'endothélium vasculaire aux LDL est augmentée aux sites de dysfonction endothéliale, ce qui favorise Le passage des LDL de la circulation sanguine dans l'intima qui deviennent alors oxydées (LDLox). [29]

III-2-1- Mécanismes du transfert

A)- Transfert par diffusion

Les particules de LDL sont généralement retrouvées intactes dans la paroi artérielle. Le passage des LDL du sang vers la paroi artérielle n'est pas saturable, ce qui suggère une diffusion passive de ces particules à travers l'endothélium vasculaire. [30] Cette diffusion peut se faire à travers les cellules endothéliales (transcytose) ou au niveau de pores situés entre deux cellules endothéliales.

Les études réalisées sur des artères saines et utilisant des LDL marquées indiquent que les LDL sont localisées dans des vésicules à l'intérieur des cellules endothéliales puis plus tardivement dans l'espace sous-endothélial. Elles suggèrent donc que les LDL diffusent principalement par transcytose. [31]

B)-Transfert par récepteur

les LDL-R ne semblent pas jouer un rôle important dans le passage des LDL du sang vers l'intima, un récepteur aux LDL oxydées a toutefois été mis en évidence au niveau des cellules endothéliales.

Ce récepteur dénommé LOX-1 est relativement peu exprimé en conditions basales. Son expression est induite par les cytokines proinflammatoires, l'angiotensine II, par le stress oxydant et lors du diabète. [31] De plus, il a été montré que LOX-1 est régulé positivement par son propre ligand, les LDLox . LOX-1 ne participe donc pas au passage des LDL en conditions normale mais joue un rôle significatif lors de l'athérosclérose. [32]

III-3- Le recrutement des monocytes

III-3-1- Les molécules d'adhésion

Le recrutement des monocytes aux sites de dysfonction endothéliale est régulé par des molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire. Ces molécules d'adhésion appartiennent à la famille des sélectines, aux ligands des sélectines, aux intégrines et aux immunoglobulines. [33]

A)- le « rolling » par les sélectines

Les sélectines sont responsables du phénomène de « rolling » des leucocytes à la surface de l'endothélium. Ce phénomène correspond à l'établissement puis à la rupture des liaisons établies entre les sélectines exprimées par les cellules endothéliales avec leurs ligands exprimés à la surface des leucocytes et se traduit par un ralentissement des leucocytes qui roulent à la surface de l'endothélium. (Figure 08)

L'E-sélectine et la P-sélectine sont exprimées au niveau de l'endothélium activé, alors que la L-sélectine est constitutivement exprimée par l'endothélium. Le principal ligand de ces sélectines est la P-Selectin Glycoprotein-1 (PSGL-1). [33]

B)- l'adhésion

L'adhésion des leucocytes à travers l'endothélium nécessite une interaction entre les Immunoglobulines (molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire), et leurs molécules d'adhésions des intégrines exprimées par les leucocytes.

Cette liaison permet la transition entre la phase de « rolling » et une adhésion ferme des leucocytes à la surface de l'endothélium. Les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont des protéines transmembranaires possédant une série de motifs extracellulaires communs à ceux des immunoglobulines G (IgG-like domains) et un court domaine cytoplasmique. [33] (Figure 08)

Parmi les molécules d'adhésion appartenant à cette superfamille, on distingue les :

- Molécules d'adhésion intercellulaires 1, 2 et 3 (ICAM-1, 2, 3).
- la molécule d'adhésion endothéliale et plaquettaire 1 (PECAM-1 ou CD31).
- la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 (VCAM-1) :

Leurs ligands, les intégrines appelées antigènes très tardifs car elles sont exprimées tardivement par les lymphocytes à la suite de leur activation. L'une d'elles :

- ✚ VLA-4 est le principal ligand de VCAM-1.
- ✚ ICAM-1, 2 et 3 sont des ligands de l'intégrine LFA-1.
- ✚ ICAM 1 et 2 lient également Mac-1.

Les trois principales molécules d'adhésion dont l'expression est induite au niveau de l'endothélium lors de la formation de la plaque d'athérome sont donc la P-Sélectine, VCAM-1 et ICAM-1. [33]

C)-La transmigration endothéliale ou diapédèse

La transmigration endothéliale ou diapédèse est un processus rapide durant lequel le leucocyte émet un pseudopode pour franchir la barrière endothéliale. Il nécessite le désassemblage du cytosquelette du leucocyte du côté apical de l'endothélium puis son réassemblage dans l'espace sous-endothélial. [34] (Figure 08)

III-3-2- Les cytokines

Le recrutement des monocytes, notamment lors de leur passage entre les cellules endothéliales, est stimulé par la production de molécules chémoattractrices telles que la «Macrophage Chemotactic Protein 1» (MCP-1) qui se fixe au récepteur **CCR2** à la surface des

monocytes. MCP-1 est produite à la fois par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages. Une chémokine de la classe des chémokines CXC, l'interleukine 8 (IL-8), joue également un rôle dans le recrutement des monocytes lors de l'athérosclérose par liaison aux récepteurs CXC 2 (CXCR-2). [35] (Figure 8)

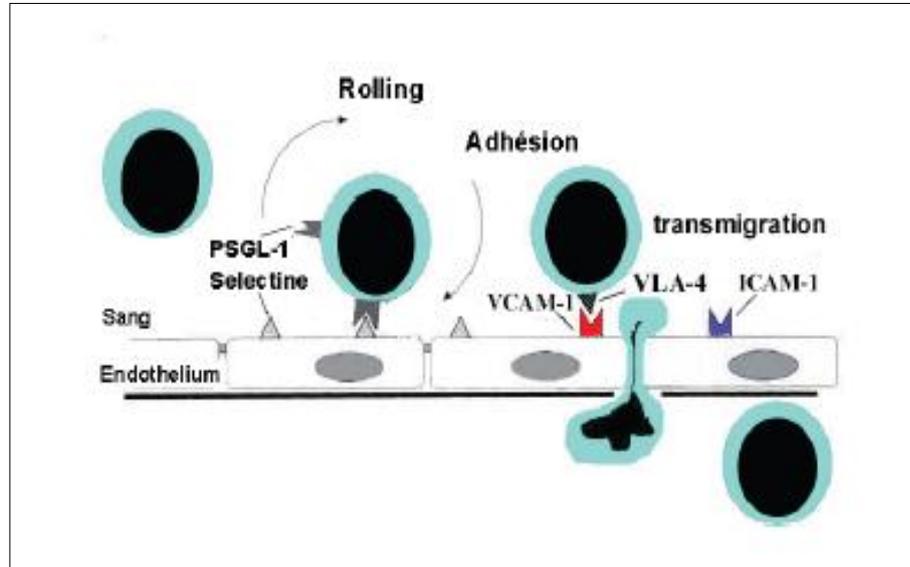


Figure .08 : *Recrutement d'un leucocyte dans la paroi artérielle.*

La liaison des sélectines avec leur ligand entraîne un phénomène de « rolling », puis les liaisons immunoglobulines-intégrines permettent une adhésion ferme du monocyte à la surface de l'endothélium et la transmigration du monocyte. PSGL-1 : P-Selectin Glycoprotein 1, VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VLA-4 : Very Late Antigen 4, ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1. [35]

III-4- La formation des cellules spumeuses

Dans l'intima, sous l'effet de facteurs de croissance, les monocytes se différencient en macrophages.

L'accumulation massive de cholestérol au sein de ces macrophages aboutit à la formation de cellules spumeuses. Les LDL natives ne peuvent pas induire la formation des cellules spumeuses car leur captation par les macrophages est lente, et parce qu'il existe une régulation négative de leurs récepteurs en réponse au cholestérol intracellulaire qui empêche leur accumulation intra-cytoplasmique. En revanche, les LDL oxydées peuvent induire la formation des cellules spumeuses. Leur captation est rapide et leurs récepteurs ne sont pas régulés négativement. Ces récepteurs, exprimés par les macrophages sont des récepteurs « Scavenger » (**Figure 09**).

Le cholestérol des LDLox est stocké au sein de lysosomes sous forme de cholestérol libre. Si sa ressortie, essentiellement assurée par les HDL, n'est pas suffisamment élevée, le cholestérol libre est ré-estérifié et s'accumule dans le cytoplasme sous forme de gouttelettes lipidiques. Ce sont ces cellules chargées de gouttelettes lipidiques que l'on nomme cellules spumeuses. [36]

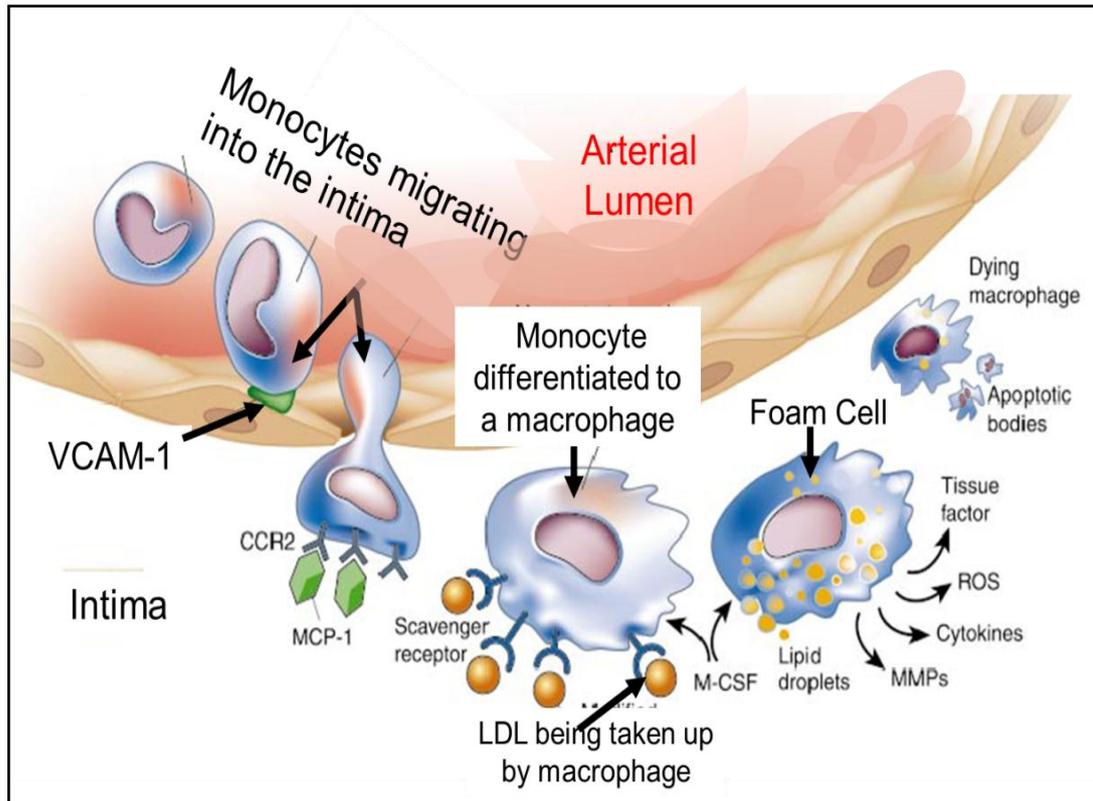


Figure .09 : formation des cellules spumeuses. [36]

III-5- La progression de l'athérosclérose

III-5-1- Réaction inflammatoire

Les principaux antigènes présentés résultent de l'apprêtement des LDLox captées par les macrophages. Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, une réaction inflammatoire chronique se produit et serait à l'origine d'un véritable phénomène d'auto amplification et de la progression de la plaque. [37]

Les macrophages et les cellules spumeuses prolifèrent et sécrètent un grand nombre de facteurs de croissance et de cytokines qui vont amplifier la réponse inflammatoire, permettant ainsi la progression de l'athérosclérose. [38]

Le développement de la plaque d'athérome est caractérisé par l'amplification de la réponse inflammatoire. De nouveaux monocytes et des lymphocytes sont recrutés.

Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et sont donc capables d'activer les lymphocytes T recrutés en lymphocytes T « helper » 1 et 2 (Th1 et Th2).

III-5-2- Migration des CML du média vers l'intima

L'interaction entre les macrophages et les lymphocytes Th1 et Th2 engendre la production d'un grand nombre de cytokines pro- et anti-inflammatoires (interleukines, interféron γ) qui vont moduler l'inflammation et agir sur de nombreuses cellules au sein de la paroi artérielle.

Ces molécules vont notamment stimuler la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration depuis la média vers l'intima. Ces cellules musculaires lisses intimaux dégradent la matrice extracellulaire afin de pouvoir proliférer et captent les LDLox, participant ainsi à la formation des cellules spumeuses.

Elles jouent également un rôle stabilisateur de la plaque par la synthèse de protéines de la matrice extracellulaire - fibrinogène, collagène et protéoglycanes - qui recouvrent la plaque d'athérome d'une capsule fibreuse. [39]

Par ailleurs, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses expriment toutes CD40 et CD40L, or l'interaction cellule-cellule par la liaison de la protéine CD40 avec son récepteur CD40L joue également un rôle important dans le développement de la plaque puisqu'elle induit la synthèse de nombreuses molécules pro-athérogéniques. Ces facteurs pro-athérogéniques incluent des cytokines inflammatoires, des métalloprotéinases (MMPs) qui dégradent la matrice extracellulaire et déstabilisent la plaque, et le facteur tissulaire (TF) pro-thrombotique. [40]

Ainsi, le recrutement et l'activation de lymphocytes Th1 et Th2 amplifie l'inflammation et stimule la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses.

Une plaque mature d'athérosclérose est composée de deux éléments :

- Un cœur lipidique : est composé de cellules spumeuses, de résidus de cellules spumeuses et de gouttelettes de lipides.
- et une matrice fibreuse est formée de cellules musculaires lisses qui migrent de la média vers l'intima; elles prolifèrent et modifient leur phénotype afin de former une chape fibreuse sur le cœur lipidique. [41] (Figure 10)

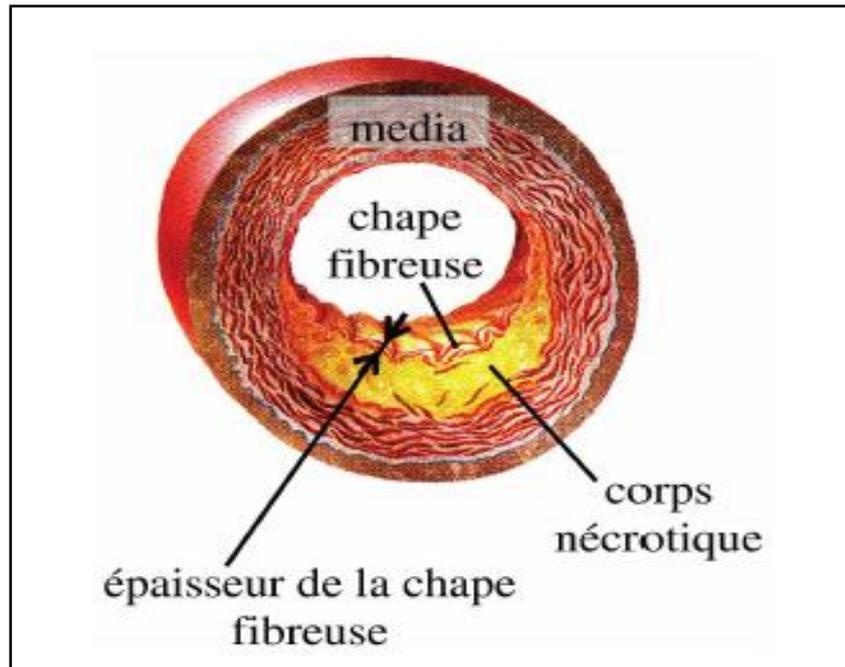


Figure .10 : Phase de progression de la plaque avec le développement du corps nécrotique.

[41]

III-5-3- Déstabilisation et rupture de la plaque d'athérome

Les plaques caractérisées par des phénomènes inflammatoires chroniques et par un large cœur lipidique et nécrotique mou, recouvert par une fine capsule fibreuse, sont instables. Cette instabilité est exacerbée par les phénomènes inflammatoires qui stimulent les phénomènes apoptotiques et la dégradation de la matrice extracellulaire. [42]

A)- Apoptose et athérosclérose

L'apoptose survient au niveau de tous les types cellulaires. Ce sont essentiellement les macrophages et les lymphocytes T qui sont touchés, mais les cellules endothéliales peuvent aussi être affectées.

L'apoptose est induite soit par des interactions cellulaires directes, soit par l'action de cytokines.

Les LDL oxydées sont toxiques pour les cellules spumeuses (macrophages et cellules musculaires lisses). Leur injection aboutit à l'apoptose de ces cellules et à la formation de vacuoles lipidiques et nécrotiques qui fusionnent en une large plage molle qui déstabilise la

plaque . D'autre part, les cytokines pro-inflammatoires peuvent également induire ce processus par la production excessive de monoxyde d'azote conduisant à la formation de radicaux libres de l'oxygène. [42]

L'apoptose joue un rôle déterminant dans la fragilisation de la plaque d'athérome mais également dans la formation du thrombus. En effet, l'apoptose fragilise la plaque en réduisant, l'épaisseur de la capsule fibreuse et en augmentant la taille du corps lipidique et nécrotique et, de plus, les corps apoptotiques sont procoagulants. Le phénomène d'apoptose joue donc un rôle déterminant dans l'évolution de la plaque d'athérome vers la plaque à risque. [43]

1- Les métalloprotéinases

Les métalloprotéinases (MMP) secrétées par les macrophages et les cellules musculaires lisses lors de leur migration, telles que les collagénases, élastases et stromélines, jouent également un rôle majeur dans la déstabilisation de la plaque en dégradant les protéines de la matrice.

Les lymphocytes T activés au sein de la plaque stimulent la production de ces MMP par les macrophages . Les MMP favorisent le remodelage de la plaque d'athérome, la migration des cellules inflammatoires et la dégradation de la capsule fibreuse qui recouvre et stabilise la plaque lipidique et nécrotique. [44]

2- La néoangiogénèse

L'angiogénèse permet la formation et le développement des vaisseaux. C'est un processus complexe nécessitant l'activation, la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Lorsque l'épaisseur de la paroi artérielle augmente durant le développement de la plaque d'athérome, des néovaisseaux se forment à partir du *vasa vasorum* afin d'irriguer le tissu nouvellement formé. Ces microvaisseaux jouent un rôle dans le développement et la rupture de la plaque d'athérome.

B)- Rupture et formation du thrombus

Les plaques vulnérables sont donc sujettes à la rupture. Lorsque celle-ci se produit, les molécules pro-thrombotiques contenues dans la plaque sont libérées et entrent en contact avec le sang, favorisent la coagulation ce qui induit la formation d'un thrombus ou caillot, Quand ce

caillot est suffisamment gros, il peut interrompre la circulation du sang vers le coeur et provoquer un infarctus - la mort du tissu cardiaque. (Figure 11).

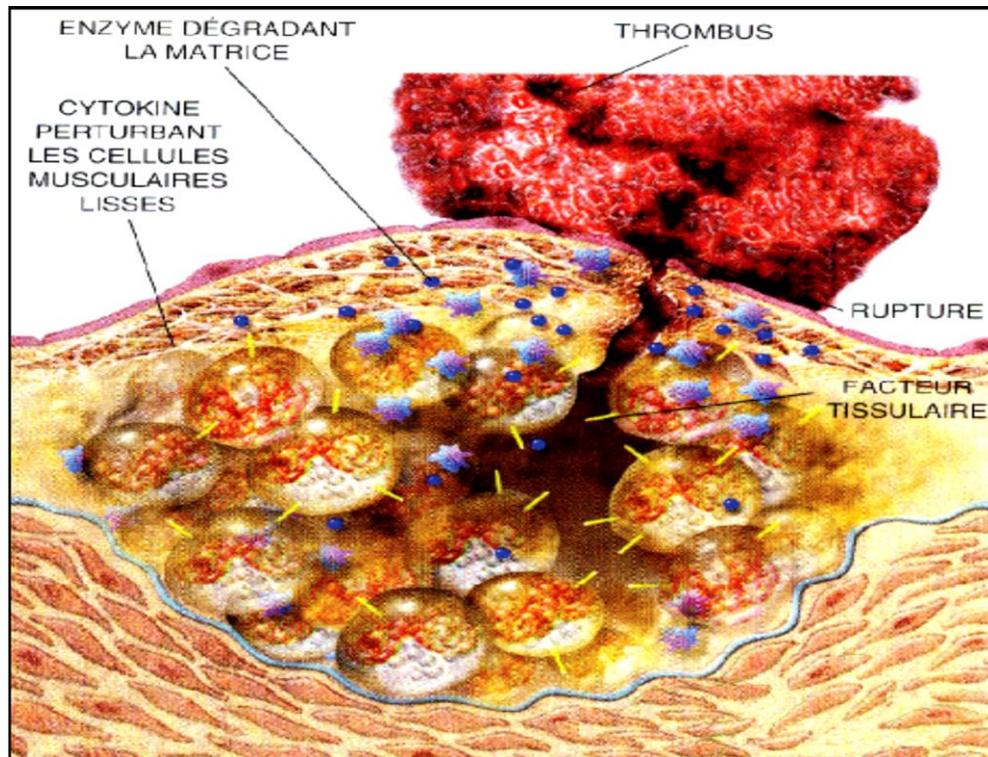


Figure .11: Phase de rupture de la plaque avec la formation d'un thrombus pouvant obstruer le passage du sang. [45]

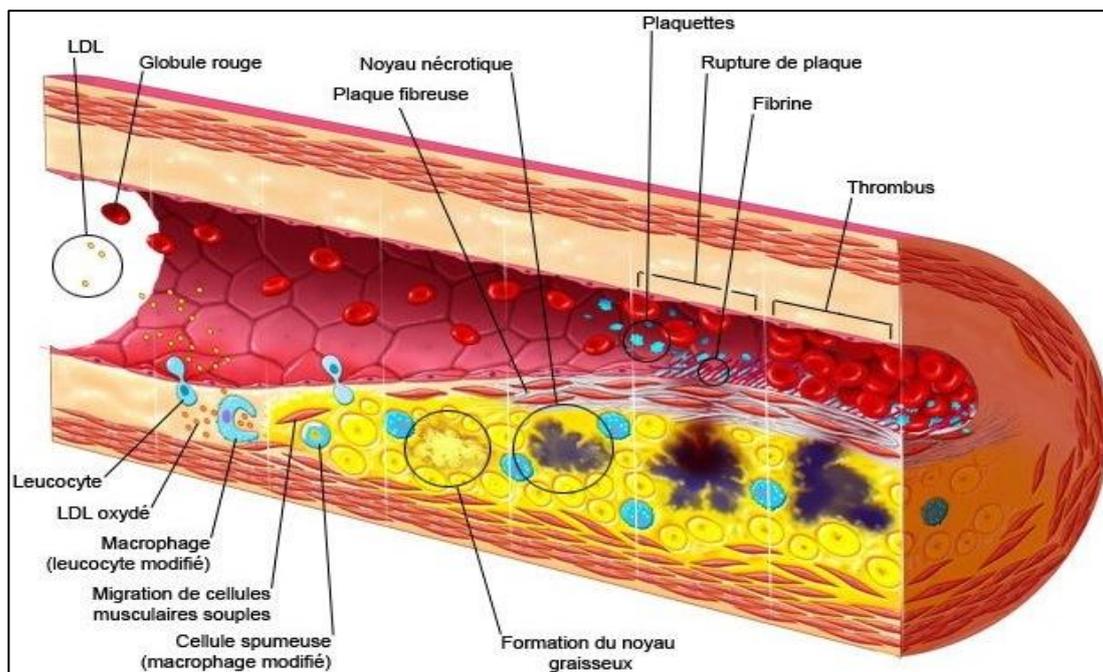


Figure .12 : les différents stades d'athérosclérose. [46]

III-6- Classification de la plaque d'athérome

Une classification plus détaillée, proposée par H.C. STARY (en 1994), divise en huit stades les différentes étapes de la genèse de la plaque d'athérome.

- **Stade I** : dès les premières années de la vie, des macrophages s'accumulent au niveau sous-endothélial de l'intima. Certains vont se charger de vésicules lipidiques (esters de cholestérol) et se transformer en cellules spumeuses. Aussi, il y a un début de prolifération de cellules musculaires lisses et une activité agrégante plaquettaire normale, sans conséquence sur la morphologie de la lumière vasculaire. Ce stade se déroule de l'enfance à l'adolescence, sans symptômes cliniques.

- **Stade II ou strie lipidique** : les stries lipidiques sont des lésions précoces et fréquentes. Elles sont constituées de l'accumulation d'un plus grand nombre de cellules spumeuses, qui s'organisent en petits amas dans la couche superficielle sous-endothéliale de l'intima, et de cellules musculaires lisses. Ces stries pourraient régresser ou évoluer vers la formation de la plaque fibreuse.

- **Stade III ou pré-athérome** : c'est une "lésion intermédiaire", modifiée du stade 2, caractérisée par l'accumulation en faible quantité de lipides extra-cellulaires qui vont former de petits agrégats. Cela survient après l'âge de 20 ans.

- **Stade IV ou athérome** : première lésion entrant dans le cadre des "lésions avancées". Elle est caractérisée par la formation d'un noyau lipidique (ou centre athéromateux), accumulation focale de lipides extra-cellulaires, sous le groupement de cellules spumeuses. La fréquence de ces lésions augmente avec l'âge, surtout après 40 ans.

- **Stade V ou plaque athéroscléreuse** : c'est la lésion typique de l'athérosclérose, encore appelée plaque fibrolipidique ou fibro-athérome.

La plaque est formée du noyau lipidique entouré d'une armature donnant la rigidité à cette lésion. Cette chape fibreuse, séparant le centre athéromateux de la média, est constituée de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de cellules musculaires lisses clairsemées. Quant au noyau lipidique, il est essentiellement formé d'esters de cholestérol, de cholestérol et de phospholipides, tous libérés après dégénérescence des cellules spumeuses.

Il peut y avoir une calcification de cette plaque. A noter qu'en volume, la partie fibreuse prédomine largement sur l'athérome. Cette lésion est observée chez une majorité d'individus à partir de 40 ans. Ces lésions ne sont jamais suffisamment volumineuses pour entraîner une sténose significative dans la lumière de l'aorte, mais cela peut se manifester pour des artères de plus petit calibre et être corrélé à des manifestations cliniques.

- **Stade VI ou plaque athéromateuse compliquée** : le processus de formation de la plaque peut se poursuivre et s'étendre sur toute la circonférence du vaisseau. Cela évolue lentement, de façon irrégulière, et est lié à plusieurs phénomènes. On distingue trois sous-types :

- **stade VIa ou ulcération des plaques fibreuses** : la rupture de l'endothélium de l'intima met en contact le sang circulant avec le contenu de la plaque qui contient des substances pro-coagulantes. Les plaquettes sont alors mobilisées. L'ulcération peut également être la source d'embolies, par libération de matériel athéromateux ou de cristaux de cholestérol dans la circulation ;
- **stade VIb ou hémorragie intraplaque** : cela entraîne une augmentation brutale du volume de la plaque, rétrécissant ainsi la lumière artérielle ;
- **stade VIc ou thrombose** : complication majeure de l'athérosclérose, elle est due à la formation d'un thrombus qui peut se détacher de la paroi et migrer dans la circulation, provoquant ainsi une embolie artérielle.

- **Stade VII** : aux âges avancés de la vie s'observent des plaques lourdement calcifiées, formant des plaques fibro-calcaires.

- **Stade VIII** : ou, contrairement au stade précédent, ce sont seulement des plaques scléreuses, considérées comme des évolutions terminales de la plaque, ou, qui vont se compliquer de nouveau. Sur l'arbre artériel, ces lésions vont toucher, par ordre de fréquence, l'aorte abdominale, les artères coronaires, les artères des membres inférieurs (iliaques, fémorales, poplitées et tibiales) ainsi que les artères carotides, sous-clavières et vertébrales. [47]

IV- Les facteurs de risque cardio-vasculaires

IV-1- Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables)

IV-1-1- Age

Les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge. Ce qui reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque, même si des cas d'athérosclérose ont été observés chez des sujets jeunes, la prévalence de cette pathologie reste fortement corrélée à l'âge. [48]

IV-1-2- Sexe

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme : sur 100 infarctus, 20 surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des oestrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause et explique l'âge tardif de survenue des complications de l'athérosclérose chez la femme. [48]

IV-1-3- Hérité et antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (père < 55 ans et mère < 65 ans).

Dans le cas de maladies cardiovasculaires, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène-environnement. Le gène de l'Apo E polymorphique est directement impliqué dans la régulation du métabolisme des lipides et la détermination du risque. [48]

IV-2- Facteurs de risque environnementaux (modifiables)

Le traumatisme de la cellule endothéliale joue un rôle pivot dans le développement de la maladie athéromateuse. L'ensemble des facteurs de risques cardio-vasculaires sont intriqués dans la pathogénie de ces traumatismes. [48]

IV-2-1- Le tabac

Même si le tabac est un facteur de risque indépendant indiscutable de l'athérosclérose, son mode d'action reste obscur. La fumée de cigarette ainsi que la nicotine provoquent un gonflement des cellules endothéliales (CE) associé à la formation de bulles, un œdème sous endothélial, un élargissement des jonctions entre les cellules endothéliales et un épaissement de la membrane basale de l'endothélium.

La nicotine stimule l'apoptose des cellules endothéliales avec une diminution de la réplication. Outre son action directe sur l'endothélium, la nicotine élève le taux plasmatique des lipoprotéines de façon réversible à l'arrêt de l'intoxication, stimule la production de prostaglandine qui crée un déséquilibre entre les prostacyclines et le thromboxane A2. Ce déséquilibre stimule l'agrégation et l'adhérence plaquettaire à la surface de l'endothélium. Le tabagisme inhibe aussi la production de NO modifiant la vasomotricité, la prolifération des VCML et l'adhésion des plaquettes et des macrophages. [48]

IV-2-2- Diabète

Une étude a montré la mauvaise relaxation des artères de patients diabétiques. Il existe une augmentation de l'endothéline et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, vasoconstricteurs reconnus, chez ces patients.

Les mécanismes en jeu sont variés. L'insuline et le glucose sont deux facteurs indépendants de croissance des CML, or leurs taux sont élevés chez les diabétiques de type II. Il a été montré aussi qu'un taux élevé de glucose stimule la production de collagène de type IV et de fibronectine et des enzymes impliquées dans l'anabolisme du collagène par les CE. Ce mécanisme contribue à l'épaississement de la membrane basale et à l'excès de MEC. [48]

IV-2-3- Facteurs hémodynamiques : hypertension et force de cisaillement

L'analyse de l'endothélium des patients hypertendus montre un œdème des CE, une prolifération des CML, un épaissement de la membrane basale, une accumulation de fibrine dans l'espace sous-endothélial et une accumulation de fibronectine au niveau de la matrice extra cellulaire.

L'athérosclérose s'observe spécifiquement dans les vaisseaux directement soumis à la pression artérielle, et ainsi ne s'observe dans les veines que lorsque celles-ci sont « artérialisées » au cours de la réalisation des pontages artériels. De plus, l'athérome s'observe plus

spécifiquement au niveau des bifurcations artérielles ainsi que sur les plicatures suggérant que les forces hémodynamiques ont un effet direct sur l'athérogenèse.

Les zones à faible force de cisaillement telles que la bifurcation carotidienne sont des zones de prédilection pour le développement des plaques d'athérome. [49]

IV-2-4- Hyperlipidémie

L'action délétère des lipoprotéines se fait par l'oxydation du LDL cholestérol après sa capture par les CE. La forme oxydée du LDL cholestérol inhibe la sécrétion de NO et stimule la production de cytokines et de facteurs de croissance. De plus, cette forme est chémoattractante pour les monocytes et stimule leur adhésion à la surface des CE.[50]

IV-2-5- Facteurs psychosociaux

L'influence des facteurs psychologiques est indéniable et difficile à quantifier. Les études épidémiologiques ont permis de montrer qu'ils sont très intriqués avec d'autres facteurs comportementaux (tabac, régime alimentaire....). [50]

IV-2-6- Régime alimentaire

L'effet athérogène du régime alimentaire repose sur la modification de plusieurs facteurs de risque tel que la glycémie, l'HTA et est très intriqué avec des facteurs de risque comme l'obésité. C'est la consommation d'acides gras saturés qui est athérogène en augmentant le LDL-cholestérol. [51]

Le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé au risque cardiovasculaire le plus bas et à l'espérance de vie la plus longue.

IV-2-7- L'obésité

L'obésité prédispose non seulement à la résistance à l'insuline et donc au diabète, mais contribue aussi à la dyslipidémie athérogénique. En effet, des concentrations élevées d'acides gras libres provenant de la graisse viscérale enrichissent le foie et stimule la synthèse des VLDL par les hépatocytes. L'élévation des VLDL peut diminuer le taux de cholestérol-HDL en augmentant les échanges de HDL vers les VLDL par la protéine de transfert cholestérol esterase. Le tissu adipeux peut alors synthétiser des cytokines tels que TNF α et IL-6. De cette façon, l'obésité elle-même induit l'inflammation et potentialise l'athérogenèse. [52]

V- Biomarqueurs inflammatoires

Ces dernières années, différents groupes ont cherché à savoir si les marqueurs circulants de l'inflammation pouvaient être également des marqueurs de l'athérosclérose.

V-1-Description des marqueurs de l'inflammation

V-1-1 Le fibrinogène

Cette protéine est synthétisée par le foie. Ses effets hémostatiques augmentent la viscosité sanguine et l'adhésion des leucocytes. Sa sécrétion est régulée par un grand nombre de cytokines. Ce marqueur de l'inflammation est élevé chez les sujets en bonne santé mais qui héritent d'un risque pour l'infarctus du myocarde. [53]

V-1-2- Les leucocytes

La phase la plus précoce de formation de la plaque est marquée par l'infiltration de leucocytes dans la paroi artérielle. Les leucocytes sont produits par la moelle osseuse et participent à la synthèse de nombreuses cytokines inflammatoire et des anticorps. Les cytokines affectent elles-mêmes le nombre de cellules dans le sang périphérique. Le nombre de leucocytes est statistiquement associé à différents facteurs de risque cardiovasculaire tels que le tabagisme, l'obésité et la pression sanguine. [54]

V-1-3- Les cytokines

Les principales cytokines pro-inflammatoires sont les interleukines IL-1, IL-6 et TNF- α . TNF α est une cytokine circulante multifonctionnelle sécrétée des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses aussi bien que des macrophages. Cette cytokine joue un rôle majeur dans la cascade de stimulation et d'activation d'autres cytokines. Quant aux autres cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6, ce sont des cytokines à effets variés reliés à l'inflammation, la défense de l'organisme et l'infiltration tissulaire. IL-6 est un médiateur clé de la réponse aigue de l'inflammation et le déterminant principal de la production de CRP. [54]

V-1-4- Les molécules d'adhésion

L'adhésion des leucocytes circulants à l'endothélium et leur transmigration à l'intérieur de la paroi artérielle est une étape précoce dans la formation de l'athérosclérose. Ces étapes sont 25 dépendantes d'une cascade d'évènements médiée par une famille de molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales vasculaires. La molécule 1 d'adhésion cellulaire vasculaire, la molécule d'adhésion intracellulaire (ICAM-1), la molécule d'adhésion leucocytaire (ELAM-1) et le récepteur E-selectin sont exprimés à la surface des cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et macrophages tissulaires. Ces molécules d'adhésion induisent le roulement des monocytes et lymphocytes à leurs surfaces, ainsi que la fixation et la migration trans-endothéliale de ces cellules sanguines. [55]

V-1-5- Les immunoglobulines

Elles sont sécrétées par les lymphocytes B activés et font parti de la réponse immunitaire humorale suite à l'agression de microorganismes. Les IgG, IgA et IgM sont sécrétés à partir des lymphocytes activés et participent en fonction du temps de réponse à la fonction de « mémoire immune ». [55]

V-1-6- La protéine C-réactive

La protéine C réactive (CRP) est une protéine pentamérique (**Figure 13**) de phase aiguë produite et relâchée en circulation par le foie en réponse à une blessure grave, une infection ou un stimulus inflammatoire. Sa principale action est d'activer le complément et de bloquer les infections. Les principaux stimuli de la sécrétion de la CRP sont IL-1 et IL-6.

Les niveaux circulants de la CRP sont reliés à un grand nombre de facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'obésité, la fumée de cigarette, le fibrinogène, le cholestérol-HDL, la pression sanguine, le taux de triglycérides, le diabète, aux apo-lipoprotéines B et inversement aux taux de cholestérol-HDL à la fois chez les enfants et les adultes.

D'autre part, l'augmentation de la température au niveau de plaques coronariennes instables évaluées par un cathéter thermogénique invasif est corrélée à des concentrations élevées de CRP. [56]

La présence de CRP a été montrée dans les plaques athéromateuses et il a été montré que la CRP était capable de recruter les macrophages et de favoriser la captation des LDL par les macrophages. Par contre, il existe toujours une controverse à savoir si la CRP est une cause

inflammatoire ou une réponse inflammatoire et si son utilisation en clinique en tant que valeur prédictive de MCV est acceptable ou non.

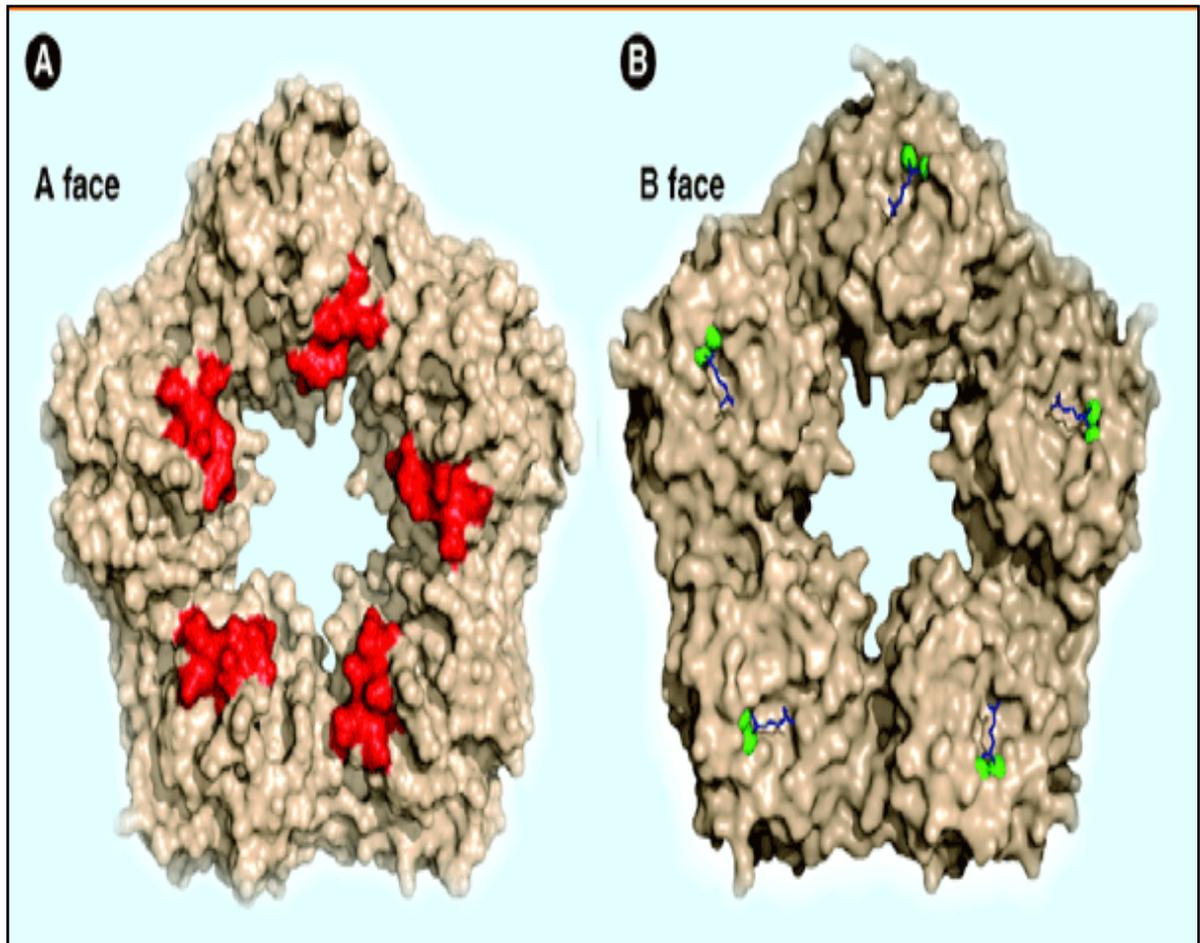
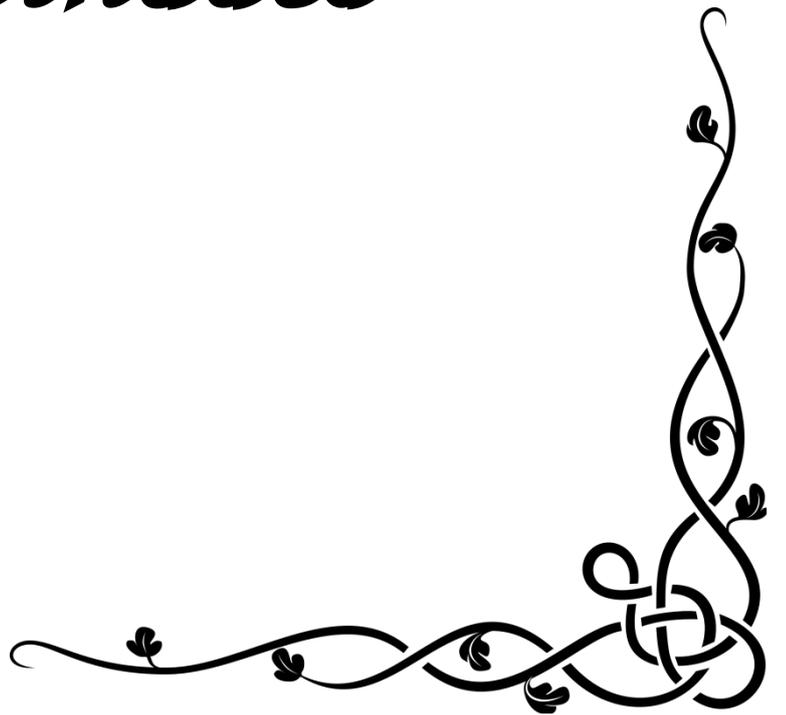


Figure .13 : *Structure cristalline de la CRP.* [57]



Matériel
et
Méthodes



Matériel et méthodes

1- Matériel

1-1- Matériel végétal

L'extraction de l'huile de la plante *Citrullus colocynthis* a été réalisée au niveau de laboratoire d'Obtention des Substances Thérapeutiques, département de Chimie – Université des Frères Mentouri Constantine 1.

1-2- Choix des animaux

L'expérience est réalisée sur des souris mâles (28 souris), du genre (*Mus*), espèce (*Mus musculus*), âgées (de 2, 5 à 3 mois), ayant un poids entre 14g et 18 g.

Les animaux sont maintenus dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie du département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine, à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit. Afin d'éviter les variabilités inter-sexe, l'étude est réalisée sur les mâles.

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granulés (**tableau 01**) et de l'eau de robinet à volonté. Les animaux sont séparés et répartis en 4 lots suivant le régime administré.

- Les animaux sont pesés tous les deux jours à la même heure (9h 30) pendant les 21 jours de traitement.
- La quantité des ingesta (la quantité l'aliment consommé) a été enregistrée quotidiennement.

Tableau.01 : *composants de l'aliment des souris (ONAB) (Office National du Bétail).*

Protéines	15%
Lipides	2,5%
Cellulose	8%
Humidité	13%
Vitamine A	150.000 UI
Vitamine D3	200.000 UI
Vitamine E	3 mg
Fer	6 mg
Cu	1,2 mg
Zn	14,400 mg
Cobalt	60 mg
Mn	10,800 mg
Iode	150 mg
Sélénium	300 mg
Ca⁺²	1%
Phosphore	0,8%

1-3- Produits utilisés

- Cholestérol (jaune d'œuf +graisse animale)
- Chloroforme
- Formol 10%
- Méthanol
- Eau distillée
- Na Cl

1-4- Equipement

- Balance de précision
- Trousse de dissection
- Centrifugeuse
- Tubes héparinés
- TubesEppendorfs

2- Méthodes

2-1- Traitement des souris

Notre étude comporte un groupe de 28 souris mâles réparties en 4 lots (**Figure 14**) et (**Tableau 02**).



Figure.14 : Répartition des souris dans les lots.

Tableau.02: Traitement des souris.

Groupe expérimental	Traitement	Nombre d'animaux	Durée de l'expérience	Dose quotidienne
A	Témoin (Farine)	7	21 jours	0,1 g / souris
R	Farine + Plante	7	21 jours	(0,002-0.003) ml /souris
M	Farine+Cholestérol	7	21 jours	0,03 à 0,04g/souris
I	Farine+ Cholestérol + Plante	7	21 jours	0,002 ml (extrait de plante) /souris et 0,03 à 0,04g(Cholestérol) /souris.

- Les doses du cholestérol et l'extrait de plante sont calculées par rapport au poids des souris de chaque lot soit : $(17g \times 3 \text{ fois/j} \times 2 = 102 \text{ g/kg/j})$ pour le cholestérol et $(0,12 \text{ ml/kg/j})$ pour l'extrait de la plante.

- Le cholestérol incorporé à la farine, est administré sous forme de boules (le poids de chaque boule = 0,1 g pour chaque dose).

2-2- Prélèvement sanguin

- Chaque étape de traitement a été suivie d'un prélèvement sanguin au niveau des sinus veineux des souris. Le sang a été prélevé dans des tubes héparines pour faire les dosages au niveau de laboratoire d'analyses médicales **KENZI** à EL KHROUB - CONSTANTINE.

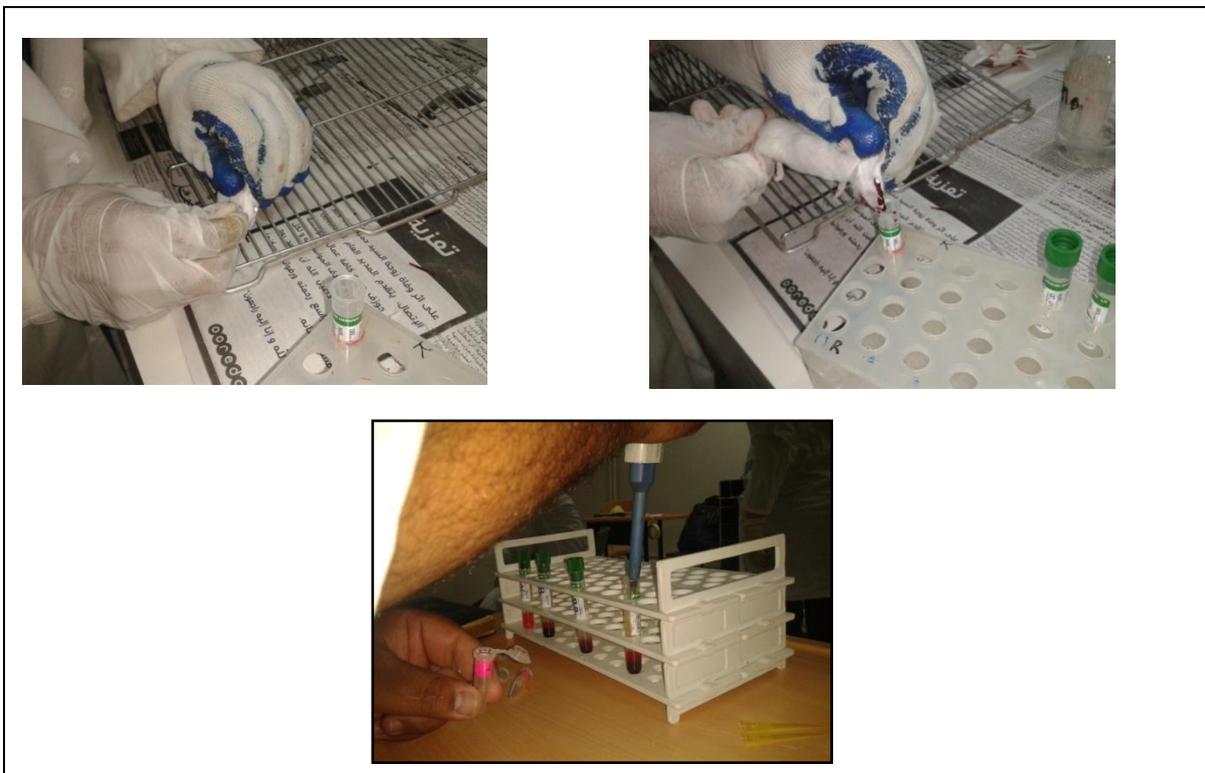


Figure.15 : *Prélèvement sanguin et récupération de sérum après Centrifugation (4000 tours /10 minutes).*

2-3- La dissection

Après anesthésie au chloroforme, les animaux sont disséqués

Pour l'étude histologique, les organes prélevés et pesés (le foie, le cœur et l'aorte) sont bien débarrassés de tout tissu adjacent, sont ensuite placés dans des boîtes de Pétri contenant du formol 10% (PH 7,4) et sont coupés en fragments.

2-4- Méthodes de dosage des paramètres biologiques

Tous les paramètres biologiques sont déterminés par les techniques habituelles utilisées dans le laboratoire en utilisant l'automate (BS300) et le spectrophotomètre.

2-4-1- Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A) sur du sérum. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras.

Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en $\Delta 4$ cholestérone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration quinonéimine colorée mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

2-4-2- Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides sériques et tissulaires se réalise entièrement par voie enzymatique par l'action d'une lipase selon la méthode colorimétrique enzymatique (kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A).

Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases. Une suite de réaction aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène qui en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré, la quinonéimine.

La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde $\lambda=500$ nm.

2-4-3- Dosage des HDL-LDL

Pour le HDL- cholestérol, la technique utilisée est celle du chlorure de magnésium qui va précipiter les LDL et les VLDL ; le HDL cholestérol est alors dosé dans le surnageant par la même technique enzymatique que le cholestérol total. La valeur normale est $>0,45$ g/l.

Pour le LDL- cholestérol, la formule est la suivante :

$$\text{LDL c} = \text{CT} - [(\text{TG} \div 5) + \text{HDL c}]$$

2-4-4- Dosage des transaminases

Les transaminases sont déterminées par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit, Chronolab, System).

L'alanine aminotransférase (ALT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate-pyruvate-transaminase (GPT). (ALT) catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340\text{nm}$.

L'aspartate aminotransférase (AST) est une transaminase, également connue sous le nom de glutamate-oxalo-acetate-transaminase (GOT). Elle catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartate vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340\text{ nm}$.

2-4-5- Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immuno turbidimétrique sur l'auto analyseur BS 300. Ce test mesure de très faibles concentrations CRP dans des échantillons de sérum.

2-5-Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre groupes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey pour classer les moyennes deux à deux, grâce à un logiciel SPSS, version 20.0.

La comparaison ou la corrélation est considérée, selon la probabilité (p), comme :

- non significative si $p>0,05$.
- significative (*) si $p<0,05$.
- hautement significative (**) si $p<0,01$.
- très hautement significative (***) si $p<0,001$.



Résultats

et

Discussion



1- Poids et consommation de l'aliment

1-1 Première expérience

Évaluation l'effet de l'extrait de plante sur le poids des souris et la consommation de l'aliment. (Voir tableau « Annexe »)

➤ Variation du poids vif

Afin de mieux voir l'effet du régime enrichi en cholestérol sur le poids corporel ;

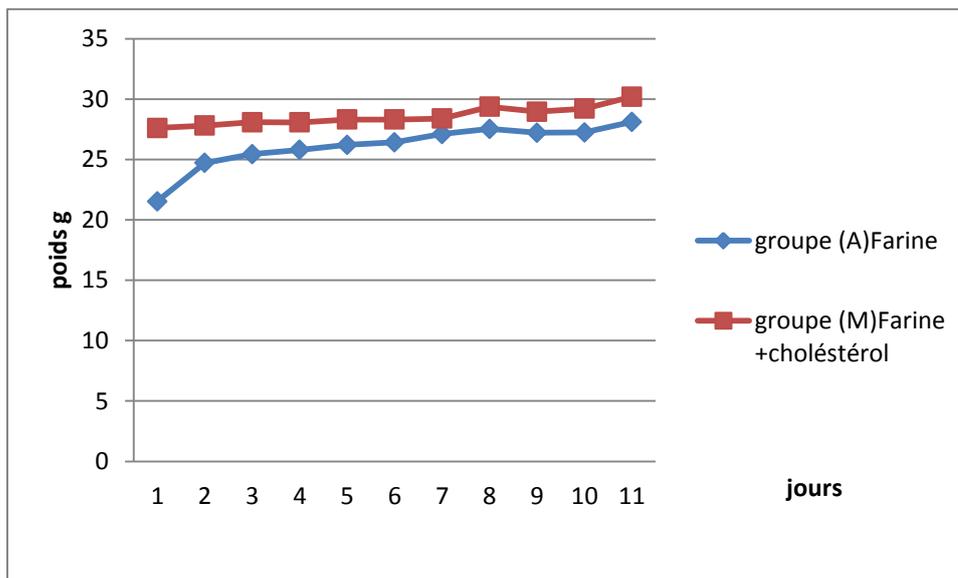


Figure.16 : évolution pondérale des souris des groupes A et M pendant 21 jours.

L'évolution du poids vif chez des souris des deux lots est représentée dans la (**Figure 16**). La courbe de l'évolution pondérale indique que dans le groupe (A= Farine), le poids des animaux à la 3^{ème} est de 25,8g, 27,1g et 28,1g respectivement. Donc, il existe une augmentation significative du poids des souris $p > 0,05$.

Dans le groupe (M= Farine+cholestérol), le poids des animaux à la 3^{ème} semaine est de 28,07g, 28,38g et 30,2g respectivement ; ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris $p < 0,05$.

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris sous régime hypercholestérolémiant est significativement plus élevé par rapport au lot témoin.

Ces résultats sont comparables à la littérature, lorsque le régime induit une obésité chez les souris causé par une hyperphagie. L'élévation de l'apport énergétique est un déterminant important dans la genèse de l'obésité par accumulation du tissu adipeux. Cette obésité est associée à des altérations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique similaires à celles observées au cours de l'obésité humaine. [58]

Les principaux déterminants de la densité énergétique d'une consommation alimentaire sont les lipides qui forment un élément ayant le plus d'impact sur la satiété et la prise de poids. Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en lipides comme le régime hypercholestérolémiant diminue la satiété et la sensation de faim et augmente le poids corporel. [59] L'absorption intestinale des lipides est donc majorée chez les souris sous régime hypercholestérolémiant. Il apparaît clairement que ce régime induit chez les souris témoins une hyperphagie et une meilleure capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une croissance pondérale importante. [60]

1-1-2 Deuxième expérience

Évaluation de l'effet de l'extrait de plante sur le poids des souris et la consommation de l'aliment

➤ Variation du poids

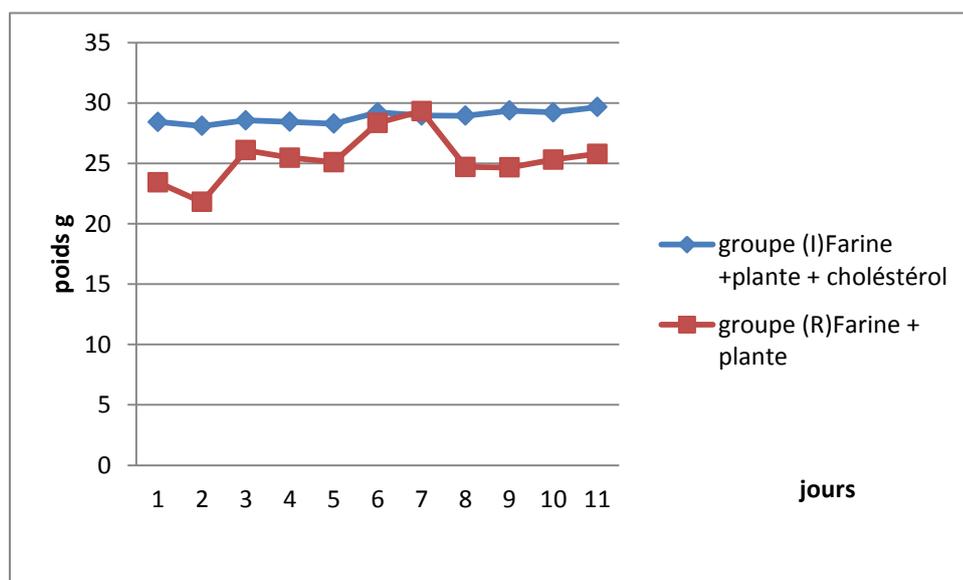


Figure .17: évaluation pondérale des souris des groupes I et R pendant 21 jours.

Dans le groupe (R= Farine+Plante), l'évolution le poids dans les 3 semaines est de 25.46g, 29,33g et 25,78g respectivement. Nous constatons une augmentation non significative du poids des souris $p>0,05$.

Dans le groupe (I= Farine+cholestérol+Plante) le poids durant les 3 semaines est de 28,44g, 28,95g et 29,66g respectivement : ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris $p < 0,05$.

2- Les résultats du dosage des paramètres biochimiques

2-1 L'ASAT

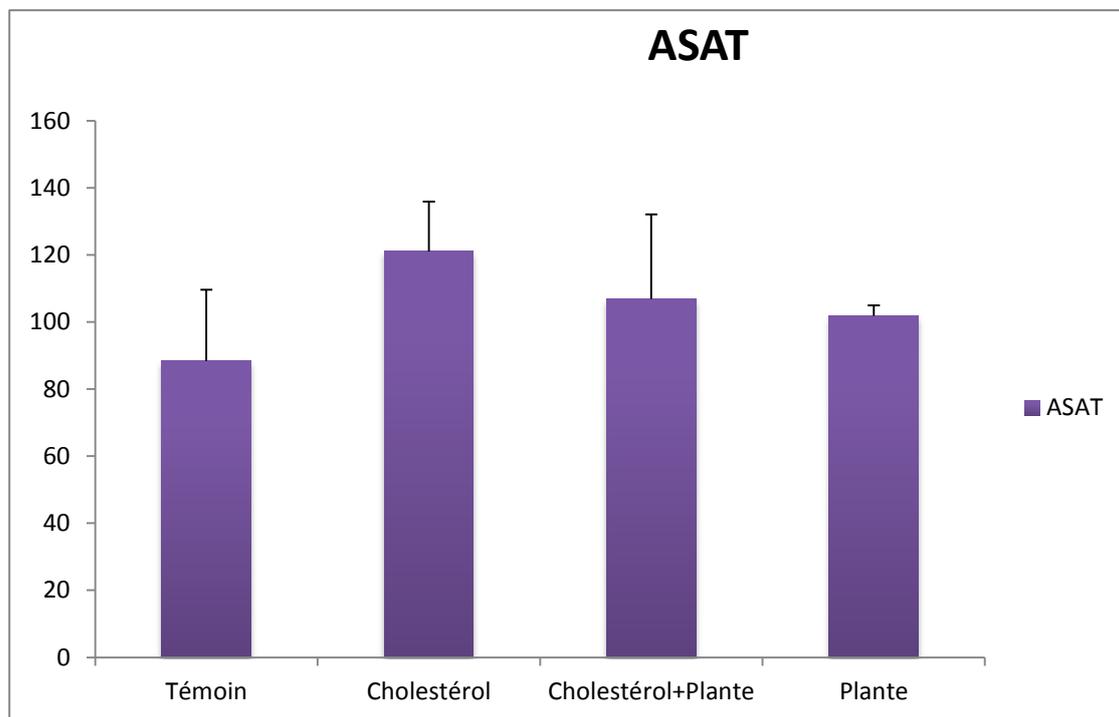


Figure.18 : interaction de cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'ASAT chez les souris.

Le taux de l'ASAT du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement (88,37±21,26UI/l) et (121,06±14,85 UI/l) (**Figure 18**).

Le taux de l'ASAT du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement (106,9±25UI/l) et (101,80±3,12 UI/l) (**Figure 18**).

La comparaison des résultats obtenus montre que le taux de l'ASAT du groupe (Cholestérol) a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont non significatifs avec $p > 0.05$.

2-2 L'ALAT

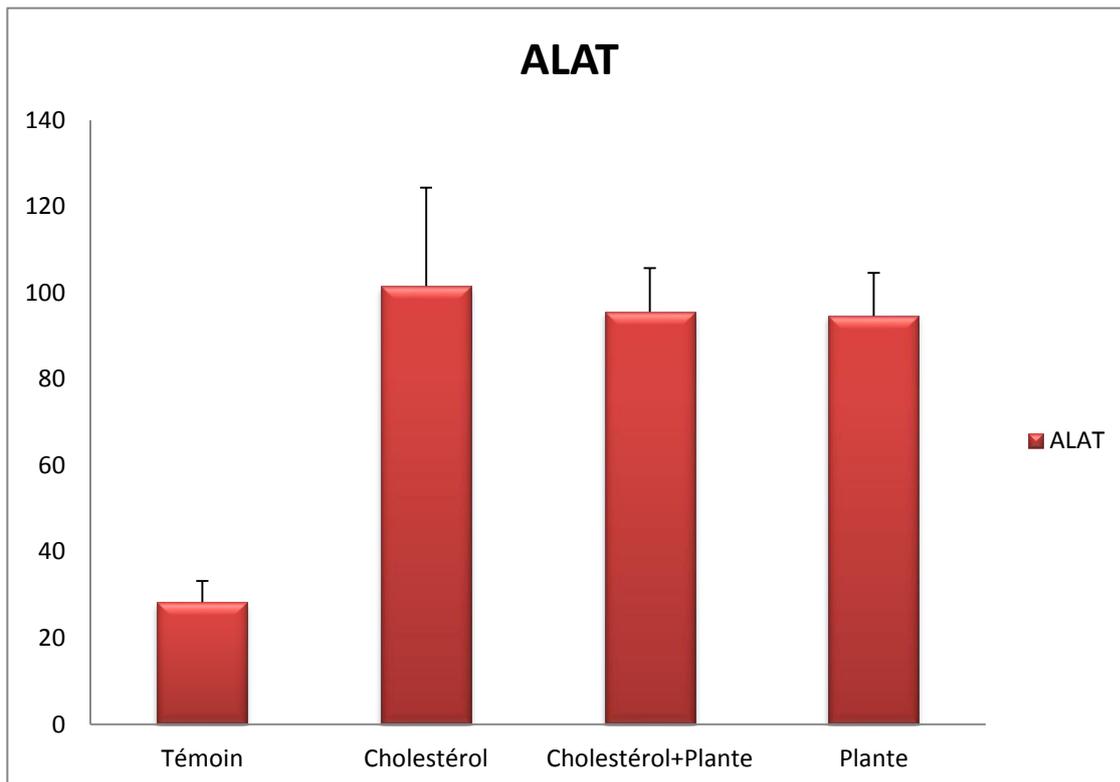


Figure .19 : interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'ALAT chez les souris.

Le taux de l'ALAT du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement $(28,35 \pm 4,86 \text{ UI/l})$ et $(101,58 \pm 22,76 \text{ UI/l})$ (**Figure 19**).

Le taux de l'ALAT du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement $(95,57 \pm 10,14 \text{ UI/l})$ et $(94,66 \pm 9,93 \text{ UI/l})$ (**Figure 19**).

La comparaison des données obtenues montre que le taux de l'ALAT du groupe Cholestérol a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont très hautement significatifs avec $p = 0.000$.

2-3 Le cholestérol

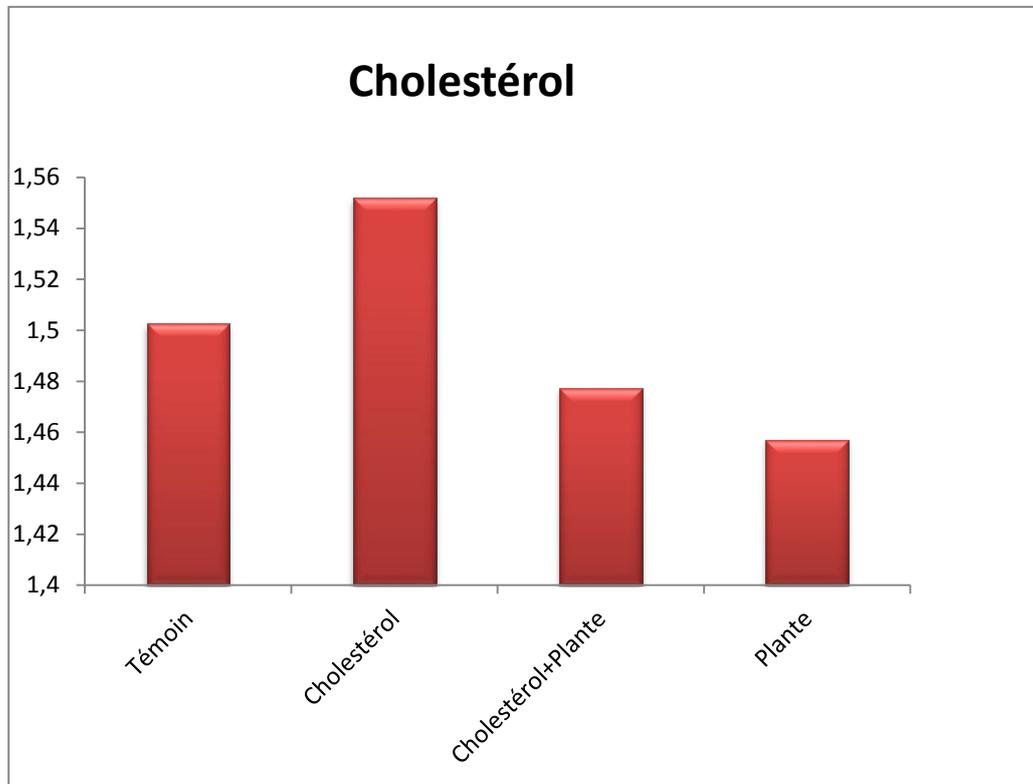


Figure .20 : interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de cholestérol chez les souris.

Le taux du cholestérol du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement (1,5+0,31 g/l) et (1,67+0,15g/l) (**Figure 20**).

Le taux du cholestérol du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement (1,47+0,13g/l) et (1,45+0,07g/l) (**Figure 20**).

La comparaison des données montre que le taux du cholestérol dans le groupe (Cholestérol) a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont non significatifs avec $p > 0.05$.

Nous suggérons qu'il y a une libération des acides gras libres (Cholestérol) qui seront oxydés au niveau du foie en «Acétylcoenzyme A » ce qui provoque l'hyperlipidémie chez le groupe Cholestérol.

2-4 Les Triglycérides

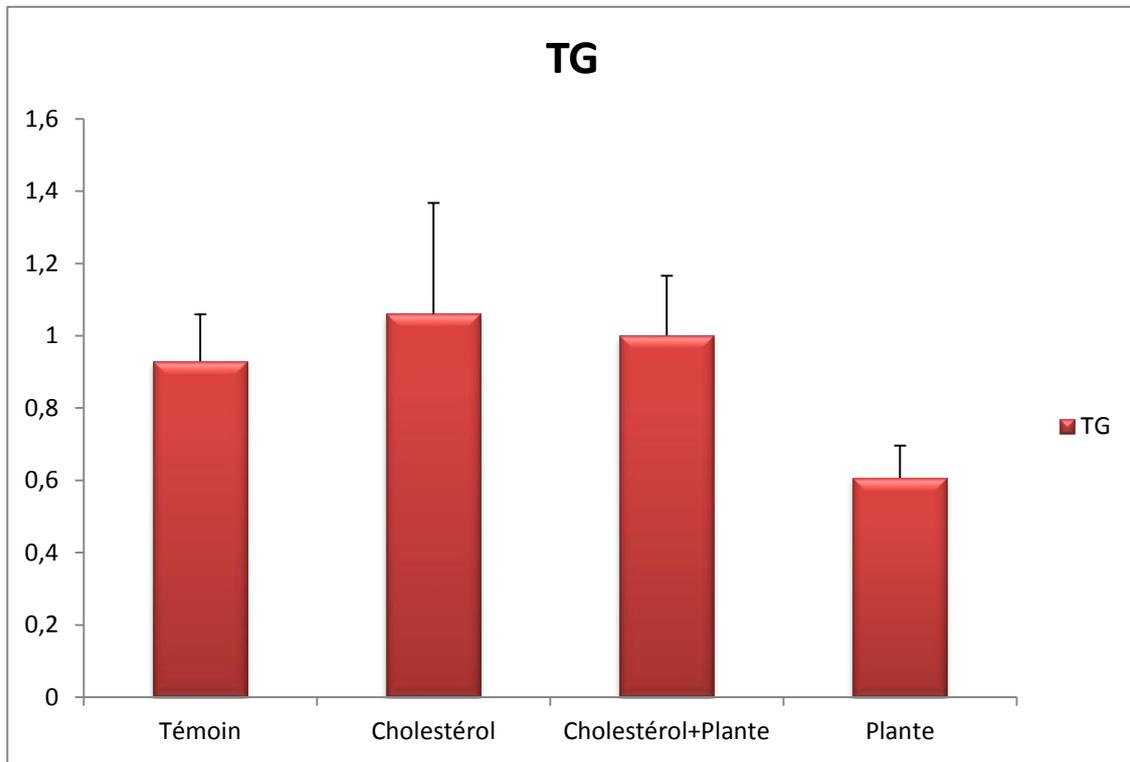


Figure.21 : interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux des triglycérides chez les souris.

Le taux des triglycérides du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement (1,73±0,12g/l) et (1,81±0,30g/l) (**Figure 21**).

Le taux des triglycérides du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement (1,15±0,16g/l) et (0,84±0,08g/l) (**Figure 21**).

La comparaison de nos données montre que le taux des triglycérides du groupe Cholestérol est plus élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont très hautement significatifs avec $p=0.000$

Cette hypertriglycéridémie est expliquée, d'une part, par l'augmentation de la production hépatique des VLDL et, d'autre part, par la réduction du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Les différentes études épidémiologiques associent l'hypertriglycéridémie à l'augmentation du risque coronarien. Notre étude concorde avec ces différentes études et l'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque. [59]

2-5 L'HDL-c

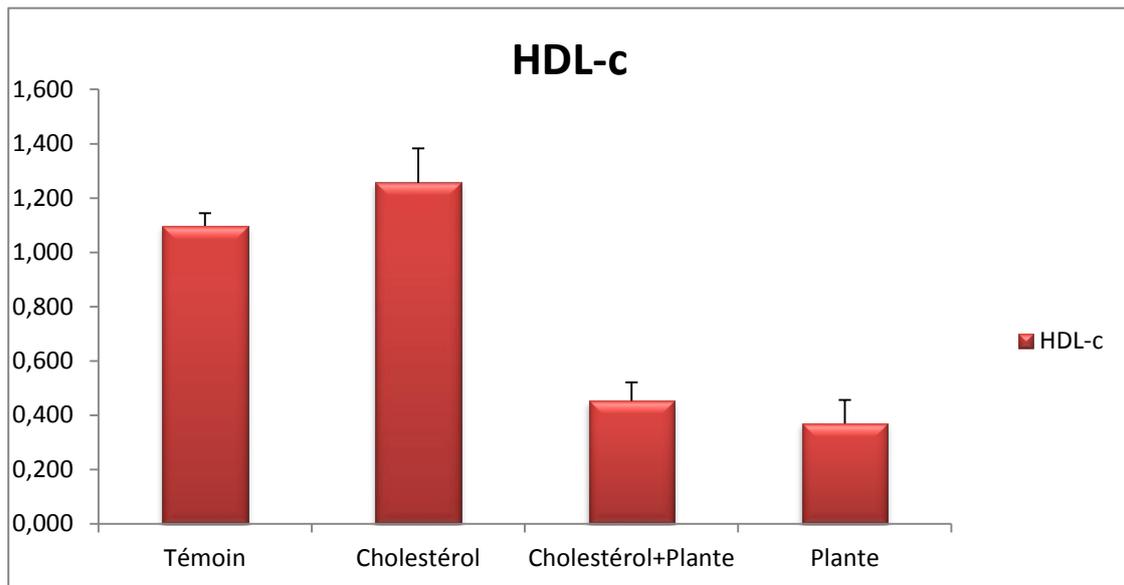


Figure.22: interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'HDL-c chez les souris.

Le taux de l'HDL-c du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement ($1,09 \pm 0,04$ g/l) et ($1,26 \pm 0,12$ g/l) (**Figure 22**).

Le taux de l'HDL-c du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement ($0,45 \pm 0,06$ g/l) et ($0,37 \pm 0,08$ g/l) (**Figure 22**).

La comparaison des données montre que les taux de l'HDL-c des groupes (Cholestérol+Plante et Plante) sont plus basses par rapport aux autres groupes (Témoin et Cholestérol), ces résultats sont très hautement significatifs $p = 0.000$

2-6 L'LDL-c

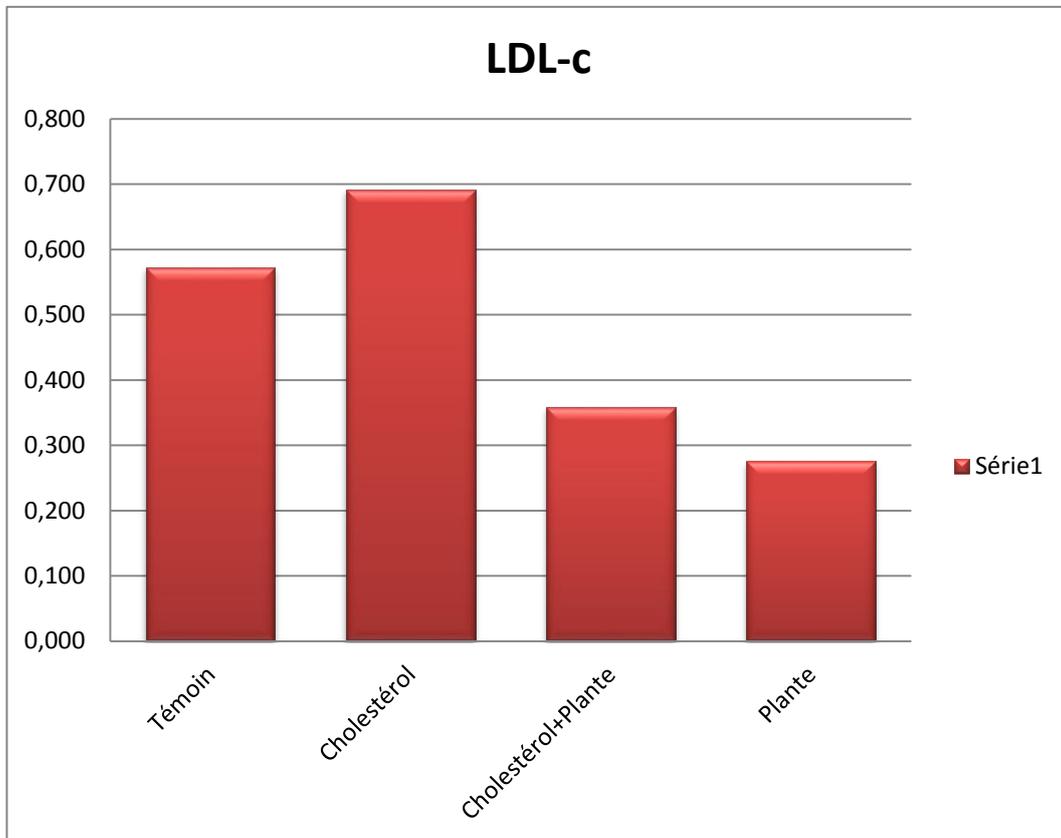


Figure.23 : interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de l'LDL-c chez les souris.

Le taux de l'LDL-c du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement (0,18±0,11 g/l) et (0,53±0,42 g/l) (**Figure 23**).

Le taux de l'LDL-c du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement (0,88±0,20 g/l) et (0,82±0,06 g/l) (**Figure 23**).

La comparaison de nos résultats montre que le taux de l'LDL-c du groupe Cholestérol a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont hautement significatifs avec $p < 0.00$

Les LDL sont majeures au niveau de la circulation (60% des lipoprotéines circulantes) et transportent 70 % du cholestérol circulant.

2-7 La CRP

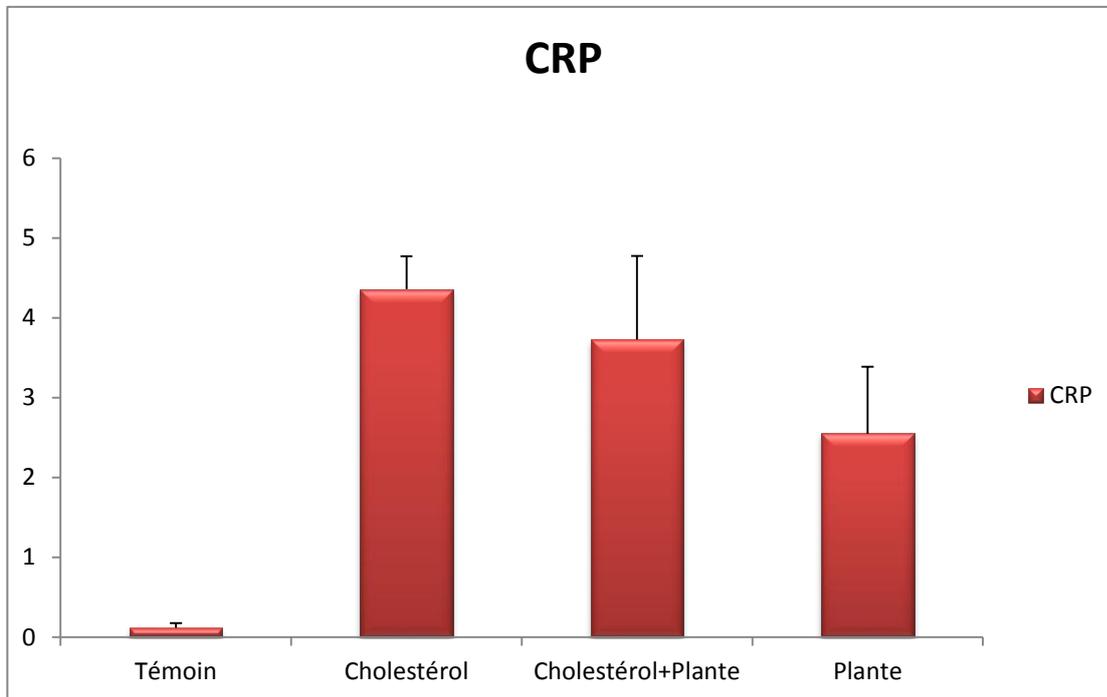


Figure.24 : *interaction de Cholestérol et de l'extrait de la plante sur le taux de la CRP chez les souris.*

Le taux de la CRP du groupe Témoin et Cholestérol sont respectivement (0,11±0,06mg/l) et (4,36±1,41mg/l) (**Figure 24**).

Le taux de la CRP du groupe Plante et Cholestérol+ Plante sont respectivement (3,72±1,04mg/l) et (2,55±0,84mg/l) (**Figure 24**).

La comparaison des données montre que le taux de la CRP du groupe Cholestérol a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin, Cholestérol+Plante et Plante), ces résultats sont très hautement significatifs avec $p=0.000$

3- Les corrélations entre les groupes

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés seulement aux corrélations significatives ($p<0,05$). Les différentes corrélations qui ont été révélées sont représentées dans le (**Tableau 04**) et les (**Figures 25, 26, 27 et 28**).

Tableau. 04 : les corrélations significatives constatées entre les paramètres biochimiques.

Groupes étudiés	Paramètres biochimiques	Type de corrélation	Coefficient (r)
Cholestérol	Ch et TG	Négative	- 0,429*
Cholestérol+Plante	ALAT et Cho	Positive	-0,002*
Plante	HDL et Cho	Négative	0,110*
Plante	HDL et CRP	Positive	1,224*

* La corrélation est significative au niveau 0,05.

3-1 Corrélation dans le groupe Cholestérol (Cholestérol-Triglycérides)

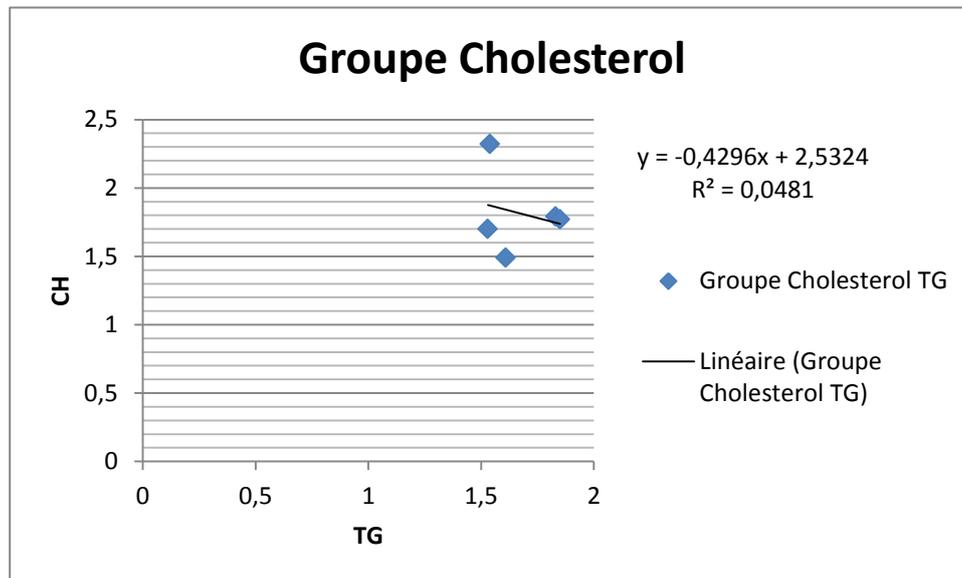


Figure.25 : corrélation dans le groupe Cholestérol (Cholestérol-Triglycérides).

La comparaison entre le taux de Cholestérol et les Triglycérides montre qu'il y a une corrélation négative. Donc, l'augmentation de taux de Cholestérol est associée à diminution de taux des triglycérides.

3-2 Corrélation dans le groupe Cholestérol+Plante (ALAT-Cholestérol)

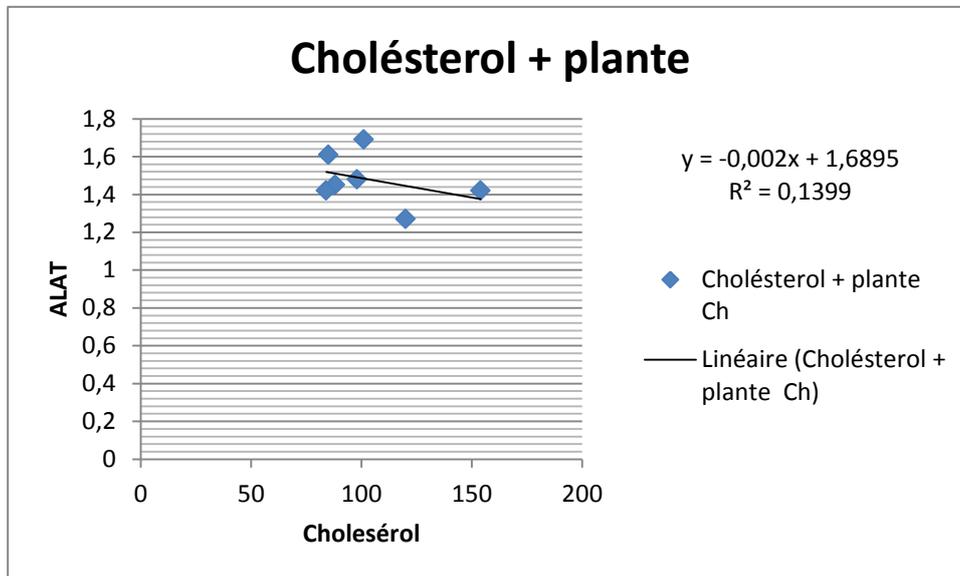


Figure .26 : corrélation dans le groupe Cholestérol+Plante (ALAT-Cholestérol).

La comparaison entre le taux d'ALAT et le Cholestérol montre qu'il y'a une corrélation négative. Donc l'augmentation de taux de l'ALAT hépatique est accompagnée avec une diminution de Cholestérol.

3-3 Corrélation dans le groupe Plante (Cholestérol-HDL-c)

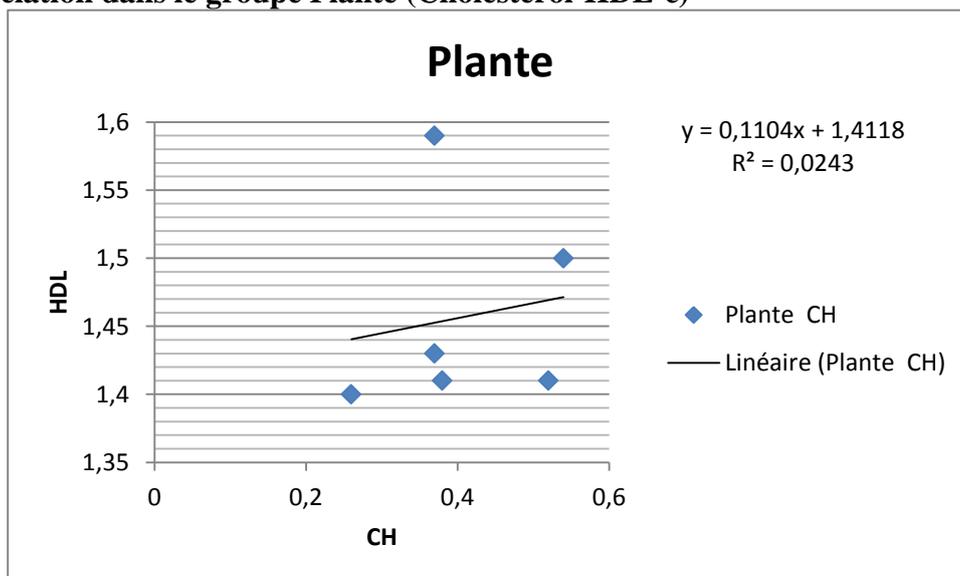


Figure. 27: corrélation dans le groupe Plante (Cholestérol-HDL-c).

La comparaison entre le taux de Cholestérol et l'HDL-c montre qu'il y'a une corrélation positive. Donc l'augmentation de taux de Cholestérol est associée avec une augmentation de l'HDL-c.

3-4 Corrélation dans le groupe Plante (HDL-c - CRP)

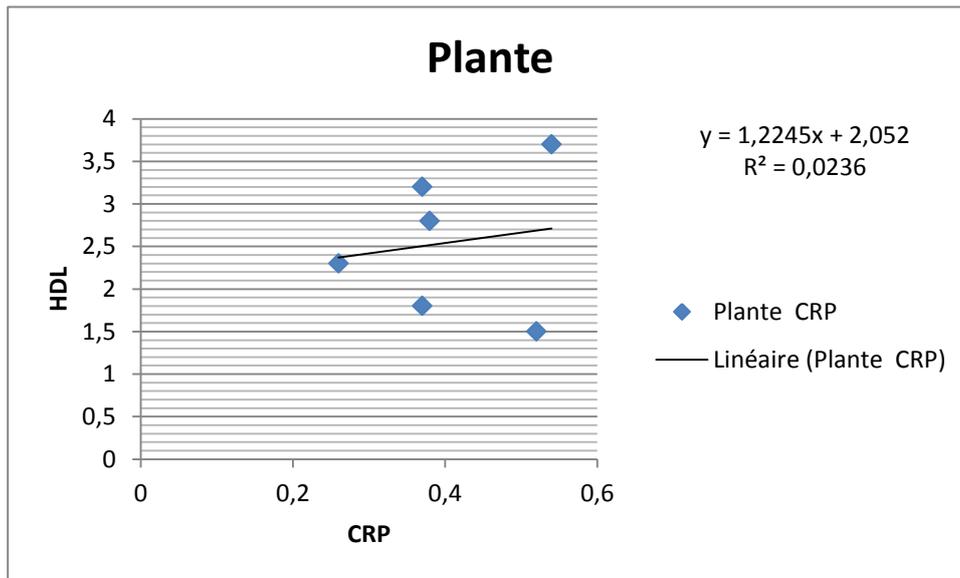
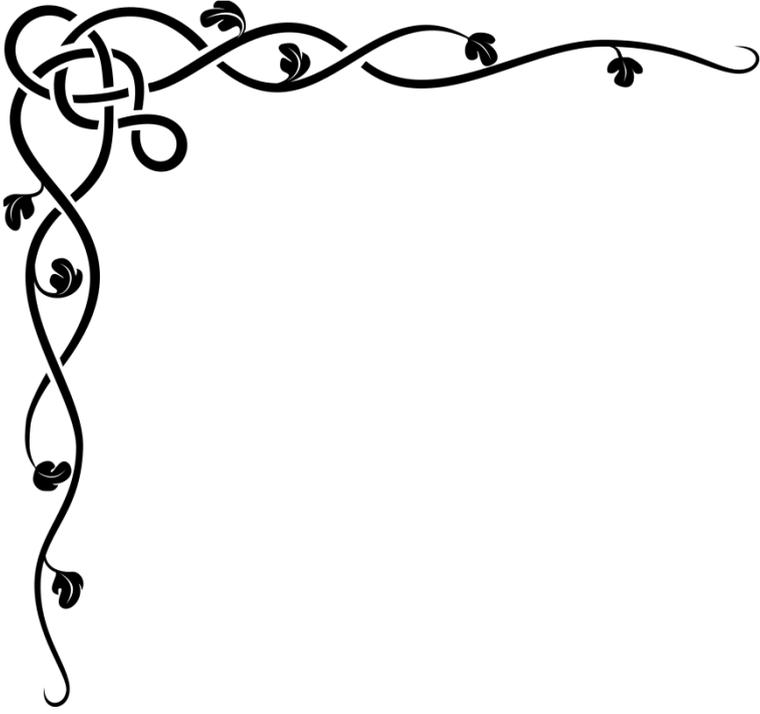
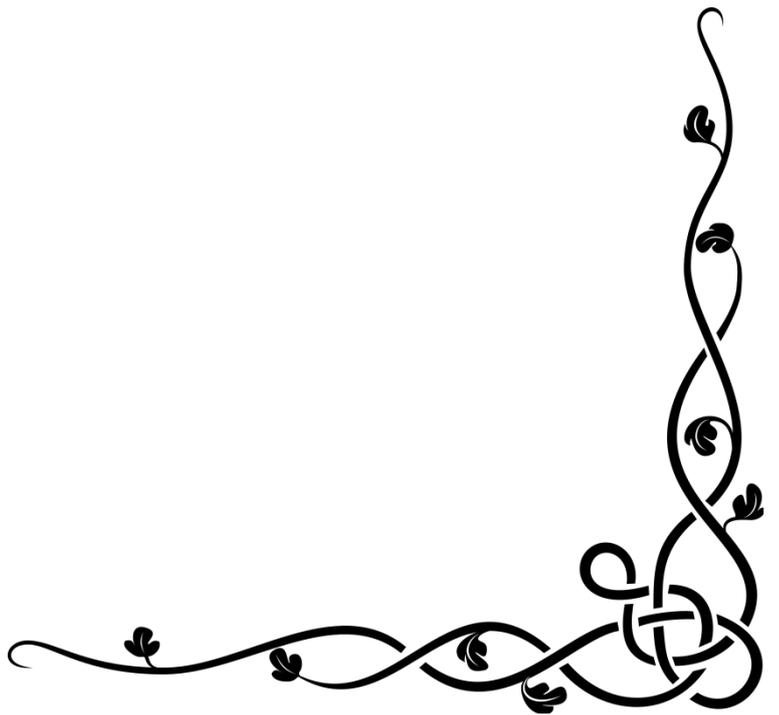


Figure. 28: *corrélation dans le groupe Plante (HDL-c - CRP).*

La comparaison entre le taux de l'HDL-c et de la CRP indique qu'il y'a une corrélation positive. Donc, l'augmentation de taux de la CRP est associée avec une augmentation de l'HDL-c.



Conclusion



Conclusion

Bien que de grands progrès aient été réalisés ces 20 dernières années pour prévenir l'athérosclérose, celle-ci reste toujours la principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. Les stratégies actuelles, qui visent avant tout à modifier les paramètres lipidiques plasmatiques, n'apportent pas de solution thérapeutique à l'ensemble des patients.

Des études plus fines des mécanismes physiologiques impliqués sont donc à poursuivre pour proposer de nouvelles approches médicamenteuses. Des médicaments anti-athéromateux qui empêcheraient l'accumulation de cholestérol ou diminueraient l'inflammation directement au niveau de la paroi vasculaire pourraient réduire efficacement l'athérogenèse.

Malgré leur complexité, le métabolisme du cholestérol et le mécanisme d'athérogenèse sont une source riche de cibles moléculaires étudiées pour développer de nouveaux médicaments contre l'athérosclérose. Les travaux qui en découlent devraient contribuer à diminuer l'impact négatif des maladies cardiovasculaires sur la longévité, non seulement dans les pays industrialisés, mais également dans le reste du monde, car ces maladies n'ont pas de limites socio-économiques ou géographiques.

Dans notre étude, nous avons essayé de déterminer les effets du régime (hypercalorique et hyperlipidique), et de la supplémentation en huile de *Citrullus colocynthis*, sur le poids corporel et les changements métaboliques (paramètres biochimiques ; Cholestérol, Triglycérides, HDL-c, LDL-c, ASAT, ALAT et la CRP) chez les souris *Mus musculus* adultes.

Nos résultats montrent que le régime induit une hyperphagie chez les souris avec une élévation significative du poids par une accumulation des lipides dans le tissu adipeux, comparés aux autres groupes. Cette modification est observée chez les souris avec une augmentation des teneurs plasmatiques des Cholestérol, Triglycérides, HDL-c, LDL-c aussi des sécrétions hépatiques des Transaminases (ASAT et ALAT) et des biomarqueurs de l'inflammation cardiovasculaire.

La supplémentation en huile de *Citrullus colocynthis* et du régime confirme l'influence bénéfique des AGPI sur le poids corporel avec réduction de la lipogenèse. Au niveau des organes, l'huile de *Citrullus colocynthis* diminue significativement le poids moyen du tissu adipeux chez les obèses.

De plus, l'huile de *Citrullus colocynthis* réduit les lipides plasmatiques et tissulaires (foie, muscle, intestin, tissu adipeux) confirmant l'effet bénéfique, hypolipidémiant (sauf

pour les triglycérides enrichis en AGPI qui ont tendance à s'accumuler dans le foie) et hypocholestérolémiant (cholestérol) de l'huile de *Citrullus colocynthis*.

Nos résultats montrent aussi que l'huile de *Citrullus colocynthis* entraînant une diminution de la production des biomarqueurs de l'inflammation tel que la CRP et agissant sur les marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques en limitant le taux d'oxydation des lipoprotéines.

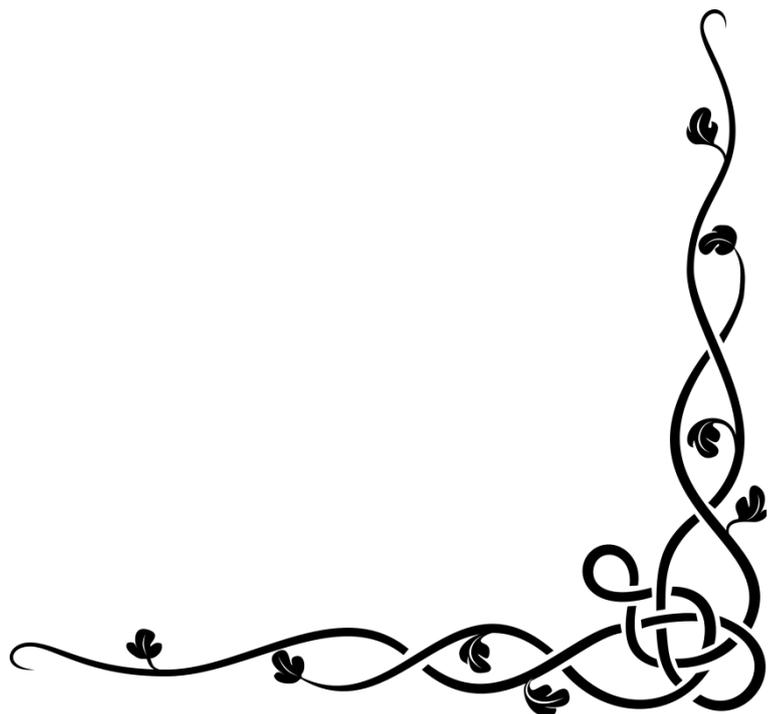
Ce type d'expériences nous a amené à conclure quant à l'influence et les effets bénéfiques de l'huile de *Citrullus colocynthis* (les AGPI) sur la réduction du développement excessif de l'obésité avec effets favorables sur le poids corporel, les paramètres métaboliques.

Dans le prolongement de nos travaux, nous souhaitons utiliser ce même axe de recherche pour approfondir les données et déterminer la quantité efficace et exacte de l'huile de *Citrullus colocynthis* en l'associant avec la supplémentation de différents types d'antioxydants d'origines végétales (fruits et légumes), comme moyen de lutte contre les complications associées à l'obésité.



Références

Bibliographiques



Références Bibliographiques

- [1] **J. Bonnet. (2005).** Athérosclérose. EMC-Cardiologie Angéiologie 2 :436–458.
- [2] **Dessein, P.H., B.I. Joffe, and A.E. Stanwix. (2004).** High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **31**(6): 1095-7.
- [3] **Asanuma, Y., et al. (2003).** Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349 (25):2407-15.
- [4] **Lowbeer, C., et al. (2002).** Elevated cardiac troponin T in peritoneal dialysis patients is associated with CRP and predicts all-cause mortality and cardiac death. *Nephrol Dial Transplan* 17(12): 2178-83.
- [5] **Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. (2003).** Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 108 (19):2317-2322.
- [6] **Kalita P. et R. Schaefer. (2008).** Mechanical Models of Artery Walls. *Arch Comput Methods Eng*, vol. 15:1-36.
- [7] **Holzapfel G. A.(2003).** Structural and numerical models for the (visco) elastic response of arterial walls with residual stresses," in *Biomechanics of soft tissue in cardiovascular system*, New York: Springer, 109–184.
- [8] **Schwartz SM, DeBlois D, O'Brien ERM. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. (1995).** *Cir Res.*77:445-465.
- [9] **Robins, S.P., and C. Farquharson. (1995).** Connective tissue components of the blood vessel wall in health and disease. In: *Vascular Pathology*. Eds Stehbens WT, Lie JT. Chapman & Hall Medical , London : 89-127.

- [10] **Robert, L., and P. Birembaut.(1987).** La matrice extracellulaire de la paroi artérielle. In: Les maladies de la paroi artérielle. Eds Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN and Bariety J. Médecine-Sciences-Flammarion : 32-43.
- [11] **Jacob, M.P.(1993).** L'élastine: préparation, caractérisation, structure, biosynthèse et catabolisme. C R Soc Biol. 187:166-180.
- [12] **Fosang, A.J., and T.E. (1996).** Hardingham. Matrix proteoglycans. In:Extracellular matrix. Ed Comper WD. Harwood academic publishers, Melbourne, Australia.2:200-230.
- [13] **PAGE I. H.(1954).** Atherosclerosis; an introduction. Circulation.10(1):1-27.
- [14] **R. Virchow. Phlogose und Thrombose im Gefassystem. (1856) .**In : Gesammelte Abhandlungen zür wissensehaftlichen Medizin. F Meidinger Sohn and Company, Frankfurt-am-Main. 458-521.
- [14] **Ross R., Glomset JA.(1976) .**The pathogenesis of atherosclerosis. New England Journal of Medicine, 420-425.
- [15] **K.E. Taylor, S. Glagov, C.K. Zarins. (1989).** Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. Quantitative ultrastructural study. Arteriosclerosis. 9: 881-894.
- [16] **N. El Khatib, S. Genieys, V. Volpert.(2007).** Atherosclerosis initiation modeled as an Inflammatory process. Mathematical Modelling of Natural Phenomena. No. 2.
- [17] **C. A. Cobbold, J. A. Sherratt and S. R. J. (2002).** Maxwell. Lipoprotein Oxidation and its Significance for Atherosclerosis. a Mathematical Approach. Bulletin of Mathematical Biology. 64:65-95.
- [18] **L. B. Nielsen. (1996).** Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. Atherosclerosis.123:1-15.
- [19] **P. Libby. May(2002).** Atherosclerosis : The New View. Scientific American.286: 29-37.

- [20] **D. A. Cox, and M. L. Cohen.(1996).** Effects of oxidised low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation : clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacological Reviews.* 48: 3-19.
- [21] **S. Parthasarathy, J. Barnett and L. G. Fong. (1990).** High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta.*1044: 275-283.
- [22] **D. Bonnefont-Rousselot, P. Therond, J. Beaudoux, J. Peynet, A. Legrand and J. Delattre. (1999).** High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 37: 939-948.
- [23] **A. R. Tall. (1990).** Plasma high density lipoproteins : metabolism and relationship to atherogenesis. *The Journal of Clinical Investigation.* 86: 379-384.
- [24]. **Leopold JA, Loscalzo J. (2000).** Clinical importance of understanding vascular biology. *Cardiol Rev.* 8: 115-123.
- [25]. **Nickenig G, Baumer AT, Temur Y et al. (1999).** Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 100:2131-2134.
- [26] **Malek AM, Alper SL, Izumo S. (1999).** Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 282(21):2035-42.
- [27] **Kinley S, Libby P, Ganz P. (2001).** Endothelial function and coronary artery disease. *Curr opin Lipidol.* 12 : 383 – 389.
- [28] **Morrel EM, Holland JA, Pritchard KA, Colton CK, Stemerman MB. (1987).** Endothelial cell perturbation and low-density lipoprotein. *Quantitative autoradiography. Ann N Y Acad Sci .*516 : 412 – 417.

- [29] **Wiklund O, Carew TE, Steinberg D. (1985).** Role of the low density lipoprotein receptor in penetration of low density lipoprotein into rabbit aortic wall. *Arteriosclerosis*. 5 : 135 – 141.
- [30] **Sakurai K, Sawamura T. (2003).** Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci*. 91 : 182 – 186.
- [31] **Aoyama T, Fujiwara H, Masaki T, Sawamura T.(1999).** Induction of lectin-like oxidized LDL receptor by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in cultured endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 31 : 2101 – 2114.
- [32] **Huo Y, Ley K. (2001).** Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand* . 173 : 35 – 43.
- [33] **Schenkel AR, Mamdouh Z, Chen X, Liebman RM, Muller WA. (2002).** CD99 plays a major role in the migration of monocyte through endothelial junctions. *Nat Immunol* .3 : 143 – 150.
- [34] **Glass CK, Witztum JL. (2001).** Atherosclerosis : the road ahead. *Cell* .104 : 503 – 516.
- [35] **Libby P. (2002).** Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 420: 868 – 874.
- [36] **yamada Y, Doi T, Hamakubo T, Hamakubo T, Kodama T.(1998).** Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, defense and disorders of the central nervous systems. *Cell Mol Life Sci*. 54 : 628 – 640.
- [37] **PALINSKI W.,HERTUALA Y.,ROSENLDME.,and al. (1990).** Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein *Arteriosclerosis*.10 :325-335.
- [38] **Libby P, Aikawa M. (2003).** Mechanisms of plaque stabilisation with statins. *Am J Cardiol*. 91 : 4 - 8.
- [39] **Ross R. (1999).** Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* . 340 : 115 – 126.

[40] **Mach F, Schoenbeck U, Libby P.b (1998).** CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 137 : 89 - 95. [41] **UTERMANN G. (1982).** Apolipoprotein E (Role in lipoprotein metabolism and pathophysiology of hyperlipoproteinemia type III). *Ric.Clin.Lab*.12: 23-33.

[42] **Tricot O, Mallat Z, Heymes C, Lesèche G, Tedgui A.** Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101 : 2450 – 2453.

[43] **Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. (1996).** Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation*.94 : 932 – 938.

[44] **Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. (1994).** Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaque. *J Clin Invest* .2493 – 2503.

[45] **Barger AC, Beeuwkes R 3rd. (1990).** Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* .66 : 41 - 43.

[46] **Libby P. (2002).** Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 420: 868 – 874

[47] **STARY H C., CHANDLER A B., DINSMORE RE. and al. (1995).** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis, *Circulation*. 92 : 1355-1374.

[48] **BAUTERS.C. (2000).** Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique.Lille.

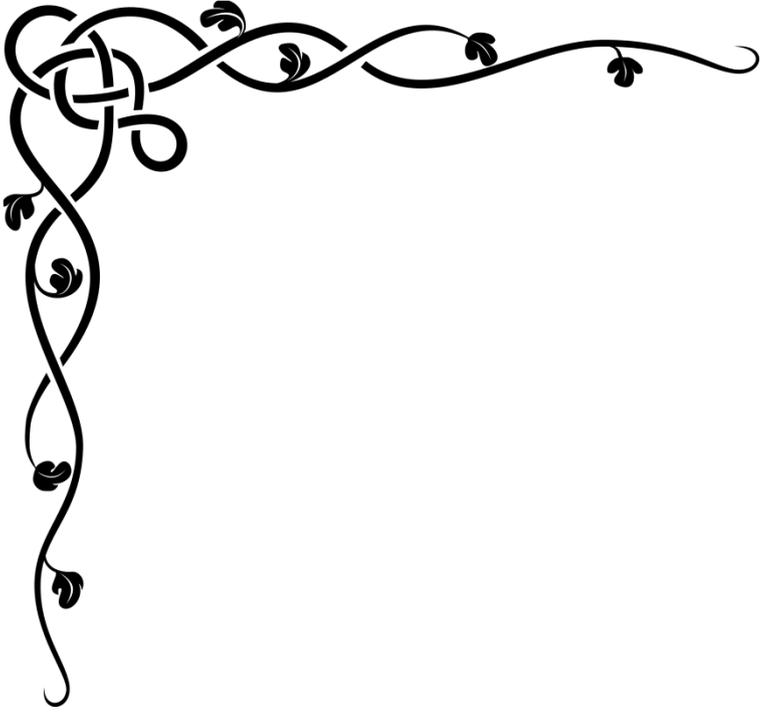
[49] **MENU P. (2002).** Physiopathologie cardiaque.Faculté de pharmacie .université paris Sud XI.

- [50] **FARMER JA, GOTTO AM JR. (1997).** Dyslipidemia and other risks factors for coronary artery disease In Braunwald E. Heart Disease.Philadelphia. WB Sanders Company. 1126-60.
- [51] **See R., Abdullah S.M., McGuire D.K., et al. (2007).** The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J.Am.Coll.Cardiol.* 50: 752-759.
- [52] **Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., et al. (2000).** C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 20:198-203.
- [53] **Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., et al . (1998).** The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann.Intern.Med.* 128: 127- 137.
- [54] **Gerszten R.E., Lusinskas F.W., Ding H.T., Dichek D.A., Stoolman L.M., Gimbrone M.A., Jr. and Rosenzweig A. (1996).** Adhesion of memory lymphocytes to vascular cell adhesion molecule-1-transduced human vascular endothelial cells under simulated physiological flow conditions in vitro. *Circ.Res.* 79 :1205-1215.
- [55] **Stefanadis C., Diamantopoulos L., Dernellis J., Economou E., Tsiamis E., Toutouzas K., Vlachopoulos C. and Toutouzas P. (2000).** Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J.Mol.Cell Cardiol.* 32: 43-52.
- [56] **Volanakis, J.E. (2001).** Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 38(2-3): 189-97.
- [57] **Andres Peisajovich; Lorraine Marnell; Carolyn Mold; Terry W Du Clos. (2008).** C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation *Expert Rev Clin Immunol.* 4(3): 379-390.

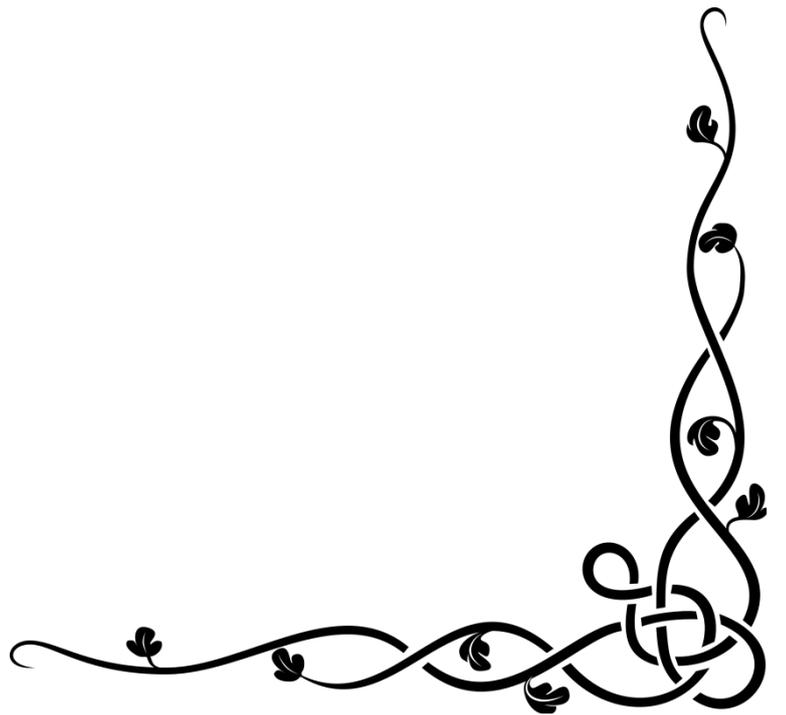
[58] **KOPELMAN PG. (2000).** L'obésité comme un problème médical. *Nature*. 404 : 635-643 .

[59] **MICHALIK L, DESVERGNE B, WAHLI W (2000).** Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques ? *médecine/sciences*. 16 : 1030-1039.

[60] **BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, SOULIMANE MOKHTARI N, MERZOUK S, GREYTI J, TESSIER CH, NARCE M (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clin Sci*.116: 669 – 680.



Résumés



Résumé

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du cholestérol et l'extrait de *Citrullus colocynthis* sur le poids des souris et la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (cholestérol total, triglycérides, HDL-c, LDL-c, ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.

Dans ce but, les souris *Mus musculus*, reçoivent un régime standard ou un régime enrichi ou bien non en huile de *Citrullus colocynthis* pendant 21 jours.

Nos résultats montrent que le régime hypercholestérolémiant induit une hyperphagie et une obésité chez les souris sous régime hypercholestérolémiant comparées aux témoins.

L'augmentation de la masse grasse est accompagnée de modifications notables avec une augmentation très hautement significative des teneurs plasmatiques d'ALAT, triglycérides, HDL-c et CRP avec ($p=000$).

L'effet bénéfique de l'huile de *Citrullus colocynthis* est marqué par une diminution de la production des Triglycérides. En conclusion, l'huile de *Citrullus colocynthis* a des effets bénéfiques sur le statut redox et présent un intérêt nutritionnel.

Mots clés : Athérosclérose, régime hyperlipidique, huile de plante *Citrullus colocynthis*, paramètres biochimiques et la CRP.

كان الهدف من دراستنا لتقييم تأثير الكولسترول ومستخلص نبات الحنظل على وزن الفئران واستهلاك الغذاء وبعض القياسات البيوكيميائية (الكولسترول الكلي والدهون الثلاثية، HDL-C، LDL-c، AST و ALT) وعلامات الالتهاب مثل CRP.

لهذا الغرض تم اعتماد نظام غذائي متعارف عليه أو اتباع نظام غذائي المخصب أم لا في نبات الحنظل النفط لمدة 21 يوما للفئران

نتائجنا تظهر أن النظام الغذائي مفرط كوليستيرول يدفع إلى فرط الأكل والبدانة لدى الفئران مقارنة مع النظام الغذائي غير مفرط كوليستيرول .

وبرافق هذه الزيادة في كتلة الدهون التي كتبها تغييرات كبيرة مع زيادة كبيرة جدا جدا في مستويات البلازما من ALT، الدهون الثلاثية، HDL-C و CRP مع (p = 0.000).

يتم وضع علامة على أثر مفيد لنبات الحنظل النفط انخفاضا في إنتاج الدهون الثلاثية. في الختام، زيت الحنظل الحنظل له آثار مفيدة عن حالة الأكسدة والفائدة الغذائية الحالية.

كلمات البحث: تصلب الشرايين، وارتفاع حمية الدهون، نبات الحنظل الزيوت النباتية، القياسات البيوكيميائية وCRP.

Summary

The aim of our study was to evaluate the effect of cholesterol and the extract of *Citrullus Colocynthis* on the weight of the mice and the food consumption and some biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL -c, AST and ALT) and inflammation markers like CRP.

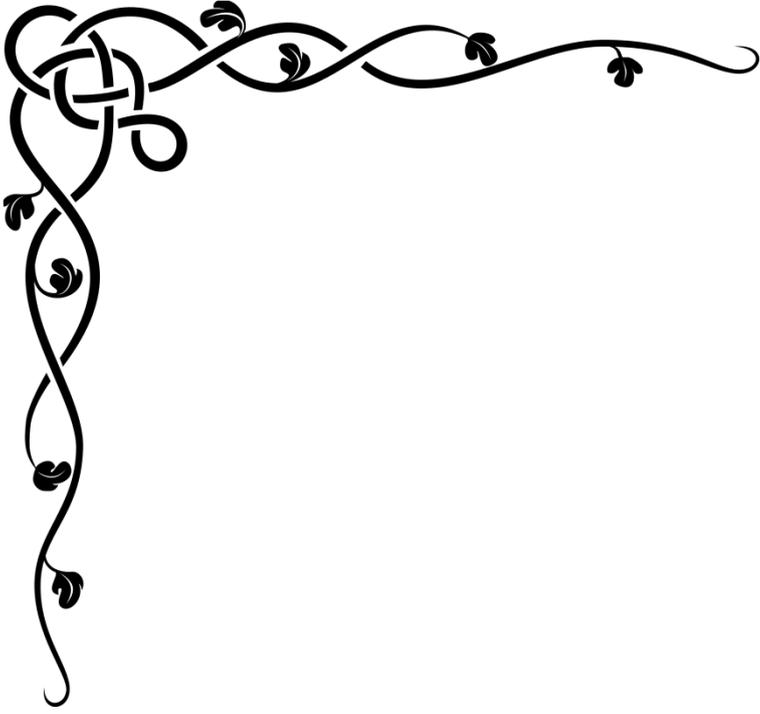
For this purpose, mice *Mus musculus*, receive a standard diet or a diet enriched or not in *Citrullus colocynthis* oil for 21 days.

Our results show that the hypercholesterolemic diet induces hyperphagia and obesity in mice as compared with control hypercholesterolemic diet.

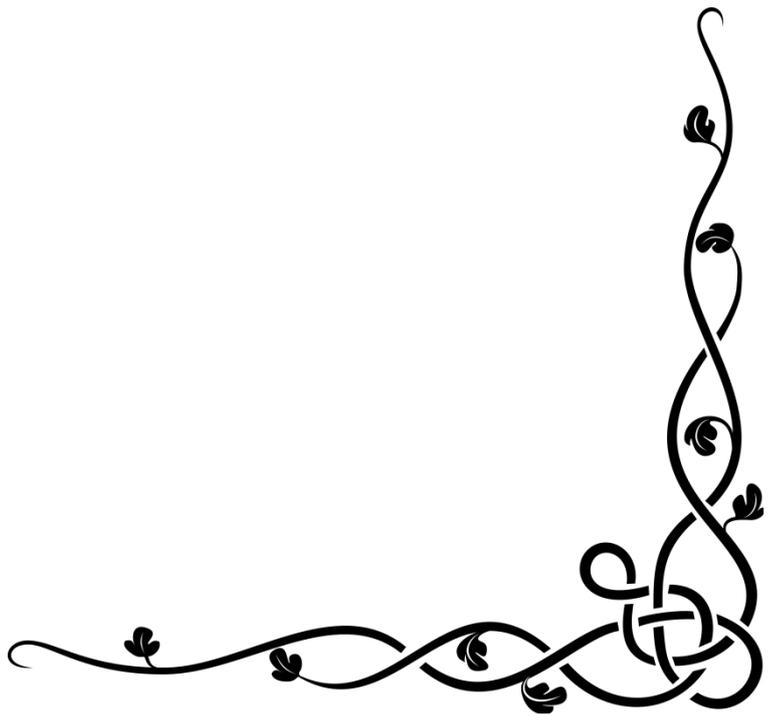
The increase in fat mass is accompanied by significant changes with a very highly significant increase in plasma levels of ALT, triglycerides, HDL-c and CRP with ($p = 000$).

The beneficial effect of *Citrullus colocynthis* oil is marked by a decrease in the production of triglycerides. In conclusion, oil *Citrullus colocynthis* has beneficial effects on the redox status and present nutritional interest.

Keywords: Atherosclerosis, high fat diet, *Citrullus colocynthis*, biochemical parameters and CRP.



Annexes



A- Calcule de la dose

- La dose de l'huile de *Phoenix dactylifera*

$$\begin{array}{l}
 0,12 \text{ ml} \longrightarrow 1000\text{g} \\
 \text{X ml} \longrightarrow \text{poids de souris (g)} \\
 \text{La dose de l'huile de la plante} = \frac{9,25 \times \text{poids de souris}}{1000} \text{ ml}
 \end{array}$$

- La dose de cholestérol

$$\begin{array}{l}
 17,5 \text{ g (jaune d'œuf)} \longrightarrow 60000\text{g} \\
 \text{X} \longrightarrow \text{poids de souris (g)}
 \end{array}$$

$$\text{La dose de cholestérol} = \frac{17,5 \times \text{poids de souris}}{60000} \text{ g} \times 3 \text{ fois /jour} \times 2 \text{ fois.}$$

B- Préparation des solutions

Préparation de Nacl :

$$9\text{g} \longrightarrow 1000 \text{ ml eau distillée}$$

C -Préparation de formol

10 ml (formol) jusqu'à 37 ml eau distillée.

<i>POIDS (g)</i>	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
<i>Groupe (A)</i>	21,52	24,71	25,44	25,8	26,2	26,41	27,1	27,52	27,21	27,24	28,11
<i>Groupe(M)</i>	27,6	27,8	28,08	28,07	28,3	28,31	28,38	29,36	28,96	29,2	30,2
<i>Groupe (I)</i>	28,42	28,1	28,56	28,44	28,28	29,22	28,95	28,94	29,36	29,22	29,66
<i>Groupe (R)</i>	23,41	21,8	26,08	25,46	25,1	28,34	29,33	24,7	24,66	25,3	25,78

jours/le reste d'aliment (g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
groupe (A) Farine	80	70	125,3	153,8	167,8	100	98	140	145	145,3	98,2	129,2	95	95	101,8	96	113,2	124,7	123,3	122,6	123,4
groupe (R) Farine+ Plante	95	173,5	170,7	124,2	159,6	191	190	191	180,7	166	125,6	123	120,4	118,8	124,6	112,3	85,2	100	100	92	102
groupe (M) Farine + Cho	106,1	129	109,9	70,5	98	95	107,2	92,3	89,8	120,2	96,3	119,7	119,7	91,6	74,7	93	91,4	93,2	98,6	96,4	130
groupe (I) Farine+ Cho+ Plante	89,1	94,5	110	110	126,3	76,7	95	77,8	86,4	105,5	105,5	75,73	88,7	84,9	71	78,6	80,8	83,4	70,7	63,4	73

Tableau : consommation de l'aliment.

Nom et Prénom : BOUDJADJA Amira
Nom et Prénom : ZERMANE Aziza

Encadreur : MESSAOUDI
SABAR

Titre : Etude de quelques paramètres biochimiques sur l'effet de l'extrait de plante « *Citrullus colocynthis* » sur un régime hyperlipidique chez les souris *Mus musculus*.

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Master en Immunologie oncologie

Résumé :

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du cholestérol et l'extrait de plante *Citrullus colocynthis* sur le poids des souris et la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (cholestérol total, triglycérides, HDL-c, LDL-c, ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.

Dans ce but, les souris *Mus musculus*, reçoivent un régime standard ou un régime enrichi ou bien non en huile de plante *Citrullus colocynthis* pendant 21 jours.

Nos résultats montrent que le régime hypercholestérolémiant induit une hyperphagie et une obésité chez les souris sous régime hypercholestérolémiant comparées aux témoins.

L'augmentation de la masse grasse est accompagnée de modifications notables avec une augmentation très hautement significative des teneurs plasmatiques d'ALAT, triglycérides, HDL-c et CRP avec ($p=000$).

L'effet bénéfique de l'huile de *Citrullus colocynthis* est marqué par une diminution de la production des Triglycérides. En conclusion, l'huile de *Citrullus colocynthis* a des effets bénéfiques sur le statut redox et présent un intérêt nutritionnel.

Mots clés : Athérosclérose, régime hyperlipidique, huile de plante *Citrullus colocynthis*, paramètres biochimiques et la CRP.

Date de soutenance : 01 Juillet 2015