

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF – M'SILA

MEMOIRE

Présenté

A LA FACULTE DES SCIENCES ET DES SCIENCES DE L'INGENIORAT
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Pour obtenir

**Le Diplôme des Etudes Supérieures en Biologie
(DES)**

OPTION : **BIOCHIMIE**

Par

YAHY A. RAHMANI Z. et MEGHICHE W.

THEME :

**Rôle des plantes médicinales dans la lutte contre les maladies du
cholestérol**

Encadré par :

M^{eme} GUESMIA Khaoukha M.A.

Promotion: 2006 / 2007

Remerciement

Nous remercions tout d'abord le bon dieu de nous avoir donner la santé et la volonté pour arriver à ce niveau d'étude et le courage pour réaliser ce travail.

On tient à remercier très chaleureusement notre encadreur GHESMIA K. D'avoir guidait diriger ce travail dans le bon sens, et pour les effets donnees afin de perfectionner ce travail.

Ainsi qu'a nos enseignants et l'ensemble du personnes de l'institut de biologie de l'université de M'sila.

Mes sincères remerciements vont également à tous ceux qui ont collaborés de prés ou loin à la réussite de ce travail.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction1

CHAPITRE I: Généralités sur le cholestérol

I-1. Définition.....3

I-2. Structure.....3

I-3. Rôle biologique du Cholestérol..... 3

I-4. Différents formes de cholestérol dans le sang.....4

I-5. Origine de cholestérol.....4

I-6. Biosynthèse du cholestérol et sa régulation.....4

I-6-1. Biosynthèse.....4

I-6-2. Régulation de la biosynthèse.....5

I-6-2-1. Régulation à court terme au niveau du foie.....5

I-6-2-2. Régulation à long terme au niveau périphérique.....6

I-7. L'oxydation du cholestérol6

CHAPITRE II: Le métabolisme du cholestérol et la cholestérolémie

II-1. Le métabolisme du cholestérol7

II-1-1. Les lipoprotéines.....7

II-1-1-1. Composition des lipoprotéines sériques.....7

II-1-1-2. Classification des lipoprotéines.....7

II-1-1-3. Oxydation des lipoprotéines.....8

II-1-2. Transport du cholestérol dans le sang: échange et élimination.....9

II-1-2-1. Cholestérol exogène9

II-1-2-2. Cholestérol endogène.....10

II-1-2-3. Transport inverse du cholestérol.....11

II-2. La cholestérolémie.....12

II-2-1. Le taux du cholestérol sanguin.....12

II-2-2. Variations physiologiques.....12

II-2-3. Variations pathologiques.....13

II-2-3. 1. L'hypercholestérolémie.....13

II-2-3-2. L'hypocholestérolémie.....14

CHAPIRE III: Effet des principes actifs d'origine végétale sur la cholestérolémie.

III-1. Introduction.....	15
III-2. cas d'hypercholestérolémie.....	15
III-2-1. Effet des fibres alimentaires.....	15
III-2-2. Effet des phytostérols.....	17
III-2-3. Effet des protéines végétales.....	19
III-2-4. Effet des saponines.....	21
III-2-5. Effet de policosanol.....	21
III-2-6. Effet de limonène.....	23
III-2-7. Effet des glucosinolates.....	24
III-2-8. Effet de cynarine.....	25
III-2-9. Effet des tocotriénols.....	26
III-2-10. Effet des antioxydants.....	27
III-2-10-1. Vitamine E.....	27
III-2-10-2. Vitamine C.....	28
III-2-10-3. Les caroténoïdes (β carotène).....	28
III-2-10-4. Cœnzyme Q10.....	28
III-2-10-5. Les polyphénols.....	29
III-2-11. Effet des Acides gras insaturés.....	29
III-2-11-1. Effet des acides gras monoinsaturés.....	29
III-2-11-2. Effet des acides gras polyinsaturés.....	30
III-3.cas d'hypocholestérolémie.....	31
III-3-1. Action des acides gras saturés sur la cholestérolémie.....	31
III-3-2. Action des acides gras insaturés trans sur la cholestérolémie.....	32

Conclusion

Bibliographie

Liste des abréviations

-ABCGA1:	ATP- binding cassette A1
-ABCG5/8:	ATP- binding cassette G5 et G8
-ACAT:	Acyl CoA cholesterol acyl-transferase.
-ACAT2:	Acyl cholesterol acyl-transferase.
-ApoA/B/C...:	Apolipoprotein A/B/C.....
-C:	Cholesterol.
-C-HDL/LDL/..:	Cholesterol-HDL/LDL...
-CEL:	Carboxyl ester lipase.
- CETP:	Cholesterol ester transfer protein(protéine de transfert des esters de cholestérol)
-EC :	Ester de cholestérol.
-g/l:	Gramme sur litre.
-HDL:	High density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité).
-HMG :	Hydroxyl methyl glutarate.
-HMG CoA:	Hydroxyl methyl glutarate coenzyme A.
-IDL :	Intermediary density lipoprotein (lipoprotéine de densité intermédiaire).
-LCAT:	Lecithin cholesterol acyl transferase.
-LDL:	Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité).
-LPL:	Lipoprotéine lipase
-MTP:	Microsomal transfer protein.
-N:	Norme.
-NPC1-L₁:	Niemann Pick C ₁ like1.
-PL :	Phospholipid
-pré B:	Pré β globulin.
-ROS :	Réactif oxygen species (radicaux libres oxygénés).
-TG:	Triglyceride
-SOD:	Super oxyde dismutase.
-VHDL:	Very high density lipoprotein (lipoprotéine de très haute densité).
-VLDL:	Very low density lipoprotein (Lipoprotéine de très faible densité).

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines.

Tableau 2: Taux cibles de cholestérol sanguin.

Tableau 3: Fibres alimentaires végétales.

Liste des figures

Figure 1: La structure de cholestérol en projection plane.

Figure 2: Schéma général de la biosynthèse du cholestérol.

Figure 3: Quelques dérivés oxydés du cholestérol.

Figure 4: Structure d'une lipoprotéine.

Figure 5: Les 4 sites d'une lipoprotéine susceptible d'être attaqués par un ROS (radicaux libres oxygénés).

Figure 6: Étapes successives de l'absorption intestinale du cholestérol par l'entérocyte.

Figure 7: Structure des phytostérols

Figure 8: Structure de limonène.

Figure 9: Structure de l'allicine et l'ajoéne.

Figure 10: Structure de la Cynarine.

Figure 11: Les différentes structures homologues des tocophérols et tocotriénols.

Introduction :

Les constituants du plasma sanguin sont maintenus à des taux caractéristiques stables par divers mécanismes de régulation qui font disparaître les fluctuations de leur concentration. Cette régulation est indispensable chez les vertébrés, car l'absorption des aliments se fait d'une manière intermittente. Le taux des métabolites plasmatiques tel que le cholestérol, les triglycérides et les différentes lipoprotéines sont sévèrement régulés par plusieurs mécanismes de contrôle.

La mesure des concentrations des constituants spécifiques du plasma est extrêmement importante car elle permet de discerner la nature des troubles métaboliques. Cette concentration des différentes métabolites peut apparaître anormalement élevée ou diminuée, ceci peut être dû à :

- Un déséquilibre nutritionnel.
- Une action hormonale défectueuse.
- Des maladies (génétiques ou pathologiques).

Toutefois, le déséquilibre nutritionnel reste une des causes principales de ces désordres. Ne dit-on pas que (Ton premier médicament est ton alimentation).

Les maladies cardiovasculaires représentent une des pathologies les plus étudiées dans le monde, sa fréquence est très élevée dans les pays industrialisés mais elle reste une maladie qui apparaît avec l'amélioration des conditions de vie, et les habitudes alimentaires semblent être les premières responsables. Parmi les paramètres sériques considérés comme facteurs de risque, figurent le cholestérol total, le rapport de concentration du cholestérol dans les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) et les TG (triglycérides).

En effet, à part les traitements thérapeutiques, beaucoup des régimes ont été établis par des médecins et nutritionnistes afin de rétablir certains paramètres biologiques au niveau de l'organisme.

L'intérêt d'une multitude de composés végétaux dans la modification de certains métabolismes n'a été découvert que récemment, tel que, les fibres alimentaires et les composés stéroïdiques dont la réputation n'est plus à faire aujourd'hui.

A partir de ces découvertes fondamentales, les études scientifiques se sont multipliées et confirmaient la réelle efficacité de certaines substances végétales dans l'organisme.

Aujourd'hui, certaines sont isolées, purifiées et on les trouve en comprimés pour mieux faire profiter leurs propriétés thérapeutiques.

Les plantes ont été depuis des milliers d'années utilisées par l'homme pour se soigner. Un grand nombre d'espèces figurent dans la pharmacopée et constitue donc une source importante de médicaments. Un quart environ des préparations pharmaceutiques aux états unis sont constituées de composées d'origine végétale (Lambert et al. 2004).

Dans ce contexte, nous avons essayé de faire une étude bibliographique sur l'effet des plantes médicinales ou bien plus précisément l'effet des principes actifs qui constituent ces plantes sur la variation du cholestérol sérique, cholestérol des HDL et le cholestérol des LDL chez l'homme . Ceci dans l'objectif de savoir le rôle de ces principes actifs dans la lutte contre les maladies cholestérolémiantes.

CHAPITRE I: Généralités sur le Cholestérol

I- Généralités sur le cholestérol

I-1 Définition

Le cholestérol est une substance molle et cireuse de couleur laiteuse, fabriquée par l'organisme humain et animal. Il fait partie des graisses ou lipides (de la famille des stérols) des organismes vivants et est indispensable à leur bon fonctionnement, que l'on retrouve normalement dans le sang dont il joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques (Genest, 2000).

I-2 Structure

Le cholestérol est un composé polycyclique renferme 4 cycles saturés (à l'exception d'une double liaison) dérivé du cyclopentano-phénanthrène, appelé noyau stérane, de formule brute $C_{27}H_{46}O$. Il porte un groupe hydroxyle OH sur le carbone-3 (figure1) (Hames et al., 2000; Borg et Reeber, 2004).

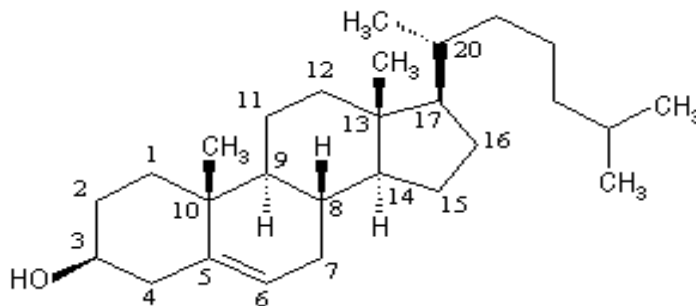


Figure 1: La structure de cholestérol en projection plane (Frénot et Vierling, 2001).

I-3 Rôle biologique du cholestérol

Il assure les rôles suivants :

- **Comme élément structural**; Le cholestérol est l'un des constituants lipidiques des membranes cellulaires, ainsi il détermine leur propriété (il module leur fluidité).
- **Comme précurseur de composés biologiques**; Toutes les molécules de notre organisme comportant le noyau cyclopentano-phénanthrène sont synthétisées à partir du cholestérol ; c'est le cas :

- Des vitamines comme la vitamine D qui intervient dans la calcification des os.
- Des hormones stéroïdes corticosurrénales: cortisol, cortisone, et l'aldostérone.
- Des hormones stéroïdes sexuelles: ovaire (progestérone, œstrogène), testicule (Testostérone).

- Enfin, c'est également un constituant de la bile (acides biliaires) (Charrel, 1991; Lustenberger et André, 2006).

I-4 Différents formes de cholestérol dans le sang

Le cholestérol se trouve sous deux formes dans le sang :

- **Une forme libre** : également répartie entre le plasma et les hématies.
- **Une forme estérifiée** (70% du cholestérol total) : combinée aux acides gras pour former des stérides, et retrouvé dans le plasma et dans la plupart des tissus des vertébrés, et en particulier le foie, le cerveau, et la moelle épinière. Son caractère faiblement hydrophile qui se retrouve dans la forme libre est entièrement supprimé quand il est lié à un acide gras (Blacque-Belair et *al.*, 1991).

I-5 Origine de cholestérol

Les besoins sont de l'ordre de 1.2 à 1.5 g par jour, prévenant par :

- **La synthèse endogène** : Normalement suffisante pour couvrir les besoins de l'organisme ; dont la synthèse est principalement hépatique et intestinale mais également dans les surrénales, les testicules, la peau et le système nerveux. Cet apport endogène couvre environ 75%.
- **L'apport exogène** : Il est fourni par l'alimentation en graisses animales. Les aliments les plus riches en cholestérol sont : les abats (foie, cervelle), crustacés et mollusques, jaune d'œuf, beurre. Cet apport constitue d'environ 25%.

Lorsque la consommation de cholestérol diminue, le foie compense en le produisant en plus grande quantité (Charrel et *al.*, 1991).

I-6 Biosynthèse du cholestérol et leur régulation

I-6-1 Biosynthèse

La synthèse du cholestérol se déroule à partir du maillon dicarboné apporté par l'acétyl-coenzyme A, dans le cytoplasme des cellules du foie et de l'intestin principalement (figure 2).

- La synthèse débute par la condensation de trois molécules d'acétate en hydroxyméthyl glutarate (HMG) par l'hydroxyméthyl glutaryl-coenzyme A synthase (HMG CoA synthase).

- L'étape d'engagement est la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Cette étape est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol.
- Transformation du mévalonate en isoprène actif, l'isopentényl pyrophosphate en C5.
- Polymérisation de six isoprènes actifs pour former le squalène, isoprénoïde en C30.
- Cyclisation du squalène et transformation en cholestérol par clivage de 3 atomes de carbone (C27).

Les étapes initiales se déroulent dans le cytoplasme puis, ensuite, dans le réticulum endoplasmique lisse de la cellule. (Hames et al., 2000; Lustenberger et André, 2006).

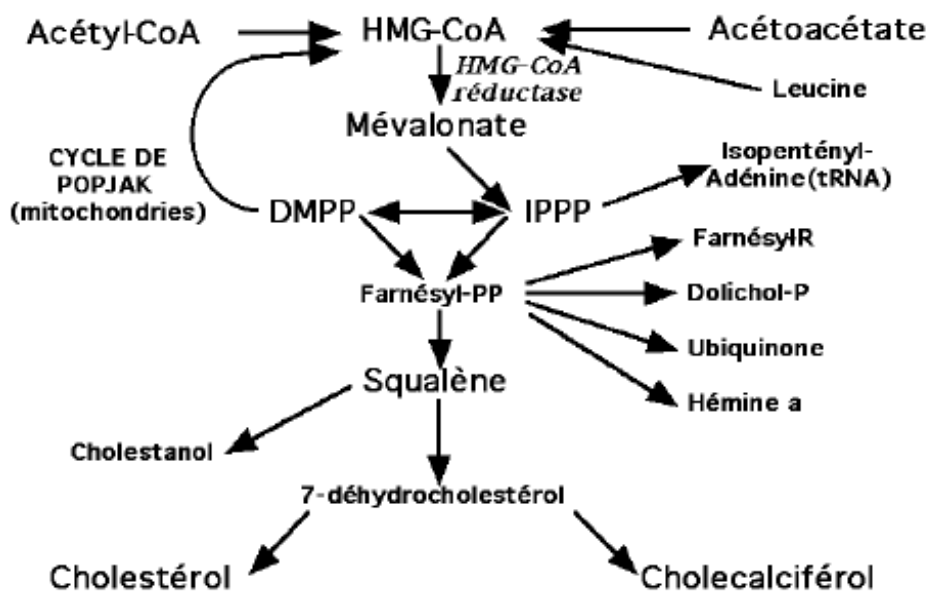


Figure 2 : Schéma général de la biosynthèse du cholestérol (Raisonnier, 2004)

I-6-2 Régulation de la biosynthèse

La régulation de la biosynthèse de cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle se fait à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de la HMG-CoA réductase à court terme et long terme.

I-6-2-1 La régulation à court terme au niveau du foie

Cette régulation se fait en deux étapes :

I-6-2-1-a Régulation allostérique: La HMG-CoA réductase est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final, le cholestérol.

I-6-2-1-b Régulation par interconversion: L'activité de l'HMG-CoA réductase est soumise à un contrôle par modification covalente, elle existe sous deux formes :

- une forme phosphorylée inactive : la kinase est activée par le glucagon.
- une forme déphosphorylée active : la phosphatase est activée par l'insuline.

L'insuline stimule donc la synthèse du cholestérol et à l'opposé; le glucagon l'inhibe.

I-6-2-2 La régulation à long terme au niveau périphérique

Il s'agit d'une régulation transcriptionnelle; l'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl CoA cholestérol acyl-transférase (ACAT). Il y a donc diminution de la synthèse, diminution de la capture, et augmentation du stockage du cholestérol libre subit l'estérification en stéride (Hames et *al.*, 2000; Lustenberger et André, 2006).

I-7 L'oxydation du cholestérol

Le cholestérol abonde dans les membranes cellulaires et dans les lipoprotéines sanguines sous forme libre ou estérifiée.

Divers ROS (Radicaux libres oxygénés) peuvent oxyder le cholestérol (libre ou estérifié), en donnant une série d'oxystérols. Ces ROS, dans la nature, peuvent être des hypochlorites générés par la myéloperoxydase. L'ozone peut oxyder le cholestérol aussi.

Les oxystérols ont des propriétés toxicologiques importantes (intervention dans l'athérosclérose) qui seront traitées ultérieurement (Schroepfer et *al.*, 2000).

La figure 3 représente quelques exemples d'oxydation du cholestérol observés dans des échantillons biologiques.



Figure 3: Quelques dérivés oxydés du cholestérol (Meaney et *al.*, 2001)

CHAPITRE II: Le métabolisme du cholestérol

et la cholestérolémie

II- Métabolisme du cholestérol et la cholestérolémie

II-1 Le Métabolisme du cholestérol

II-1-1 Les lipoprotéines

Le cholestérol est insoluble dans l'eau et par conséquent dans le sang. Pour cette raison il est transporté dans celui-ci par des molécules porteuses: Les lipoprotéines (Auger et *al.*, 2001).

II-1-1-1 Composition des lipoprotéines sériques

Les lipoprotéines sont des particules globulaires, ressemblants a des micelles, constituées d'un cœur hydrophobe de triacyl glycérols et d'esters de cholestérol entourés par une couche amphipatique de protéines; de phospholipides et de cholestérol (figure 4). Les composants protéiques des lipoprotéines sont appelés Apolipoprotéines (ou apoprotéines), leur fonction consiste à faciliter la solubilisation des lipides hydrophobes et agissent comme des signaux d'orientation (Hames et *al.*, 2000).

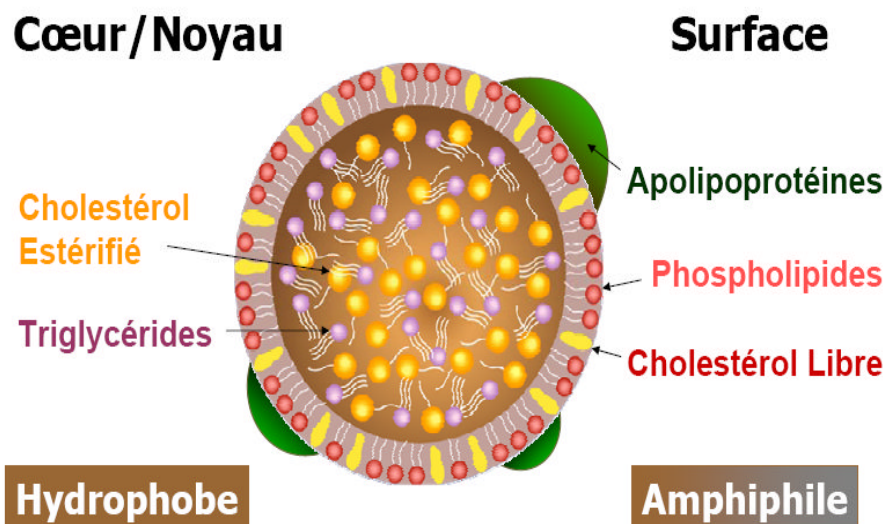


Figure 4 : Structure d'une lipoprotéine (Lagrost et *al.*, 2003).

II-1-1-2 Classification des lipoprotéines

D'après leurs caractéristiques propres (Densité; mobilité électrophorétique; taille ou composition en apolipoprotéines), on peut différencier plusieurs classes de lipoprotéines (tableau 1) (Charrel, 1991).

Tableau 1: Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines (Lagrost et al., 2003).

TYPEDÉ LIPOPRO-TEÏNE	MOBILITÉ ÉLECTRO- PHORÉTI- QUE	DENSITÉ (gm)	TAILLE (nm)	PROPOR- TION EC/TG	PRINCIPALES APOLIPO- PROTEÏNES (APO)
Chylo- microns	Pas de migration	0,93	75-1 200	1/19	B48, E, C
VLDL	pré β	0,93-1,006	30-80	1/3,3	B100, E, C
IDL	pré β lent	1,006-1,019	27-35	1/3,5	B100, E
LDL	β	1,019-1,063	18-27	1/0,23	B100
HDL2	α	1,063-1,125	9-12	1/0,22	AI, AII, C
HDL3	α	1,125-1,210	7-9	1/0,19	AI, AII, C
pré β HDL	pré β	1,210-1,250	<7 (disques)	nd	AI

II-1-1-3 Oxydation des lipoprotéines

D'après leurs éléments constitutifs (Figure 5), l'oxydation des lipoprotéines est un phénomène excessivement complexe (Meaney et al., 2001).

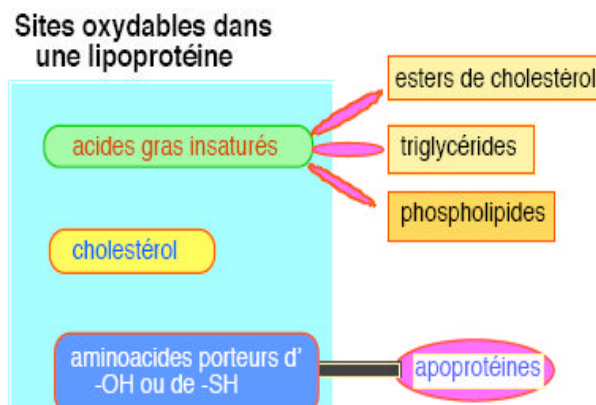


Figure 5: Les 4 sites d'une lipoprotéine susceptible d'être attaqués par un ROS (radicaux libres oxygénés) (Schroepfer et al., 2000).

Pour bien comprendre ce phénomène, on concentre l'étude sur l'oxydation des LDL, qui est une étape déterminante pour la poursuite du processus d'athérogenèse qui à leur tour étudié ultérieurement. Elle se déroule en quatre étapes :

A- phase d'initiation : Les radicaux libres oxygénés s'attaquent aux lipides, surtout les acides gras polyinsaturés. Il est probable que la source des radicaux libres responsables soit intracellulaire.

B- Dans une seconde phase, il y a la propagation du phénomène de peroxydation à d'autres lipides.

C- Ceci entraîne dans une troisième phase, une fragmentation d'acides gras polyinsaturés avec génération d'aldéhydes et de cétones (Lèoni, 2006).

D- Les cétones sont éliminées, mais les aldéhydes peuvent se lier à la partie protéique des LDL et plus précisément avec les résidus lysine de l'ApoB100, ligand clé du récepteur cellulaire des LDL. Il s'ensuit une modification covalente de l'ApoB100 avec une augmentation de sa charge négative, entraînant une perte de la reconnaissance par le récepteur des LDL natives (Tedqui et Chapman, 2004).

II-1-2 Transport du cholestérol dans le sang; échange et élimination

II-1-2-1 cholestérol exogène

L'absorption intestinale du cholestérol commence par l'action d'une enzyme pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), qui se lie à la membrane des entérocytes du duodéno-jéjunum.

Activée par les acides biliaires, la CEL hydrolyse les esters de cholestérol d'origine alimentaire, libérant ainsi du cholestérol libre et des acides gras absorbables au pôle apicale entérocytaire. Dans l'entérocyte, les acides gras et le cholestérol sont à nouveau estérifiés par l'acyl cholestérol acyl-transférase (ACAT2) (figure 6). Sous l'action de la microsomal transfer protein (MTP), les esters de cholestérol sont assemblés avec des triglycérides, des phospholipides et de l'Apo B48 dans les chylomicrons sécrétés au pôle basolatérale.

Plusieurs études permet de conclure que le NPC1-L1 (Niemann Pick C1 Like 1), est un élément central du mécanisme d'absorption entérocytaire du cholestérol. Les transporteurs ABCG5/8 (ATP-binding cassette G-5 et G-8) défectueux chez les patients sitostérolémiques sont responsables de l'exclusion des stérols d'origine végétale par l'entérocyte et limitent sensiblement l'absorption intestinale du cholestérol lors d'apports alimentaire lipidiques excessifs. L'ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux du cholestérol entérocytaire au pôle basolatérale, n'est pas impliqué dans l'absorption intestinale du cholestérol (Lambert et *al.*,2004).

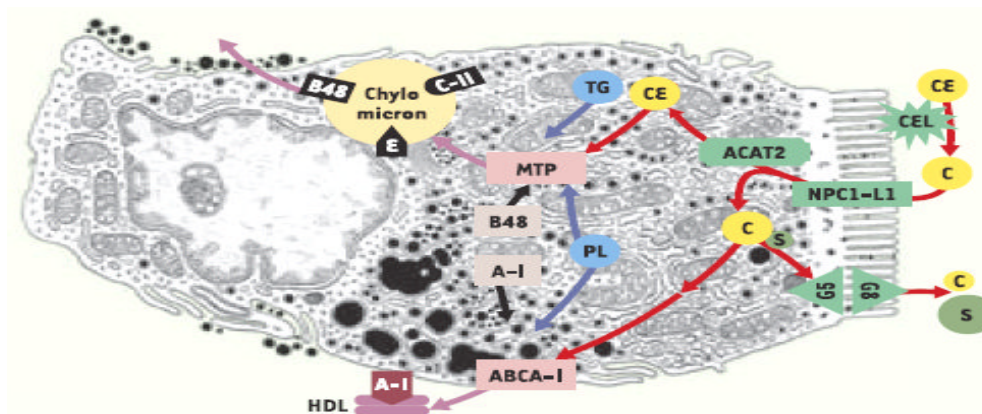


Figure 6 : . Étapes successives de l'absorption intestinale du cholestérol par l'entérocyte (Lambert et al.,2004)

Une fois en circulation, les chylomicrons participent à un échange d'apolipoprotéines (Apo) avec les HDL, ce qui leur permet d'acquérir les Apo C et E. L'Apo CII est nécessaire à l'activation de la lipoprotéine lipase (LPL) située au niveau de la paroi des capillaires sanguins de la majorité des organes. La LPL hydrolyse les triglycérides des chylomicrons, dont le volume diminue graduellement. Cela donne lieu à la formation de résidus de chylomicrons, lesquels sont captés par le foie via des récepteurs spécifiques à l'apolipoprotéine E (Apo E). Le cholestérol hépatique peut ensuite être utilisé pour la synthèse d'acides biliaires ou remis en circulation sous forme de VLDL (Demonty, 1997).

II-1-2-2 Cholestérol endogène

Le cholestérol peut être synthétisé dans la majorité des tissus à partir de l'acétyl coenzyme A, mais c'est au foie et à l'intestin que la production de cholestérol est plus importante. Au foie, tout comme le cholestérol exogène, le cholestérol endogène peut être excrété par la bile ou bien secrète dans le plasma comme constituant des VLDL. Aussitôt après leur arrivée dans la circulation sanguine, les VLDL s'enrichissent en cholestérol estérifié acquis par échange avec les HDL grâce à l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP).

Les VLDL deviennent ainsi graduellement des IDL lesquelles sont en majorité captées par le foie via les récepteurs Apo B/E. Les triglycérides des IDL restantes sont hydrolysés par la lipase hépatique. Cette lipolyse s'accompagne, là encore, d'un enrichissement en cholestérol estérifié et les IDL acquièrent progressivement une densité LDL.

Les LDL transportent le cholestérol vers les tissus périphériques et le foie, où elles sont captées par les récepteurs Apo B/E.

Après fixation sur le site récepteur, la LDL est internalisée et hydrolysée dans les lysosomes, les apolipoprotéines donnant des acides aminés et le cholestérol estérifié (CE), du cholestérol libre dont une partie participera à la constitution des membranes. Certaines LDL ne sont pas captées par les récepteurs à Apo B/E car elles sont modifiées, surtout par peroxydation. Elles sont alors catabolisées par la voie du récepteur "scavenger" des macrophages. Ce récepteur n'est pas régulé par le taux de cholestérol et le macrophage pourra absorber un excès de LDL et se transformer en cellule spumeuse. Le mécanisme peut être une des causes de l'installation de la lésion athérosclérose (Charrel, 1991; Demonty, 1997).

Le cholestérol libre cellulaire en excès pourra être pris en charge par les HDL ("efflux" du cholestérol) pour être ramené au foie et y être dégradé (Valdiguié, 1991).

II-1-2-3 transport inverse du cholestérol

Ce transport est effectué en grande partie par les HDL, et particulièrement des HDL2, qui sont considérés comme antiathérogéniques (Demonty, 1997). Les HDL ont été divisées en quatre classes : HDL1; HDL2; HDL3, et les lipoprotéines de très hautes densités (VHDL). HDL2 et HDL3 sont les plus importantes et correspondent aux principales étapes métaboliques.

Les premières HDL libérées dans la circulation sanguine ou HDL naissantes sécrétées par les hépatocytes ne contiennent pas de cholestérol estérifié. Elles sont en forme de disque. Au fur et à mesure, la particule s'enrichit en cholestérol et phospholipides. Après l'estérification du cholestérol par LCAT (lécithine cholestérol acyl transferase), le cholestérol estérifié hydrophobe se localisera au centre et transformera les disques en sphères: Les HDL3. Ces HDL3 sont des HDL de petites tailles et de hautes densités qui sont capables de recevoir du cholestérol et de continuer à l'estérifier avec LCAT. Elles se transforment en HDL de plus grande taille, Les HDL2, de densité plus légère car plus riches en triglycérides, peuvent ensuite être captées par le foie grâce à des récepteurs spécifiques qui reconnaissent leurs apoprotéines, ou bien perdre des phospholipides et des triglycérides suite à l'action de la lipase hépatique. Cette perte de lipides régénère des particules de HDL3 qui pourront progressivement redevenir des HDL2 et prendre en charge le cholestérol des tissus périphériques (Valdiguié, 1991; Demonty, 1997).

Au niveau du foie, le cholestérol peut alors être éliminé dans la bile ou servir à la synthèse des acides biliaires, qui sont stockés dans la vésicule biliaire avant d'être libérés dans l'intestin grêle. Du fait qu'il contiennent à la foie des régions polaires et apolaires, les sels biliaires sont des détergents très efficaces et agissent en solubilisant les nutriments lipidiques comme les acides gras et le cholestérol formant avec les solution micellaire qui permet l'absorption par la bordure en brosse des entérocytes; tous sont réabsorbés mais une petite partie est éliminée dans les fèces, en quantité aussi importante que l'apport de cholestérol alimentaire et endogène (Valdiguié,1991; Hames et *al.*, 2000).

II-2 La cholestérolémie

II-2-1 Le taux de cholestérol sanguin

Les analyses auxquelles on procède pour mesurer le cholestérol total permettent de dresser un bilan lipidique.

Le prélèvement sanguin est habituellement effectué après à jeun de neuf à douze heures.

Le bilan lipidique fournit les mesures suivantes : (tableau 2) (Genest, 2000).

Tableau 2 : Taux cibles de cholestérol sanguin

Type de matières grasses	Cholestérol total	Cholestérol LDL	Cholestérol HDL	Rapport cholestérol total/ cholestérol HDL	Triglycérides
Taux cible	Inférieur à 5,2 mmol/l	Inférieur à 3,5 mmol/l	Supérieur à 1,0 mmol/l chez les hommes et à 1,3 mmol/l chez les femmes	Inférieur à 5,0 mmol/l	Inférieur à 1,7 mmol/l

II-2-2 Variations physiologique

La cholestérolémie est variée selon :

II-2-2-1 L'age

La cholestérolémie est variée depuis la naissance de l'individu jusqu'à la vieille, on a :

- à la naissance : N= 0.75 à 1.20 g/l
- entre 6 et 12 mois : N = 1.30 à 1.70 g/l
- entre 6 et 12 ans : N = 1.50 à 2 g/l
- entre 60 et 70 ans : N =1.80 à3 g/l

II-2-2-2 Le sexe

Le taux de cholestérol est plus élevé chez l'homme que chez la femme jusqu'à la ménopause (sauf en cas de grossesse où il croit nettement) donc on a :

- N homme = 1.85 à 2.80 g/l.

- N femme = 1.80 à 2.60 g/l

Après la ménopause, la cholestérolémie de la femme rejoint rapidement celle de l'homme et tend même à la dépasser.

II-2-2-3 L'alimentation

Les taux de cholestérol sont intimement reliés à la consommation des lipides alimentaires spécialement de matière grasses saturés et acide gras trans. (Blacque-Belair et al., 1991).

II-2-3 Variations pathologiques

Les anomalies du métabolisme de cholestérol sont à l'origine des perturbations biologiques avec des conséquences importantes en termes de santé publique (Martin, 2001).

La relation entre la cholestérolémie et la mortalité est de type courbe en U, mais la mortalité totale est plus élevée dans le groupe à cholestérolémie basse que dans celui à cholestérolémie élevée (Song et al., 2000).

II-2-3-1 L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie se définit de manière consensuelle par un taux de cholestérol sanguin supérieur à la norme (supérieur à 2.5 g/l) (Charrel, 1991).

Les causes de l'excès de cholestérol ou de l'hyperlipoprotéïnémie sont :

A- L'hyperlipoprotéïnémie héréditaire ou génétique (primitive)

Le corps secrète naturellement plus de cholestérol, on distingue selon la classification de Frederickson :

- **L'hyperlipoprotéïnémie type IIa**

Elle est encore appelée hypercholestérolémie familiale essentielle, et est due à une anomalie ou mutation génétique du récepteur des LDL ou de son ligand. Elle est caractérisée par une augmentation de taux de cholestérol et des β lipoprotéines (LDL).

Dans cette forme, il peut exister des dépôts extravasculaires de cholestérol sous forme de xanthomes tendineux, xanthélasma.

- **L'hyperlipoprotéïnémie type IIb**

Ce cas très fréquent, est due à une surproduction hépatique des VLDL, et caractérisé par une augmentation des β lipoprotéines (LDL) et de pré- β lipoprotéines (VLDL), aussi une augmentation du taux de cholestérol et de triglycérides.

- **L'hyperlipoprotéïnémie type III**

Très rare, et est due à la présence d'une Apo-E anormale non reconnue par les récepteurs. Elle est caractérisée par une augmentation des IDL, de cholestérol et des triglycérides.

B- L'hyperlipoprotéïnémie secondaire

Ces formes sont en relation avec des maladies ou des traitements :

- Les affections endocriniennes: En particulier le diabète insulino-dépendant et l'hypothyroïdie.
- Les maladies rénales: En particulier le syndrome néphrotique (cholestérolémie supérieure à 5 g/l).
- Les maladies hépatiques : Comme la cirrhose biliaire primitive (La perte d'élasticité et perte fonctionnelle des cellules hépatiques).
- Les maladies pancréatiques : La pancréatite aiguë et chronique
- Goutte, obésité, alcoolisme chronique.
- Cholestase (métabolisme de la bile modifiée).
- La prise de certains médicaments comme les contraceptifs hormonaux (essentiellement liées à l'action des progestatifs), sulfamide.
- Les pathologies cardiovasculaires notamment coronarienne "athérosclérose" (Charrel, 1991; Blacque -Belair et *al.*, 1991; Martin, 2001).

II-2-3-2 L'hypocholestérolémie

L'hypocholestérolémie correspond à une concentration basse de cholestérol dans le sang (< 1.65 g/l). Parmi les causes de la diminution du taux de cholestérol, on cite:

- L'hyperthyroïdie, la cirrhose, la maladie de Tanger, la malnutrition, le retard mental (maladie d'Alzheimer).
- L'utilisation de certains médicaments tel que : aspirine; halopéridol ...etc. (Blacque-Belair et *al.*, 1991; Song et *al.*, 2000).

CHAPITRE III: Effet des principe actif d'origine végétale sur la cholestérolémie

III Effet des principes actifs d'origine végétale sur la cholestérolémie

III-1 Introduction

Certains prétendent qu'il y a plusieurs produits à base des plantes sur le marché aujourd'hui qui sont efficaces dans le traitement des maladies du cholestérol. Il faudra plus de recherches afin de clarifier l'action pharmacologique précise de ces plantes médicinales et d'établir leurs bienfaits potentiels et les risques qu'ils comportent. Comme toujours, de tels produits ne devraient être utilisés que sous la surveillance d'un médecin (Beloued, 2005). Nous traiterons ici brièvement des principes actifs de quelques plantes médicinales qui semblent présenter un intérêt dans le cadre de traitement des maladies hyper ou hypocholestérolémiantes.

III-2 Cas d'hypercholestérolémie

Les substances phytochimiques proviennent des fruits et des légumes et comprennent plusieurs classes de phytomicronutriments tels que: Les polyphénols, les saponosides (saponines), et les composés soufrés (ail)...etc. Chacune des catégories comprend plusieurs composés, mais leur mode d'action n'a toutefois pas encore été complètement élucidé. On croit que d'autres composés présents dans les plantes sont également susceptibles de diminuer le risque de maladie d'athérosclérose, comme les vitamines antioxydants et les autres antioxydants (Caroténoïdes, lycopène) (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-1 Effet des fibres alimentaires

III-2-1-1 Définition

Les fibres alimentaires sont des polymères végétaux présentes dans la paroi cellulosique des plantes (Frénot et Vierling, 2001). Le tableau 4 résume l'origine, la nature et les propriétés des fibres alimentaires.

Tableau 3 : Fibres alimentaires végétales (Frénot et Vierling, 2001).

Fibres végétales et molécules associées	Biochimie	Distribution	Propriétés
Glucidiques - Fibreuse * Cellulose	Glucane β 1-4	Paroi des cellules végétales	Insoluble dans l'eau partiellement digérée dans le colon par les cellulase bactériennes.
* Hémicelluloses	Xylanes et arabino-xylanes β 1-4 Arabanes et arabino-galactanes β 1-4	Son Légumineuses	Hygroscopiques Partiellement digérée et partiellement solubles
- Non fibreuses = Hydrocolloïdes	Pectines, gommés, mucilages alginates	Peau et pépins des fruits Extrait d'algues	Gélifiables, visqueuses, hygroscopiques Digérées par les pectinases bactériennes du côlon
Non glucidiques - Lignines	Polymères de phényl-propane	Présent dans les tiges et les enveloppes de graines et de légumes secs.	Adsorbant: freine l'absorption des lipides et des minéraux Indigestible.
-Acide phytique	Acide inositolhexaphosphorique sous forme de sel de Ca et de Mg	Associe aux poly-saccharides fibreux (son)	Complexant de cations Indigestible

III-2-1-2 Classification

Elle repose sur 2 critères :

- Leur critère soluble ou insoluble dans l'eau; on distingue:
 - a- **Les fibres solubles** : sont les pectines, glucanes, gommés ... Les meilleurs sources des fibres solubles sont les céréales, son d'avoine, le psyllium, l'orge, certains fruits riches en pectines (pomme, orange ...), certains légumes (chou, carotte, brocoli...) et les légumineuses (haricots rouges; blancs et noirs, pois chiches,...) (Rivard-Gervais, 2001).

b- Les fibres insolubles

Sont les celluloses, lignines, amidons résistants. Ce sont présentes en majorité dans le son de blé, des céréales, le riz complet, les légumes (asperges, betterave, carotte, pois, épinard...), les fruits (pomme, poire).

- Leur structure polysaccharidique, ou non polysaccharidique; on distingue :
 - a- **Les fibres glucidiques** : cellulose, hémicellulose, pectines, gommes, mucilages, alginates.
 - b- **Les fibres non glucidiques** : lignine, acide phytique.

III-2-1-3 Effet hypocholestérolémique des fibres alimentaires

Il est reconnu depuis certains nombres des années que les fibres alimentaires peuvent contribuer à réduire le taux de cholestérol LDL et la cholestérolémie.

Une alimentation enrichie en fibres alimentaires des végétaux surtout celles solubles et visqueuses en particulier les glucanes (son d'avoine, les pectines) induit une baisse de 5 à 10% de cholestérol LDL en moyenne (Sayer, 2005).

a- Modes d'action des fibres solubles

Les fibres solubles en absorbant l'eau intestinale, forment un gel qui tapisse la paroi de l'intestin, ralentissant l'absorption les acides biliaires et de cholestérol, c'est piégeage par échange d'ions des sels biliaires avec la pectine, et l'effet écran produit par les hydrocolloïdes qui développent un film aqueux à l'interface entérocyte/ milieu intestinal (Frénot et Verling, 2001; Seyer, 2005).

Enfin la formation, lors de la fermentation des fibres, des produits dérivés des acides gras a chaîne courte pourraient inhiber la synthèse hépatique de cholestérol (Rivard-Gervais, 2001).

b- Modes d'action des fibres insolubles

Les fibres insolubles en absorbant l'eau intestinale augmentent le volume des selles ce qui permet un meilleur transit et une dilution des acides biliaires (Seyer, 2005).

L'addition des fibres végétales à la ration augmente l'élimination fécale des lipides (cholestérol) qui passe de 3g à 4.5 g/jour, ceci est la conséquence de l'adsorption des lipides sur les cycles hydrophobes de lignine (Frénot et Vierling, 2001).

III-2-2 Effet des phytostérols

III-2-2-1 Définition

Les phytostérols ou les stérols d'origine végétales, sont des métabolites secondaires appartiennent à la même famille que le cholestérol. Les principaux phytostérols sont : le sitostérol, le stigmastérol, et le compestérol (**Figure7**) (Rivard-Gervais, 2001).

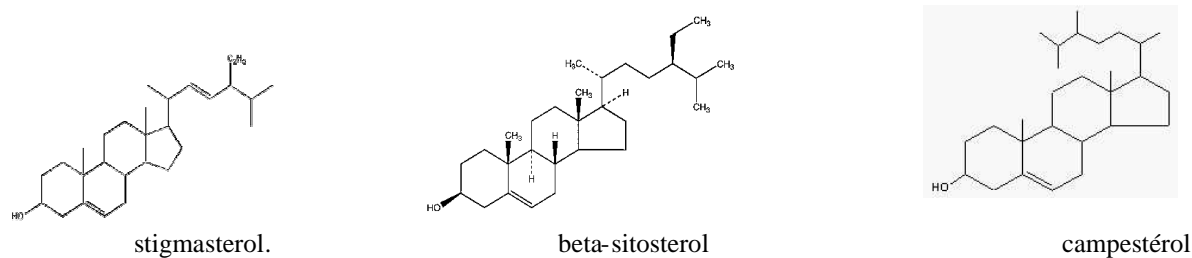


Figure 7 : Structure des phytostérols (Frénot et Vierling, 2001).

III-2-2-2-Sources et origines

Les phytostérols sont présents en petite quantité dans la partie lipidique des plantes; on les trouve dans les huiles végétales (soja, maïs, olive, tournesol, colza), les noix, les graines (sésame, tournesol), les légumes. La résine provenant de la pulpe de pin; le tellôl, qui est utilisé dans la fabrication du papier, est également une source intéressante de phytostanol; un dérivé saturé de phytostérols (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-2-3 Action hypocholestérolémiante des phytostérols

Bien que la description chimique des phytostérols remonte à 1922, ce n'est qu'au cours des années 1970 qu'on commence à évoquer sérieusement leur action bénéfique sur les taux de cholestérol. De nombreux essais chimiques menés depuis le milieu des années 1970 démontrent que les phytostérols permettent de faire baisser de 10% à 14% le taux de cholestérol LDL sans effet indésirable.

En 2003, un groupe de 32 experts a analysé les résultats de 41 études, ils soulignaient que la consommation de phytostérols jumelée à une alimentation faible en acide gras saturés et en cholestérol peut réduire le taux de LDL du 20 %. L'action bénéfique des phytostérols sur la baisse de cholestérol ne s'observe qu'entre 1.5g et 3 g/jour. A ces doses la diminution moyenne est de l'ordre du 10% du cholestérol (Couillard, 2006).

III-2-2-4 Mode d'action des phytostérols

Les effets bénéfiques des phytostérols reposent vraisemblablement sur trois mécanismes:

a- Le passage du cholestérol dans le sang au niveau de l'intestin est bloqué car sous l'effet des phytostérols, la paroi intestinale devient infranchissable pour le cholestérol, qui est alors éliminé avec les selles.

b- Les phytostérols peuvent prendre la place du cholestérol dans les micelles intestinales, qui sont de petits agrégats lipidiques permettant l'absorption des graisses et des substances

graisseuses. Si les micelles sont déjà chargées avec des phytostérols, le cholestérol ne peut plus être absorbé et est éliminé.

c- Les phytostérols et le cholestérol s'agglutinent ensemble dans l'intestin, ce qui les empêche de passer dans le sang par la paroi intestinale et provoque leur élimination.

Suite à l'intensification de l'élimination via ces trois mécanismes, le foie doit produire du nouveau cholestérol pour remplir diverses fonctions corporelles (intégration dans les cellules, production d'hormones, production d'acides biliaires). Cette production étant toutefois insuffisante pour compenser la réduction du cholestérol absorbé à partir de l'intestin, le foie est entraîné de synthétiser du cholestérol sanguin, ce qui va se traduire par une baisse du taux de cholestérol (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-3 Effet des protéines végétales

Il est maintenant généralement admis que les protéines d'origine végétale sont associées à des taux de cholestérol sériques plus faibles que les protéines d'origine animale.

En effet, chez les lapins recevant un régime purifié exempt de cholestérol, le remplacement de la protéine de soya par la caséine entraîne une augmentation de la cholestérolémie. L'effet hypocholestérolémiant de la protéine de soya, par l'opposition à la caséine, a été observé aussi chez le rat, où il se traduit par une diminution de la cholestérolémie totale, du C-HDL ainsi que du C-LDL et du C-VLDL. Chez l'humain en santé, il est plus difficile de mettre en évidence l'effet hypocholestérolémiant des protéines végétales (Demonty, 1997).

Le pouvoir antiathérogénique de la protéine de soya serait plus manifeste lorsque l'apport alimentaire en cholestérol est élevé, ainsi que chez les sujets hypercholestérolémiants, où on a observé une diminution de la cholestérolémie totale et C-LDL (Demonty, 1997; Sirtori et *al.*, 1998; Collomb et Mayor, 2007).

III-2-3-1 Localisation des protéines végétales

Les graines de légumineuses ont la particularité d'être riches en protéines, ceci est particulièrement vrai pour les graines de soya (*Glycine maxima* L). La teneur en protéines de quelques plantes (graines):

- Haricot sec : 21%
- Lentilles : 24 %
- Pois chiche : 18 %

- Soya : 38 %

La composition en acides aminés des graines de soya est la meilleure parmi toutes les légumineuses (Sirtori et al., 1998; Collomb et Mayor, 2007).

III-2-3-2 Mécanisme d'action

Il y a plusieurs hypothèses qui décrivent les mécanismes de l'effet hypocholestérolémiant des protéines végétales (Collomb et Mayor, 2007). Les hypothèses émises peuvent être regroupés en deux classes:

a- Hypothèse post absorptive

Cette hypothèse stipule que les acides aminés et les peptides libérés lors de la digestion des protéines affectent le métabolisme du cholestérol en modulent les concentrations d'hormones impliqués dans sa régulation. On ne sait pas encore avec certitude quels sont les acides aminés ou groupes d'acides aminés impliqués. Certains acides aminés, pris individuellement, auraient une action hypercholestérolémiant (méthionine; tyrosine; histidine et lysine), alors d'autre seraient hypocholestérolémiants (glycine; alanine et arginine).

Chez le rat et l'humain, on a noté des niveaux plasmatiques d'insuline et un rapport insuline/glucagon plus bas suite à un régime à base de protéine de soya. Or, l'insuline et le glucagon modulent l'activité de l'HMG-CoA réductase au foie, et une diminution de rapport insuline/glucagon favorise une diminution de la lipogenèse, et l'hypercholestérolémie.

Les acides aminés des protéines de soya (arginine et glycine) diminueraient le taux d'insuline sanguin et lorsque le taux d'insuline est bas, la production de cholestérol dans le foie se trouve réduite (Demonty, 1997 ;Collomb et Mayor, 2007).

b- Hypothèse gastro-intestinale

Selon cette hypothèse, c'est au niveau de la circulation entéro-hépatique du cholestérol et des acides biliaires que se situerait l'effet des protéines végétales (protéine de soya) (Demonty, 1997).

Des études montrés que, les acides aminés (arginine et glycine) auraient également une incidence sur l'absorption intestinale de cholestérol et des acides biliaires, et augmentent l'excrétion fécale de ces derniers; et par conséquent induisant une diminution de cholestérol dans le sang (Collomb et Mayor, 2007).

III-2-4 Effet des saponines (saponosides)

III-2-4-1 Définition

Une saponine est un hétéroside complexe, appartenant aux terpènes cycliques ou aux stéroïdes. Cette molécule possède soit une seule partie glucidique rattachée au noyau en position C₃, soit deux parties glucidiques rattachées au noyau en position C₃ et C₂₂, les oses constituant des saponines sont classiques (D-glucose, D-galactose...) et la chaîne glucidique peut comporter de une à huit unités monosaccharidiques.

En raison de la multiplicité des structures possibles d'hydrate de carbone et de la grande variabilité structurale des aglycones, ce groupe de corps présente une grande variété structurale et par là une grande variabilité dans ses caractères biologiques (Wichl et Anton, 2003).

III-2-4-2 Localisation

Les saponines sont très fréquentes dans les végétaux supérieurs, surtout dans les tissus riches en substances nutritives, comme les racines, les tubercules, les graines, les feuilles, les fleurs. On les trouve dans les légumes, comme le soja (0.5%), les petits pois, les épinards, les tomates, les pommes de terre, l'ail et le quinoa, et ils constituent en outre des agents dans les herbes aromatiques, le thé et le ginseng. Les saponines sont présentes en grande quantité dans le bois de panama d'Amérique de sud (*quillaja saponaria molina*) (Wichl et Anton, 2003).

III-2-4-3 L'action hypocholestérolémiante des saponines

L'administration quotidienne pendant respectivement 20 puis 10 jours de 2 x 50g de poudre de graines de fenugrec (*Foenugraeci semeu*) à des personnes présentant une hyperlipémie, abaisse le taux de cholestérol totale d'environ 25%. Les taux de LDL et VLDL sont réduits d'environ 30% mais le taux des HDL reste inchangé. Le mécanisme d'action discuté actuellement repose sur la diminution de l'absorption intestinale du cholestérol (par la formation des micelles dans l'intestin). Les saponines ralentissent la circulation des acides biliaires primaires en arrivant dans l'intestin, ou elle joue un rôle dans la résorption de graisse (Wichl et Anton, 2003).

III-2-5 Le policosanol

III-2-5-1 Description

Le policosanol est un terme générique utilisé pour un mélange des alcools primaires aliphatiques saturés à longue chaîne, que l'on extrait généralement de la matière cireuse de la

canne à sucre (*saccharum officinarum* L) de Cuba essentiellement, et les ignames de Chine (par exemple *dioscorea opposita* L). C'est un mélange de huit alcools, le composant principal à 28 carbone est de l'octacosanol 65%, suivi par le triacontanol de 30 carbone (13%) et l'hexacosanol de 26% (6%); d'autres alcools: Tetracosanol (C₂₄), heptacosanol (C₂₇), nonacosanol (C₂₉), dotriacontanol (C₃₂), tetratriacontanol (C₃₄) sont présents de manière minoritaire. Ces alcools à longues chaînes sont les substances cireuses pleines et sont solubles dans l'eau. Ils sont connus collectivement en tant qu'alcools gras (Jean-Mark, 2001).

III-2-5-2 Localisation

On trouve des alcools gras dans beaucoup d'aliments tels que l'huile de germe de blé et les huiles végétales en général, la luzerne, l'igname ou le son de riz et certains produits animaux comme la cire d'abeille, mais leur composition est insuffisante pour une action thérapeutique (Menindez et *al.*, 1996).

III-2-5-3 Effet hypocholestérolémiant

De 1994 à 2001, douze études cliniques effectuées en Aveugle et publiées, ont évalué l'efficacité du policosanol sur l'hypercholestérolémie.

Au total, c'est plus de 1200 patients qui ont participé à ces essais pour démontrer l'efficacité du policosanol, l'ensemble des résultats est très concluant. Les études confirment toutes que l'administration de policosanol à la dose de 0,005 à 0,025 g/j induit une baisse de cholestérol total, du C-LDL, des rapports C- LDL /C- HDL et cholestérol total/C- HDL.

La première étude publiée, sur 22 patients atteints d'hypercholestérolémie, a montré que plus le dosage de policosanol est élevé (0,005, 0,01 et 0,02 g/j) plus le niveau de cholestérol est abaissé (respectivement de 8,14 et 23%) donc l'efficacité de policosanol est dose dépendante (Jean-Marc, 2001).

III-2-5-4 Mécanisme d'action

Le policosanol agit par deux manières pour abaisser l'hypercholestérolémie (Jean-Marc, 2001).

1- La modulation de l'activité de l'enzyme clé de la synthèse hépatique du cholestérol: HMG-CoA réductase. Cet effet est d'ailleurs comparable à celui de médicaments hypocholestérolémiant de référence: Les statines. Mais contrairement à ces molécules, le policosanol n'inhibe pas directement et complètement l'enzyme, il diminue sa synthèse et stimule sa dégradation qui est due principalement à l'action de l'octacosanol (Menindez et *al.*,

1996; Jean-Marc, 2001). Quatre études ont comparé le policosanol avec les statines: la réduction du taux de cholestérol est plus forte sous l'action du policosanol (24%) (Jean-Marc, 2001).

2- Améliore le flux des lipoprotéines LDL: La liaison des LDL à leur récepteur hépatique par le traitement au policosanol et la demi vie des LDL est diminuée. Dans ce domaine, le policosanol présente une activité antioxydant, réduisant la production de résidus de l'oxydation des lipides. Il augmente le temps nécessaire à l'oxydation des lipoprotéines et réduit la propagation de l'oxydation des acides gras. Ainsi, le policosanol protège les acides de l'attaque des radicaux libres (Jean-Marc, 2001).

III-2-6 Effet de limonène

Le limonène est un monoterpène naturel qui fait partie de la classe des molécules chimiques présentes en abondance dans les huiles essentielles (Weiner, 1991).

III-2-6-1 Structure

Le limonène appartient à la famille de terpène, c'est un monoterpène monocyclique en $C_{10}H_{16}$ (figure 8).

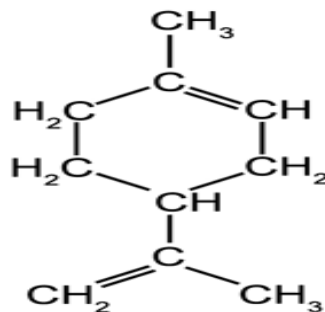


Figure8 : Structure de limonène (Wichtl et Anton, 2003).

III-2-6-2 Localisation

Le limonène présent dans les fruits, les légumes, et les graines céréalières, est couramment utilisé comme additif alimentaire. Le régime alimentaire humain moyen comporte environ 0.5g de limonène par jour. Les scientifiques ont découvert qu'il s'agissait de l'un des principales composantes de l'huile essentielle de zeste d'orange (*citrus aurantium* L) (Lei et al., 1997).

III-2-6-3 Mode d'action

Le limonène est un ingrédient hypocholestérolémique puissant. Il contribue à la réduction du cholestérol sérique en supprimant les actions post-transcriptionnelles de la

HMG-CoA réductase, l'enzyme limitante de la voie du mévalonate dans la synthèse du cholestérol endogène réalisé par la foie, par l'entremise d'un mécanisme qui semble affecter l'efficacité de la traduction de l'ARN messager (Acide ribonucléique) de la HMG-CoA réductase (Peffley et Gayen, 2003).

III-2-7 Les glucosinolates

III-2-7-1 Description et localisation

Sont des substances anioniques soufrés, ces hétérosides caractérisent certaines familles végétales (Brassicacés, Tropacolocées, Liliacées), leur hydrolyse conduit à l'apparition de molécules d'odeur forte généralement (Moutarde, Ail, Oignon). (Wichtl et Anton, 2003).

Le principale composant volatil qui se dégage de l'ail pilé (*Allium sativum* L) et qui lui donne son odeur est l'allicine avec des autres molécules comme l'ajoéne (Figure 9) qui sont présent aussi au niveau des ails des ours (*Allium ursinum* L) et l'oignon (*Allium cepa* L). Ces deux molécules attribuent le pouvoir de faire baisser le taux de cholestérol dans les organismes dont le régime riche en cholestérol (Rivard-Gervais, 2001).

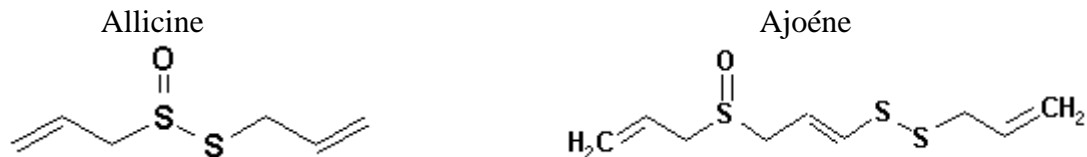


Figure 9 : Structure de l'allicine et l'ajoéne (Wichtl et Anton, 2003).

III-2-7-2 Effet hypocholestérolémiant

Plusieurs études ont ainsi indiqué que l'extrait de l'ail vieilli a la capacité de diminuer les niveaux de cholestérol. Une étude, publiée en 1987 dans le journal "Nutrition Research", montre ainsi qu'une supplémentation avec un extrait d'ail liquide entraîne au bout de six mois une réduction de 12 à 31% des niveaux de cholestérol chez la majorité des sujets testés (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-7-3 Mécanisme d'action

Ces deux molécules (allicine et ajoéne) inhibent la biosynthèse du cholestérol donc ils bloquent à leur tour l' HMG-CoA réductase et ainsi, la nouvelle production de cholestérol peu appréciée (Wichtl et Anton, 2003).

III-2-8 Cynarine

III-2-8-1 Description

L'extrait d'artichaut (*cynara scolymus* L) abaisse naturellement le taux de cholestérol grâce à la Cynarine qui est l'un des principaux constituants, parmi les acides phénoliques présents dans l'extrait, le Cynarine qu'est l'acide 1,5-dicaféylquinique (Figure 10) présente dans la drogue fraîche (Wichtl et Anton, 2003).

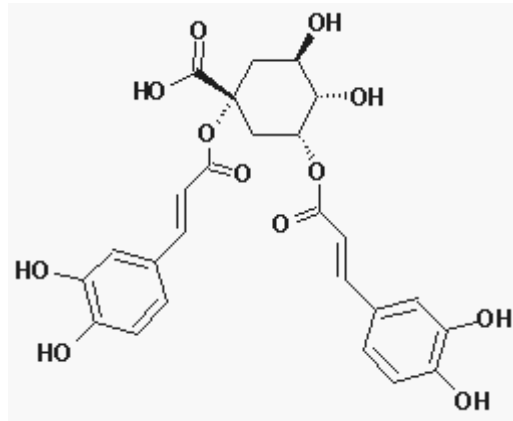


Figure 10: Structure de la Cynarine (Bezanger et al., 1986).

III-2-8-2 Effet hypocholestérolémiant

Les extraits d'artichaut engendrent une modification du métabolisme lipidique (effet anti-athérogène) avec diminution des triglycérides et d'environ 10 à 12% du taux de cholestérol total, baisse du taux des LDL et, inversement, augmentation de la valeur des HDL (Wichtl et Anton, 2003).

III-2-8-3 Mécanisme d'action

Le Cynarine agit par deux manières pour abaisser l'hypercholestérolémie:

- Aider à limiter la synthèse du cholestérol dans l'organisme en inhibant l'HMG CoA réductase.
La production réduite de cholestérol dans le foie stimule l'activité des récepteurs des lipoprotéines LDL à la surface des cellules hépatiques, ce qui diminue la quantité de lipoprotéines LDL dans le sang.
- Augmenter de trois façons la sécrétion de la bile par le foie: Le foie transforme tout d'abord une partie de cholestérol en bile, la bile ensuite envoyé dans les intestins où elle contribue à la décomposition et à l'absorption des lipides, ce qui aide à diminuer encore davantage le

cholestérol. Enfin, la bile entraîne le cholestérol inutile de l'organisme dans le tractus intestinal où il peut éliminer dans les selles (Bezanger et al., 1986).

- **III-2-9 Les tocotriénols**

III-2-9-1 Description

Les tocotriénols appartient à la famille de la vitamine E, qui englobe huit composés différents (Figure 11), soit les tocotriénols et les tocophérols alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ).

Les tocotriénols sont semblables aux tocophérols, bien que leur structure moléculaire diffère (Sugano et Etsuko, 1997).

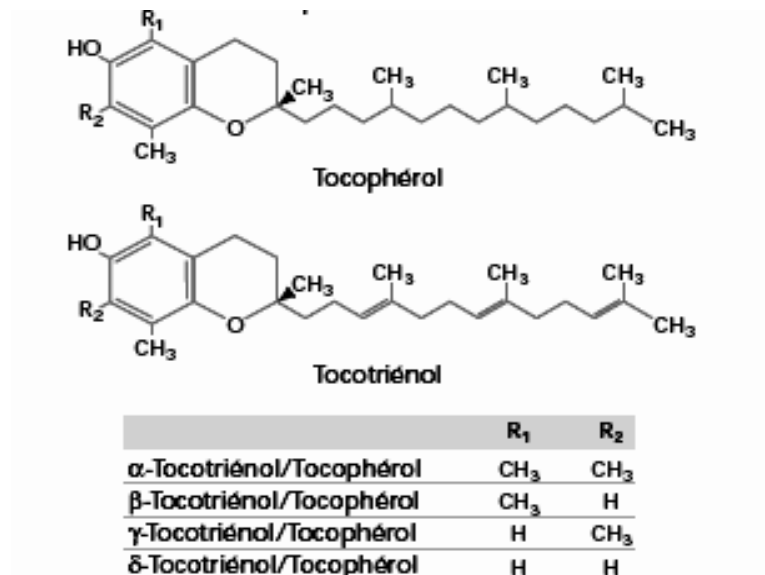


Figure 11: Les différentes structures homologues des tocophérols et tocotriénols (Thénault et al., 1999).

III-2-9-2 Localisation

À l'état naturel, l'huile de son de riz contient plusieurs constituants d'un grand intérêt en alimentation et en santé, cet intérêt porte principalement sur le tocotriénols et les tocophérols (IKEDA et al., 1999).

III-2-9-3 Effet hypocholestérolémiant

Au cours d'une étude *in vivo*, Qureschi et ses collaborateurs (2001) ont démontré qu'un groupe traité avec une fraction riche en tocotriénols provenant du son de riz à présenté une

réduction de la concentration de la cholestérolémie totale de 32%, du taux de LDL de 35%, alors que les concentrations de HDL n'ont subi aucun changement significatif.

III-2-9-4 Mécanisme d'action

Comme le limonène, les tocotriénols (particulièrement le δ -tocotriénol) suppriment l'enzyme HMG-CoA réductase, ceci mène a une production réduite de cholestérol par le foie, par conséquent, à une diminution des concentrations de cholestérol sérique. (Thènault et *al.*, 1999).

III-2-9-5 Effet antioxydant

Les tocotriénols sont de puissants inhibiteurs de la peroxydation du LDL et augmentent l'activité de la super oxyde dismutase (S.O.D), un antioxydant tissulaire puissant.

Dans cette optique, la prise de tocotrienols peut protéger les tissus artériels contre les dommages liés à l'oxydation et ainsi, contribuer à un meilleur état de santé du système cardiovasculaire. (Newaz et *al.*, 1999).

III-2-10 Effet des antioxydants

Les modifications oxydatives des LDL représentant vraisemblablement un élément important dans la physiopathologie de l'athérosclérose. La production de radicaux libres est un processus physiologique mais celui-ci doit être maîtrisé par un système de défense lié à des facteurs exogènes et à des systèmes enzymatiques qui permettent de limiter l'importance de ce stress oxydatif. L'oxydation des LDL dépend donc à la fois de la susceptibilité des LDL à l'oxydation et des systèmes de protection qui sont sous la dépendance d'antioxydants d'origine alimentaire tels que vitamine E, vitamine C, et caroténoïdes, polyphénols, coenzymeQ10....

III-2-10-1 Vitamine E

La vitamine E fait partie de la famille des vitamines liposolubles. Elle se retrouve plus particulièrement dans les huiles (de tournesol, carthame, maïs), les germes de blé, l'amandes, graine de tournesol. Contrairement aux vitamines hydrosolubles, la vitamine E est mise en réserve dans nos graisses et le foie. En supplément, elle est présentée sous trois formes naturelles et sous trois formes synthétiques.

De nombreuses preuves scientifiques épidémiologiques et chimiques de l'efficacité de la vitamine E en ce qui a trait à la diminution de l'athérosclérose par le biais de mécanismes variés, y compris l'inhibition de l'oxydation du LDL, la libération de la cytokine, l'agrégation plaquettaire (Meydani, 2000). Plusieurs études montrent que la vitamine E d'origine naturelle semble être deux fois biodisponible que la vitamine E synthétique (Burton et al., 1998)

III-2-10-2 Vitamine C

Elle fait partie de la famille des vitamines hydrosolubles, elle agit à la fois par sa capacité d'épargne de la vitamine E; et par son effet antioxydant spécifique. La Vitamine C se trouve dans tous les fruits et les légumes (surtout l'orange, pamplemousses, fraises, mangues, poivron vert, choux de Bruxelles, brocoli, tomates....) (Rivard-Gervais, 2001; Dilmi-Bourass, 2004).

III-2-10-3 Les caroténoïdes (β -carotène)

Les caroténoïdes représentant plus de 600 espèces chimiques d'origine végétale (le plus abondant étant le lycopène). Les principales sources des caroténoïdes (β carotène) sont: abricots, mangues, pruneaux, tomates, maïs, carottes, épinards.

Les études ont montré une corrélation inverse entre les caroténoïdes plasmatiques et la maladie coronarienne; concernant les apports alimentaires; la plupart des études ont montré une diminution du risque relatif de maladie coronarienne pour des apports en caroténoïdes élevés (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-10-4 Le coenzyme Q₁₀

Le coenzyme Q₁₀ est une molécule de nature lipidique, jouant un rôle de transporteur d'électrons et de protons au sein de la cellule. Le coenzyme Q₁₀ est synthétisé par nos cellules, jusque là, les réactions en jeu sont les mêmes que celles de la biosynthèse de cholestérol, c'est pourquoi, la prise de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase par des patients sujets à l'hypercholestérolémie entraîne une baisse de la synthèse de Le coenzyme Q₁₀, donc l'apport exogène devient important. Le coenzyme Q₁₀ est présent dans de nombreux tissus végétaux: les céréales contiennent généralement de Co Q₉ tandis que du coQ₁₀ entre dans la composition des grains de soja, la Q₁₀ est également présente dans les noix, les amandes, dans les huiles et les fruits riches en huiles et dans les légumes verts....Les épinards sont particulièrement riches en coQ₁₀.

Le coenzyme Q₁₀ est une substance semblable à une vitamine liposoluble, est un puissant antioxydant qui protège les lipoprotéine LDL et le cholestérol sanguin des dommages de l'oxydation (Emile et *al.*, 2000).

III-2-10-5 Les polyphénols

Les polyphénols représentent plus de 400 espèces chimiques d'origine végétale. Ce sont des métabolites secondaires présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles, de tous les végétaux. Les principales sources sont, les fruits (Peuvent atteindre 0,5g/100g) comme la pomme, le raisin, les cerises.

Les flavonoïdes font partie de la famille des polyphénols, ce sont des antioxydants qui empêchent ou limitent la capacité des radicaux libres d'oxyder les lipoprotéines LDL et contribuent à réduire le risque de maladie cardiovasculaire en empêchant l'agrégation et l'adhésion des plaquettes sanguines (Rivard-Gervais, 2001).

III-2-11 Effet des acides gras insaturés

Les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés ayant une propriété hypocholestérolémiant. D'une manière générale, les acides gras insaturés doivent constituer au moins 2/3 de l'apport total en acide gras et ceux-ci ne peuvent dépasser 30 à 35% du total des calories ingérées (Fossati, 2006).

III-2-11-1 Les acides gras monoinsaturés

Les acides gras monoinsaturés le plus répandus dans l'alimentation, dont le chef de file sont l'acide oléique (C₁₈ H₃₄ O₂). Ce dernier est présent dans les huiles végétales, oléisol, olive, colza nouveau, arachide où il est bien absorbé, aussi dans l'avocat, le beurre de coco (Fossati, 2006).

Mécanisme d'action

Les régimes riches en acide gras monoinsaturé d'origine végétale entraînent une baisse du C- LDL, sans abaissement du C-HDL, il en résulte une augmentation du rapport C-HDL / C- LDL.

Plusieurs mécanismes expliqueraient les effets suppresseurs du cholestérol sur la synthèse hépatique des récepteurs des LDL, augmentation de l'expression de ces récepteurs. Par ailleurs, la richesse en acide oléique des particules des lipoprotéines circulant les rend moins sensibles à l'action de radicaux libres et aux phénomènes de peroxydation (Tedqui et *al.*, 2004).

III-2-11-2 Les acides gras polyinsaturés

On distingue deux familles des acides gras polyinsaturés:

III-2-11-2-1 Les acides gras polyinsaturés n-6 ou oméga 6

Dont le chef de file est l'acide linoléique végétale, présent dans l'huile de carthame, l'huile de tournesol (66%), l'huile de noix (60%), l'huile de maïs (57%), l'huile de colza (21%), l'huile d'olive (10%) (Fossati, 2006).

Mécanisme d'action

L'effet hypocholestérolémiant de l'acide linoléique est de l'ordre de 10%, il diminue le C-LDL, le mécanisme exact sur le LDL est mal connu, il passerait par une inhibition de la synthèse de VLDL et une stimulation du catabolisme de LDL consécutive à une augmentation de l'excrétion du cholestérol par la voie biliaire. Toutefois l'effet le plus probable des oméga 6 serait une augmentation de l'activité des récepteurs de LDL (Mensink, 1993).

III-2-11-2-2 Les acides gras polyinsaturés n-3 ou oméga 3

Dont le chef de file est l'acide alpha linoléique d'origine végétale présent dans l'huile de noix (12.5%), l'huile de colza (9%), l'huile de soja (8%), l'huile de maïs (1 %) (Fossati, 2006).

Mécanisme d'action

L'étude cas-témoin de Simon a montré en 1995 qu'un apport élevé en acide alpha – linoléique étant associé à une réduction de 37% du risque d'accident cérébrovasculaire.

Il a été démontré que les oméga-3 procurent plusieurs bienfaits cardiovasculaires, notamment baisse des taux sériques de cholestérol et de triglycérides qui comme les lipoprotéines LDL, sont associés à un risque accru de cardiopathie. Ces acides gras contribuent à empêcher les plaquettes sanguines de former de caillot et de coller à la paroi artérielle. L'oméga-3 diminue modérément le LDL-C, et il inhibe l'agrégation plaquettaire en diminuant la biosynthèse du thromboxane A₂. Comme les acides gras polyinsaturés oméga-6, les acides gras oméga-3 favorisera, à des doses élevées, une baisse du C-HDL (Tedqui et *al.*, 2004).

III-3 Cas d'hypocholestérolémie

III-3-1 Action des acides gras saturés sur la cholestérolémie

Les acides gras saturés sont présents dans les graisses animales et végétales concrètes, (Fossati, 2006). Les études épidémiologiques montrent que les taux de cholestérol sérique sont élevés chez les populations consommant de grandes quantités d'acides gras saturés, alors qu'ils sont faibles chez les populations en consommant de petites quantités. De façon expérimentale, on a observé chez l'humain une augmentation des concentrations de cholestérol total, principalement due à une élévation du C-LDL, des augmentations des taux de C-HDL et de C-VLDL ont aussi été observées (Demonty, 1997). Il faut mentionner cependant que l'effet hypercholestérolémiant des acides gras saturés varie selon la longueur de leur chaîne carbonée: Les acides laurique (C_{12:0}), myristique (C_{14:0}) et palmitique (C_{16:0}) sont particulièrement hypercholestérolémiants, alors que les acides gras à chaîne courte (moins de 12) seraient dépourvus de cet effet tandis que l'acide stéarique (C_{18:0}) qui est peu hypercholestérolémiant.

Parmi les mécanismes proposés pour expliquer l'augmentation des concentrations de cholestérol suite à la consommation d'acides gras saturés, il est bien évident que ces acides gras ne se transforment pas en cholestérol, mais il y a diminution chez l'humain et l'animal, de l'activité et de la synthèse des récepteurs hépatiques des LDL. En effet, en favorisant l'accumulation de cholestérol au niveau du foie, les acides gras saturés entraîneraient une diminution des niveaux d'ARN messager pour les récepteurs des LDL. De plus, ils seraient responsables d'une augmentation de la synthèse du C-LDL (Mensink, 1993; Demonty, 1997; Martin; 2001; Fossati, 2006).

III-3-1-1 Action de l'acide myristique et laurique

L'acide myristique et à un moindre degré l'acide laurique sont hypercholestérolémiants lorsqu'ils sont en excès par rapport à l'acide linoléique (C_{18:n-6}). L'effet hypercholestérolémiant apparaît lorsque l'apport en acide linoléique est inférieur à 3% de l'apport calorique global (Soit moins de 5g/J, 1-cuillère à soupe d'huile de tournesol par jour chez l'adulte). Ils sont notamment présents dans le palmiste et le coprah (Hayes et Khosla, 1996).

III-3-1-2 Action de l'acide palmitique

Selon certains auteurs « pour la plupart d'entre nous qui avons un cholestérol plasmatique inférieur à 2g/l et une activité normale du récepteur LDL, l'acide palmitique est neutre, mais il semble augmenter la cholestérolémie des sujet qui consomment plus de 4 g de cholestérol par jour » (Loison et Luton, 2005). Cet effet n'apparaît q'en présence d'une carence en acide linoléique (Denke et Grundy ,1992).

III-3-1-3 Action de l'acide stéarique

L'acide stéarique n'entraîne pas l'élévation du cholestérol sanguin lorsque l'apport en cholestérol alimentaire est faible, dans la mesure où il est moins bien absorbé et rapidement converti dans le foie en acide oléique (C₁₈ :1) et serait peu hypercholestérolémiant (Grundy et denke, 1990 ; Martin, 2001). Il présent dans la beurre de coco, saindoux (Fossati, 2006).

III-3-2 Action des acides gras insaturés trans sur la cholestérolémie

Les acides gras naturels sont en général de configuration cis, il existe cependant des acides gras alimentaires isomères trans, leur origine est :

- Soit biologique : Obtenue par bio hydrogénation des acides linoléiques et linoléiques par les enzymes des bactéries du rumen des ruminants.
- Soit non biologique : Obtenue par hydrogénation catalytique des corps gras d'origine végétale ou marine.

Parmi les acides gras trans prédominants est : l'acide élaïdique (C₁₈ H₃₄O₂) isomère trans de l'acide oléique, non naturel, produit par l'hydrogénation industrielle de l'acide linoléique utilisé dans la fabrication des margarines de pâtes à tartiner (Frénot et Vierling, 2001).

Les acides gras trans augmentent le C-LDL, abaissent le C-HDL et potentialisent l'effet du cholestérol alimentaire en réduisant l'activité des récepteurs aux LDL, ils s'opposent à l'effet hypocholestérolémiant de l'acide linoléique (Martin, 2001)

Conclusion

Principale cause de mortalité dans les sociétés occidentales, les maladies cardiovasculaires (ou athérosclérose) constituent le problème de santé publique numéro un. Parmi les coupables; l'excès de graisses alimentaires, et plus particulièrement de cholestérol: substance lipidique de monde animale, le cholestérol est important et utile d'un point de vue métabolique.

Mais malheureusement les troubles de métabolisme de cholestérol présentés par l'hypercholestérolémie peuvent induire à des maladies graves.

En effet à part les traitements thérapeutiques (tel les statines) plusieurs métabolites de nature lipidique, glucidique, protéique ... d'origine végétale ou à base des plantes médicinales ont été établies et étudiées par les scientifiques et les nutritionnistes peuvent traiter ou prévenir ces maladies hypo ou hypercholestérolémiantes.

Concernant les lipides végétales : la consommation de certains gras alimentaires peut augmenter de façon significative les taux de cholestérol LDL et total en particulier les gras saturés et trans retrouvés dans les aliments renfermant du cholestérol végétal ou les huiles végétales partiellement hydrogénées.

Parmi les facteurs lipidiques protecteurs on trouve aussi les phytostérols qui agissent par compétition avec le cholestérol alimentaire en diminuant leur absorption intestinale. Les fibres alimentaires sont des sucres végétales agissent aussi surtout sur l'absorption intestinale de cholestérol de même façon que les protéines végétales. Les extraits végétaux tel que le policosanol (extrait de canne à sucre), le limonène, cynarine (extrait d'artichaut), les glucosinolates, les saponines, influencent la cholestérolémie en abaissant le taux de cholestérol sérique par divers mécanismes.

Et enfin, on a les antioxydants d'origine végétales tel les vitamines (E, C....) les polyphénols et les caroténoïdes, qui ont un effet protecteur contre le dommage d'oxydation de LDL et dans la formation de l'athérosclérose.

Bibliographie

- 1- Auger A., Truong T., Rhainds D., La pointe J., Le tarte F and Brissette L. (2001). Low and high density lipoprotein metabolism in primary cultures of hepatic cells from normal and apolipoprotein. *Eur. J. Biochem*; **268**: p 2322-2330.
- 2- Beloued. A. (2005). *Plantes médicinales d'algérie*. Office des publications universitaires. Alger.
- 3- Bézanger L. Pinkas M., et Torck M. (1986). *Les plantes dans les thérapeutiques modernes*. 2^{ème} Ed. Maloine. France.
- 4- Blacque-Belair A., Defossey B. M. et Fourestier M. (1991). *Dictionnaire des constantes biologiques et physiques en Médecine. Applications chimiques pratiques*. 6^{ème} Ed. Maloine. Paris: 460 P.
- 5- BORG J. et REEBER A. (2004). *Biochimie métabolique*. Ed Ellipses. France: p 82.
- 6- Burton G.W., Trader M.G., Aculf R.V., et al. (1998) Human plasma and tissue alpha tocophérol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J. Clin. Nutr*; **67**: p 669-684.
- 7- Charrel M. (1991). *Sémiologie biochimique*. Ed Marketing ellipses. Paris: 96 P.
- 8- Collomb V. et Mayor M. (2007). *Le soja, la reine de légumineuses?*. Haute école de santé Genève. Filière Diététique.
- 9- Couillard C. (2006). Département des sciences des aliments et nutrition. Université laval.
- 10- Demonty I. (1997) Effet respectifs et interactifs des protéines et des lipides alimentaires. Métabolisme lipidique chez le rat. Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation. Mémoire présenté à la faculté des études supérieures de l'université LAVAL dans le cadre du programme de maîtrise en sciences et technologie des aliments pour obtention du grade de maître des sciences. Québec.
- 11- Denke M.A. et Grundy S.M. (1992). Comparaison of effects of laurique acid palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *Am Jclin. Nutr*; **56**: 1244-1248.
- 12- Dilmi., Bouras A. (2004). *Biochimie alimentaire*. Office des publications universitaires. Alger.
- 13- Emile G., Bliznakov. et Gerald L. (2000). *Anti oxydant. Le coenzyme Q10*. Bantam Books. London.
- 14 - Fossati P. (2006). *Le cholestérol et l'alimentation lipidique. Prévention et correction diététique des hypercholestolémies*. Fleur baix laventie ville santé Document grand public.
- 15- Frénot M et Vierling E. (2001). *Biochimie des aliments diététiques du sujet bien portant*. 2^{ème} Ed. Paris: 300 P
- 16- Genest G. (2000). *Vivre avec le cholestérol*. Commandité par Astrazeneca. Canada: p 1-2.
- 17- Grundy SM. Et Denke MA. (1990). Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J lipid Res*. 311149-72
- 18- Hames B.D., Hooper N.M., et Houghton J.D. (2000). *L'essentiel en biochimie*. Ed Berti. Paris: p 321-325.
- 19- Hayes K.C. and Khosla D. R. (1996). Dietary fatty acid thresholds and cholestérolema. *Fasebj*; **6**: p 2600- 2607.

- 20- Ikeda I., Imaseto Y., Sasoki E. and Eval. (1996). Lymphatic transport of alpha, gamma, and delta tocotrienols in rats. *Int J. Vitamine Nut. Res*; 66: p 271-221.
- 21- Jean - Marc R. (2001). Le policosanol. *Nutranews science. Nutrition. Prevention et santé.* p7-10
- 22- Lagrost L., Masson D., et chapman J. (2003). *Lipoprotéines et métabolisme lipidique. Sous l'égide de la société française d'athérosclérose, © Masson. Paris.*
- 23- Lambert G., Chetiveaux M., Bénard G., Drui D., Krempf M. (2004). Du nouveau dans l'absorption intestinale du cholestérol. *NPC1-L1. M/s (6-7); 20.*
- 24- Lei H., Huanbiao M., Susilowati H et al. (1997). Isoprenoids suppress the growth of murine B 16 melanomas in vitro and in vivo. *J. Nutr*; 127: p 668-74.
- 25- Léoni J. (2006). *Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanismes et prévention de l'athéromatose. Université de Franche-Comté. UFR de Pharmacie. Besançon- France.*
- 26- Loison C., et Lutton C. (2005). *Laboratoire de physique de la nutrition. Université paris sud. (Paris VI). Orsay.*
- 27- Lustenberger P. et Andeé J. (2006). *Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes. J. Biochimie et Biologie moléculaire pour les sciences de la vie et de la santé.*
- 28- Martin A. (2001). Athérosclérose (1) physiopathologie, Evaluation du risque cardiovasculaire et prévention nutritionnelle. *Cah. Nutr. Diét., 36, hors série 1.*
- 29- Meaney S., Hassen M and al. (2001). Evidence that the major oxysterols in human circulation originate from distinct pools of cholesterol. **42**: 70-8
- 30- Menendez R., Arruzazabala L., Mas R., Del rio A. (1996). Cholestérol lowering effect of policosanol ou rabbits with hypercholestérolémie induced by a weach starch casein diet. *Br J. Nutr*; **77**: p 923-932.
- 31 - Mensink R. P. (1993). Effect of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins concentratras. *AMJ chin Nutr*; **57** (suppl): p 711S-714S.
- 32- Meydani M. (2000). Vitamine E and prevention heart disease in high risk patients; **58**: p 278-281.
- 33- Newaz M.A. (1999). Effect of gamma tocotrienol ou blood pressure. *Clin Exp Hypertens*; **21**: p 1297-1313.
- 34- Peffley D.M., Gayen A.K. (2003). Plant derived monoterpenes suppress hamster kidney cell 3 hydroxy-3 methyl glutaryl coenzyme A reductase synthèse at the post-transcriptional level. *J. Nutr*; **133**: p 38-44.
- 35- Qureshy A.A., Sami S.A., Salser W.A et al. (2001). Novel tocotrienols of rice bran suppress cholestérogenesis in hereditary hypercholestérolimic swine. *J. Nutr*; **131**: p 233-230.
- 36- Raisonier A. (2003). *Lipides et lipoprotéines. Objectifs au cours de biochimie PCEM2 Biochimie métaboliques et régulations. Université paris- VI, 15 p.*
- 37- Rivard- Gervais N. (2001). *Aliments fonctionnels et produits nutraceutiques -1. Le Médecin du Quebec*; **36**: (4).
- 38- Schroepfer G. J. (2000). Oxysterols: Modulators of cholestérol metabolism and other processes. *Physiological review*; **80**: p 361-554.
- 39- Sayer ME. (2005). *Les fibres alimentaires et le pain de blé entier. Mémoire présenté à la faculté des études supérieures de l'université LAVAL dans le cadre du programme de maîtrise*

en sciences et technologie des aliments pour obtention du grade de maître des sciences. Québec.

40- Sirtori et al. (1998). Rapport "pour une politique nutritionnelle de santé publique en France".

41- Song Y.M., Sung J. and Kim J.S. (2000). Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level. Am J. Epidemiol; **151**: p 739-747.

42- Sugano M., Etsuko T. (1997). Rice bran oil and cholesterol metabolism. J.Nutr; **127**: p 512S-524S.

43- Thénault A., Chao T., Wang Q et al. (1999). Tocotrienol: A review of its therapeutic potential. Clin Biochim.; **32** (5): p 309-319.

44- Valdiguié P. (1991). Biochimie clinique. Ed. Médicales internationales. France: p198-199.

45- Weiner M. (1991). Herbs and Immunity Audio seminar. Quantum Books. Bande audio analogique.

46- Wichtl M. et Anton R. (2003). Plantes thérapeutiques. 2^{ème} Ed. Lavoisier. Paris: 689 p.

Résumé

L'hyper cholestérolémie est considérée comme l'un des facteurs caractéristiques de notre mode de vie moderne et qui menace généralement notre santé, et nos cœurs en particulier.

Toutefois, nos coutumes et les habitudes alimentaires nocives en plus des autres facteurs génétiques ont une grande influence sur cette augmentation.

A travers leurs évaluations horribles, Les statistiques donnent on ci concerne l'élévation du taux de d'incidence parmi les différent âges par les crises cardiovasculaires, l'athérosclérose, et l'angine de poitrine.

Dans cette étude théorique, nous avons essayé de reconnaître la relation directe entre le cholestérol et ce type de maladie, et d'étudier le rôle de quelques substances actives d'origine végétale dans le changement du niveau du cholestérol sanguin.

Plusieurs types de ces substances et de nature très déverse sont appariées d'un effet considérable sur la cholestérolémie. Parmi lesquelles on peut citer: Les fibres alimentaires, les protéines végétales, les saponines, les phytostérols, le cynarine (dérivés de l'artichaut).

Mots clés:

Cholestérol, Lipoprotéine: HDL, LDL, VLDL, chylomicrons, athérosclérose, Hypo-cholestérolémie, Hypercholestérolémie, Fibres alimentaires, protéines végétales, saponines...etc, acide gras saturés, acide gras insaturés.

الخلاصة

يعتبر ارتفاع مستوى الكولسترول بالدم أحد العوامل المميزة لأسلوب حياتنا العصري و الذي يهدد صحتنا عامة و قلوبنا بصفة خاصة. ويرتبط هذا الارتفاع بكثير من العادات الغذائية الضارة بالإضافة إلى عوامل أخرى وراثية.

و تظالعا الإحصائيات بتقديراتها المخيفة فيما يتعلق بارتفاع نسبة الإصابة بالأزمات القلبية و تصلب الشرايين و الذبح الصدرية بين مختلف الأعمار.

من خلال هذا العمل النظري حاولنا التعرف على العلاقة المباشرة بين الكولسترول و هذه الأنواع من الأمراض. إضافة لذلك فقد حاولنا دراسة دور بعض المواد النشطة ذات الأصل النباتي في تغيير مستوى الكولسترول في الدم. تبين لنا أن الكثير من هذه المواد المختلفة ذات تأثير معتبر على الكولسترول من بينها نذكر الألياف و البروتينات النباتية, الصابونينات, الستيرويدات النباتية, السينارين (مستخلص الخرشوف).

كلمات المفاتيح

الكولسترول, البروتينات الدهنية الحاملة: HDL, LDL, VLDL, كيلومكرون, تصلب الشرايين, انخفاض الكولسترول, ارتفاع الكولسترول, الألياف الغذائية, البروتينات النباتية, الصابونينات... الخ, الأحماض الدسمة المشبعة, الأحماض الدسمة غير مشبعة.