



**HAL**  
open science

## Intérêt nutritionnel du thé dans la prévention des pathologies oxydatives

Maurianne Aubert

► **To cite this version:**

Maurianne Aubert. Intérêt nutritionnel du thé dans la prévention des pathologies oxydatives. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01254782

**HAL Id: dumas-01254782**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01254782>**

Submitted on 12 Jan 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2002

N° d'ordre : 7028

**INTERET NUTRITIONNEL DU THE**  
**DANS LA PREVENTION**  
**DES PATHOLOGIES OXYDATIVES**

Thèse  
présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie

Diplôme d'Etat

**Maurianne AUBERT**  
Née le 03-06-1978 à Nancy (54)



Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble  
Le 10 juillet 2002

Devant le jury composé de :

**Président du jury :** Madame Anne-Marie MARIOTTE, professeur

**Membres du jury :** Madame Isabelle HININGER-FAVIER, maître de conférence  
Madame Brigitte DESNOS, pharmacien

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2002

N° d'ordre :

**INTERET NUTRITIONNEL DU THE**  
**DANS LA PREVENTION**  
**DES PATHOLOGIES OXYDATIVES**

Thèse  
présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie  
Diplôme d'Etat



**Maurianne AUBERT**  
Née le 03-06-1978 à Nancy (54)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble  
Le 10 juillet 2002

Devant le jury composé de :

**Président du jury :** Madame Anne-Marie MARIOTTE, professeur

**Membres du jury :** Madame Isabelle HININGER-FAVIER, maître de conférence  
Madame Brigitte DESNOS, pharmacien

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

<i>ALARY</i>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<i>BAKRI</i>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<i>BENOIT-GUYOD</i>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<i>CALOP</i>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<i>CUSSAC</i>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<i>DECOUT</i>	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
<i>DEMENGE</i>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<i>DROUET</i>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<i>FAVIER</i>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<i>GOULON</i>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<i>GRILLOT</i>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<i>MARIOTTE</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<i>RIBUOT</i>	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
<i>ROUSSEL</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<i>SEIGLE-MURANDI</i>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<i>STEIMAN</i>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<i>WOUESSIDJEWÉ</i>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT  
ALLENET  
BARTOLI  
BOUMENDJEL  
BURMEISTER  
CARON  
CHARLON  
DELETRAZ  
DIJOUX-FRANCA  
DURMORT-MEUNIER  
ESNAULT  
FAURE  
FAURE-JOYEUX  
FOUCAUD-GAMEN  
GEZE  
GILLY  
GUIRAUD  
GROSSET  
HININGER-FAVIER  
KRIVOBOK  
MORAND  
NICOLLE  
PERA  
PEYRIN  
PINEL  
RAVEL  
RIBUOT  
RICHARD  
RIONDEL  
TAILLANDIER  
VILLEMAIN  
VILLET

Delphine  
Benoit  
Marie-Hélène  
Ahcène  
Wilhelm  
Cécile  
Claude  
Martine  
M.-Geneviève  
Claire  
Danielle  
Patrice  
Marie  
Jacqueline  
Annabelle  
Catherine  
Pascale  
Catherine  
Isabelle  
Serge  
Jean-Marc  
Edwige  
Marie-Hélène  
Eric  
Claudine  
Anne  
Diane  
Jean-Michel  
Jacqueline  
Georges  
Danièle  
Annick

Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Pharmacie Clinique et Biotech.  
Pharmacognosie  
Physique  
Biologie Moléculaire  
Chimie Pharmacie  
Droit Economie pharmaceutique  
Pharmacognosie  
Virologie moléculaire structur  
Chimie Analytique  
Biochimie C  
Physiologie-Pharmacologie.  
Bactériologie-Virologie.  
Pharmacotechnie Galénique  
Chimie Thérapeutique  
Biologie cellulaire  
Chimie analytique  
LBSO-Biochimie C  
Botanique-Cryptogamie  
Chimie thérapeutique  
Chimie organique  
Chimie organique  
Chimie Analytique Alimentaire  
Parasitologie  
Chimie Analytique  
Physio. Pharmaco  
Chimie Toxico-Ecotoxicologie  
Physiologie Pharmacologie  
Chimie organique  
Physique Pharmacie  
Chimie analytique

*Je remercie*

*Mme Mariotte d'avoir accepté la présidence de mon jury.*

*Mme Hininger-Favier pour m'avoir guidée tout au long de mon travail. J'ai apprécié ses conseils et sa disponibilité.*

*Mme Desnos pour l'expérience professionnelle qu'elle m'a permis d'acquérir au cours des quatre années passées dans son officine.*

*J'adresse tout particulièrement mes remerciements à Ange et Philippe pour l'assistance technique.*

*Pour terminer, un merci chaleureux à tous ceux qui m'ont, de près ou de loin, soutenue dans ce travail.*

1	<i>Le thé : de la feuille à la tasse</i> .....	9
1.1	HISTOIRE .....	10
1.2	LE THE ET LES FRANÇAIS .....	12
1.3	BOTANIQUE ET CULTURE .....	15
1.4	CHIMIE DU THE .....	18
1.4.1	<i>Composition chimique du thé.</i> .....	18
1.4.2	<i>Principales différences thé vert/thé noir.</i> .....	22
1.5	METABOLISME ET BIODISPONIBILITE .....	26
1.5.1	<i>Métabolisme général.</i> .....	26
1.5.2	<i>Influence d'additifs tels que le jus de citron ou le lait dans le thé de boisson sur la biodisponibilité de ses constituants.</i> .....	30
1.5.3	<i>Le thé modifie la biodisponibilité de certains nutriments.</i> .....	30
1.6	ACTIVITE ANTI-OXYDANTE DU THE.....	33
1.6.1	<i>Le stress oxydant.</i> .....	33
1.6.2	<i>L'activité antioxydante du thé.</i> .....	36
2	<i>Thé et pathologies cardiovasculaires</i> .....	45
2.1	NOTION DE FACTEURS DE RISQUE .....	47
2.2	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHEROSCLEROSE .....	47
2.2.1	<i>Constitution de la plaque d'athérosclérose.</i> .....	49
2.2.1.1	<i>Inflammation.</i> .....	49
2.2.1.2	<i>Dépôt lipidique</i> .....	49
2.2.1.3	<i>Thrombose</i> .....	50
2.2.2	<i>Complications de l'athérosclérose</i> .....	53
2.3	THE ET MCV : ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES.....	53
2.4	THE ET MCV : EVALUATION DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES.....	61
2.5	THE ET LIPIDES.....	63
2.5.1	<i>Thé et profil lipidique</i> .....	63
2.5.2	<i>Thé et oxydation des LDL</i> .....	65
2.6	THE ET FONCTION DE LA CELLULE ENDOTHELIALE.....	71
2.7	THE ET HYPERTENSION .....	74
2.8	AUTRES HYPOTHESES MECANISTIQUES .....	75
2.8.1	<i>Thé et réactions inflammatoires</i> .....	75
2.8.2	<i>Thé et hémostase</i> .....	81
3	<i>Thé et pathologies cancéreuses</i> .....	86
3.1	RAPPELS SUR LA CANCEROGENESE .....	87
3.1.1	<i>1° phase : l'initiation.</i> .....	88
3.1.2	<i>2° phase : la promotion</i> .....	89
3.1.3	<i>3° phase : la progression</i> .....	90
3.2	THE ET CANCER DE L'ESOPHAGE.....	91
3.3	THE ET CANCER DE L'ESTOMAC.....	92
3.4	THE ET CANCER DE L'INTESTIN.....	92
3.5	THE ET CANCER DU PANCREAS.....	96
3.6	THE ET CANCERS DU SEIN, DE L'OVAIRE .....	96
3.7	THE ET CANCERS CUTANES .....	97
3.8	AUTRES HYPOTHESES MECANISTIQUES PROPOSEES .....	99
3.8.1	<i>Thé et inhibition de l'urokinase</i> .....	99
3.8.2	<i>Thé et communication intercellulaire</i> .....	100
3.8.3	<i>Thé et action antioxydante sur l'ADN</i> .....	100
3.8.4	<i>Thé et modulation d'activité enzymatique</i> .....	101



3.8.5	<i>Thé et modulation de la réponse aux chimiothérapies</i> .....	102
4	<i>Autres pistes de recherche</i> .....	106
4.1	THE ET DIABETE.....	107
4.2	THE ET OSTEOPOROSE.....	108
4.3	THE ET MICRO-ORGANISMES .....	110
5	<i>Le thé à l'officine</i> .....	112
5.1	THE : UN ANTIOXYDANT .....	113
5.2	THE ET ASTHME .....	114
5.3	THE ET MINCEUR.....	116
5.4	THE ET CARIE.....	118
6	<i>conclusion</i>	119
7	<i>bibliographie</i>	122

## LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

EC : épicatechine

ECG : gallate d'épicatechine

EGC : épigallocatechine

EGCG : gallate d'épigallocatechine

MCV : maladies cardiovasculaires

RLO : radicaux libres de l'oxygène

---

Depuis toujours, l'Orient est synonyme, pour les occidentaux que nous sommes, d'équilibre et de sagesse.

La pharmacopée chinoise et les traditions ancestrales de ces peuples sont garantes de naturel et d'authenticité.

Notre société, actuellement en perpétuelle recherche de bien-être, a déjà largement puisé dans cette culture, jusque dans le domaine alimentaire, puisque boire et manger sain fait plus que jamais partie des préoccupations du moment.

Ces dernières années, des découvertes scientifiques très prometteuses sur les vertus du thé ont donné un autre sens à cette tendance : l'engouement est devenu scientifique et les études sur le sujet se sont multipliées.

Ce travail est une vue d'ensemble des différents travaux effectués à ce jour, des diverses pistes explorées, notamment dans le domaine des pathologies oxydatives (induites par le stress oxydant), afin de savoir si le thé mérite sa réputation de plante divine.

# **1 LE THE : DE LA FEUILLE A LA TASSE**

## 1.1 Histoire

L'origine du thé, boisson consommée depuis l'antiquité, est entourée de nombreuses légendes. Shen Nong, au corps d'homme et à la tête de bœuf, aurait été le premier à découvrir ce "nectar". Un jour de grande chaleur, allongé à l'ombre d'un arbrisseau, il aurait fait bouillir de l'eau pour se désaltérer. Une légère brise rafraîchissante se leva, trois feuilles se détachèrent de l'arbre et virevoltèrent jusque dans l'eau frémissante. C'est ainsi que naquit la célèbre boisson.

Plus proche de la réalité, l'histoire du thé jalonne celle du monde depuis des siècles.

Le théier (*Camellia sinensis*) est originaire d'Asie et fut sans aucun doute utilisé, comme de nombreuses autres plantes, par le premier empereur chinois Qin (220-210 avant J.C.), fasciné par les élixirs de vie éternelle.

Cependant, les premiers documents attestant de l'utilisation du thé sous forme de potions médicinales, de boissons ou d'aliments, ne remontent qu'au IV<sup>ème</sup> siècle avant notre ère.

Sous la dynastie Tang (618-904 après J.C.), les Chinois commencèrent à boire suffisamment de thé pour assurer la célébrité d'un ouvrage lui étant consacré : le "Cha Ching" ou "Livre du thé" écrit par Lu Yu, philosophe. C'est lui qui a, en quelque sorte, instauré le culte du thé, décrivant comment le cultiver, le produire et l'apprécier.

C'est sous la dynastie Song (960-1280) que les raffinements de la culture du thé s'épanouirent à la fois en Chine et au Japon. La vogue était alors au thé en poudre et à la porcelaine délicate, et les premières maisons de thé firent leur apparition.

Le thé a été introduit au Japon par des moines bouddhistes de retour de leurs pèlerinages en Chine. Dans un "Mémoire sur le thé et la conservation de la santé" (Japon, VI<sup>ème</sup> siècle environ), il est décrit comme "un élixir pour la conservation de la santé lorsqu'on a atteint un âge avancé, ainsi qu'un excellent moyen pour prolonger la vie".

La consommation de thé se répand alors en Orient : on en retrouve à Lhassa (Tibet), puis en Corée.

Le thé a été importé en Europe en 1610 par les Hollandais, grâce à leur Compagnie des Indes occidentales. Les rumeurs qui attribuaient la longévité des Chinois à la consommation du thé firent accepter plus facilement son prix élevé. Petit à petit, le thé devient une boisson à consommer en public, il faut boire du thé pour être à la mode. La première grande maison de thé londonienne est fondée en 1657, les grandes dynasties du thé se succèdent : Sir Thomas Lipton, Thomas Twinning...

Vers 1650, les Hollandais importèrent le thé en Amérique, mais les Anglais reprirent rapidement ce commerce et imposèrent des droits très élevés. Le thé devint rapidement un symbole de l'oppression imposée par les Britanniques aux colonies américaines, à tel point qu'en décembre 1773, des colons révoltés jetèrent des caisses de thé dans le port de Boston : c'est la "Boston Tea Party" et le début de la guerre d'indépendance des Etats-Unis. <sup>(1), (2)</sup>

Actuellement, le thé est la boisson la plus consommée dans le monde après l'eau. Le plus gros consommateur en Europe, avec 3 kg par an et par personne, est l'Irlande ; en France, la consommation moyenne est de 150 g par an et par personne.

## **1.2 Le thé et les Français** <sup>(3)</sup>

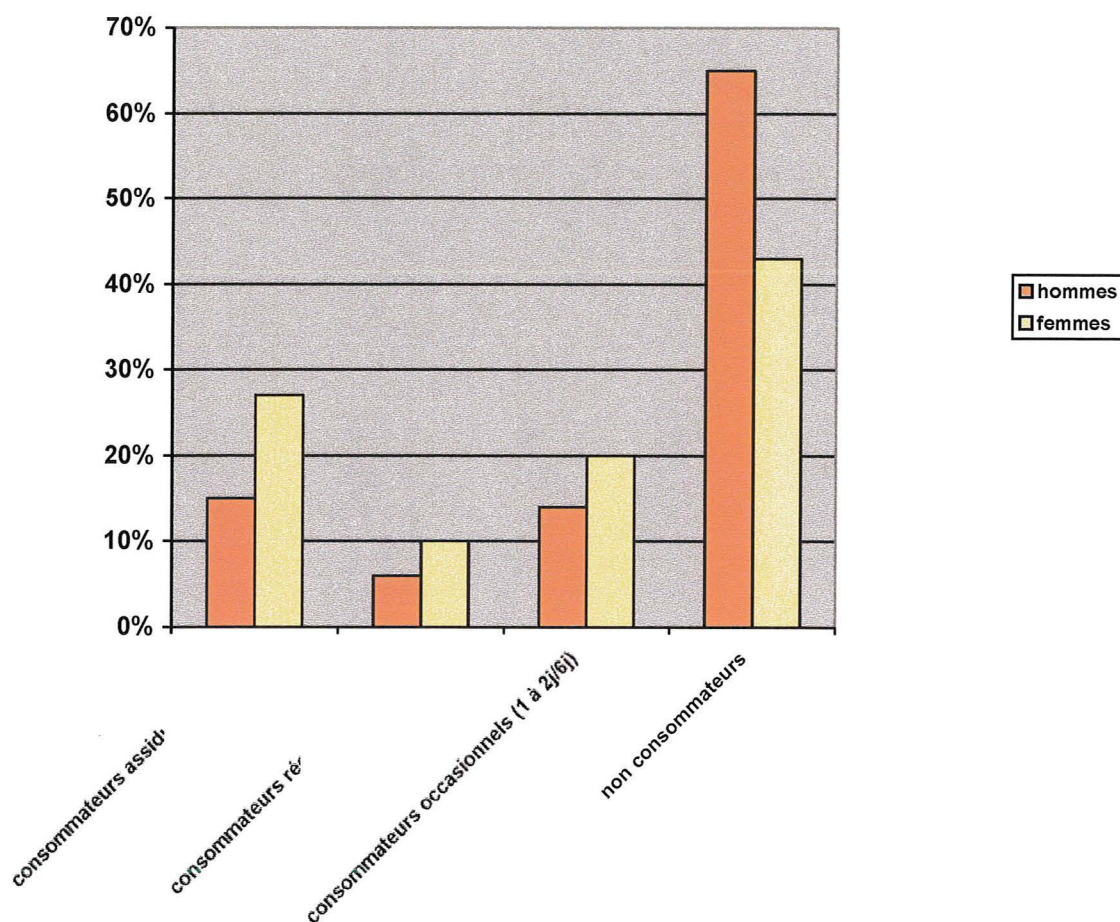
### ➤ Fréquence de consommation.

Depuis 1995, l'étude SU.VI.MAX valide certaines hypothèses sur le rôle protecteur ou les facteurs de risques liés à certains comportements alimentaires. Il s'agit de la plus importante étude épidémiologique jamais entreprise dans le domaine de la nutrition en France. Son objectif est d'établir des corrélations entre la consommation de vitamines et minéraux, les habitudes alimentaires et l'état de santé des Français grâce au suivi de 13 000 volontaires dans 64 villes pendant 8 ans.

La consommation de thé a été étudiée dans une sous-population de l'enquête SU.VI.MAX comportant 5 000 personnes de plus de 35 ans.

Dans cette cohorte, 35 % des hommes et 57 % des femmes consomment du thé, à des degrés divers : la consommation de thé a été évaluée en fonction de la fréquence de consommation exprimée en jours sur 6 jours (les valeurs sont représentées dans le graphique ci-dessous). 15 % des hommes et 27 % des femmes étaient des consommateurs assidus (ils en boivent 5 à 6 jours sur 6) ; 6 % des hommes et 10 % des femmes sont des buveurs réguliers (ils en boivent 3 ou 4 jours sur 6) ; et 14 % des hommes et 20 % des femmes sont des consommateurs occasionnels (1 ou 2 jours sur 6 jours). Les non-consommateurs sont plus nombreux parmi les hommes (65 %) que parmi les femmes (43%).

### Fréquence des différents types de consommateurs de thé



Sur le plan nutritionnel, l'étude SU.VI.MAX. ne met pas en évidence de différences de comportements alimentaires ou d'apports entre les buveurs de thé (assidus, réguliers ou occasionnels) et les non-buveurs. Cette étude n'a pas retrouvé de différence entre les groupes de consommateurs concernant les facteurs de risque cardio-vasculaire : tabac, poids, profil lipidique.

Ainsi, un éventuel impact sur la santé ne pourrait être rapporté à un mode de vie différent entre buveurs et non-buveurs, mais devrait au contraire être lié à un effet propre du thé.



➤ Consommation de thé et catégories socio-professionnelles.

D'après SU.VI.MAX, les ouvriers en boivent moins que les cadres et les femmes retraitées en consomment beaucoup :

	<b>Hommes en ml/j (p&lt;0.01)</b>	<b>Femmes en ml/j (p&lt;0.001)</b>
<b>Agriculteurs</b>	76 ± 162	60 ± 135
<b>Artisans</b>	70 ± 147	184 ± 313
<b>Cadres</b>	100 ± 201	194 ± 292
<b>Prof. Intermédiaires</b>	74 ± 163	152 ± 220
<b>Employés</b>	55 ± 164	132 ± 223
<b>Ouvriers</b>	58 ± 161	41 ± 120
<b>Retraités</b>	76 ± 167	191 ± 284

➤ Consommation de thé en fonction des régions de France.

Il apparaît que le thé est davantage bu en région parisienne et méditerranéenne que dans le reste de la France :

	<b>Hommes en ml/j</b>	<b>Femmes en ml/j</b>
<b>Région parisienne</b>	100 ± 200	181 ± 2609
<b>Bassin parisien</b>	77 ± 177	146 ± 249
<b>Nord</b>	68 ± 190	74 ± 153
<b>Est</b>	62 ± 149	136 ± 220
<b>Ouest</b>	71 ± 168	153 ± 244
<b>Sud-ouest</b>	70 ± 134	157 ± 236
<b>Centre-est</b>	91 ± 176	174 ± 253
<b>Méditerranée</b>	97 ± 210	167 ± 260

### **1.3 Botanique et culture**

Le théier, *Camellia sinensis*, appartient à l'ordre des Guttifères, à la famille des Théacées, au genre *Camellia*<sup>(4)</sup>. C'est à partir de cette seule espèce qu'on obtient les différentes variétés de thé selon le mode de fabrication utilisé (détaillé plus bas).

C'est un arbuste à feuilles persistantes pouvant atteindre 10-15 m de haut.

Les feuilles sont dentelées, elliptiques : la face supérieure est d'un vert brillant tandis que la face inférieure est mate, d'un vert plus clair. Les jeunes pousses et les bourgeons sont recouverts d'un duvet blanchâtre (d'où la dénomination "pekoe" donnée aux bourgeons, qui signifie "duvet" en dialecte cantonnais).<sup>(1)</sup>

Après une croissance de deux ans environ dans des pépinières, le théier est transplanté en pleine terre, sur de très grandes surfaces couvrant le flanc des montagnes. Subdivisée en terrasses à l'ordonnancement parfaitement géométrique, chaque zone de cueillette porte le nom de jardin. Les jardins sont taillés à une hauteur accessible à la main pour former une surface horizontale appelée "table de cueillette".

1) La cueillette du thé est plus complexe qu'il n'y paraît : les feuilles ne doivent pas être arrachées par poignées mais tirées l'une après l'autre ; c'est pour cette raison que la cueillette se fait toujours à la main. Le nombre de feuilles cueillies à chaque passage est à prendre en compte pour déterminer la qualité du thé.

Les feuilles récoltées subissent différentes étapes de transformation : c'est le traitement des feuilles qui caractérise les thés (vert, noir ou oolong) et non le théier sur lequel elles ont poussé.

2) Le flétrissage ou séchage : les feuilles cueillies sont étalées sur des plateaux de séchage, des claies, des toiles ou des treillis métalliques où on les expose à un courant d'air (chaud ou froid) pendant 24 heures. Les feuilles perdent jusqu'à 40% de leur poids par évaporation de l'eau.

3) Le roulage : la feuille s'enroule sur elle-même en cassant les cellules végétales. Il y a libération et mélange des huiles essentielles. Les feuilles ne doivent cependant pas être brisées de façon excessive. A l'issue de cette étape qui dure 30 à 40 minutes, on trie les feuilles en retirant les tiges et les débris végétaux.

4) La fermentation : il s'agit de provoquer le processus d'oxydation de la feuille en atmosphère humide, dans des conditions de température (25°C) et d'hygrométrie (95 à 98%) strictes. Cette étape dure 4 heures environ. Elle conduit à la perte de tanins : l'arôme se dégage et la couleur vire au brun-roux.

5) La dessiccation : elle est indispensable pour stopper la fermentation qui altérerait trop la feuille. Il s'agit d'un séchage rapide de la feuille de thé avec un courant d'air chaud et sec (85 à 90°C). C'est une opération délicate : trop brutale ou trop longue, elle rendrait la feuille cassante et sans arôme ; insuffisante, elle n'arrêterait pas le processus de moisissure.

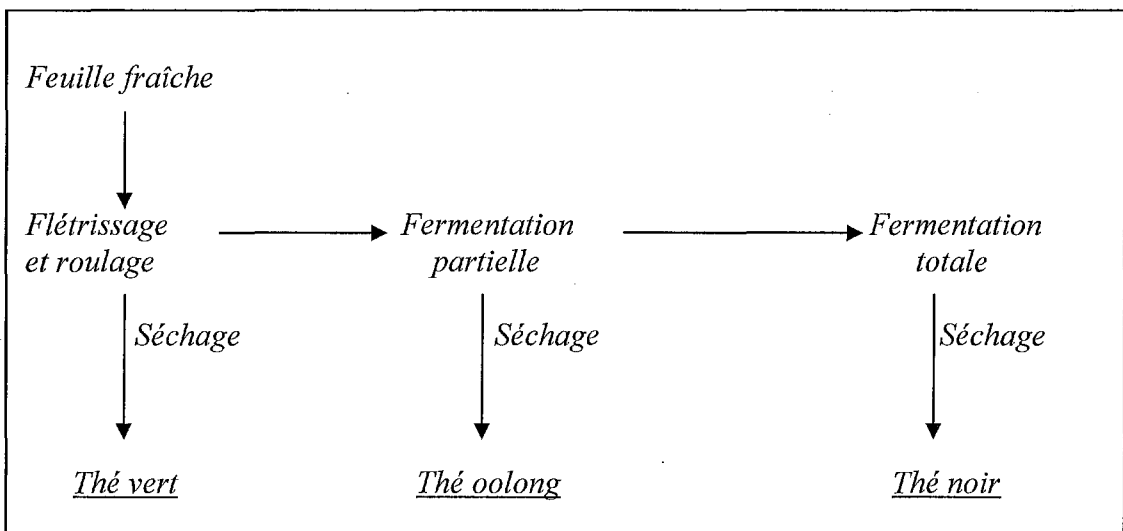
6) Le triage et l'emballage : les feuilles sont tamisées afin d'effectuer un tri selon la taille. Le thé est ensuite conservé et emballé à l'abri de l'humidité : il est en effet très sensible à l'humidité ambiante et aux odeurs extérieures qu'il fixerait rapidement. <sup>(1),(5)</sup>

A partir de ce schéma général, on obtient trois grandes familles de thé <sup>(1)</sup>:

- Le thé noir : les six étapes sont respectées; il s'agit d'un thé fermenté, de couleur sombre.

- Le thé oolong : l'étape 4 de fermentation est raccourcie, il s'agit d'un thé semi-fermenté.

- Le thé vert : ce thé n'a pas subi l'étape 4 de fermentation, il s'agit d'un thé non-fermenté.



Parmi les thés verts et les thés noirs, on distingue différents grades de thé selon la forme et la taille des feuilles (les thés oolongs se présentent tous en feuilles entières, il n'y a donc pas de grades pour cette famille).

## 1.4 Chimie du thé

### 1.4.1 Composition chimique du thé.

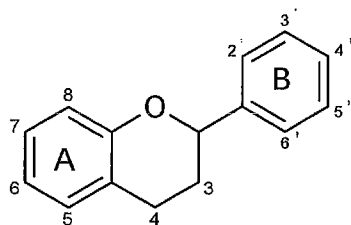
Compte-tenu des effets bénéfiques potentiels traditionnellement attribués au thé, les scientifiques ont étudié de la composition de sa feuille. L'identification et la quantification de ses constituants se basent sur des méthodes analytiques classiques : spectre d'absorption, temps de rétention par rapport à des substances témoins dans des conditions identiques, chromatographie liquide haute performance (HPLC).<sup>(6)</sup>

En croisant différentes études<sup>(7), (8), (9)</sup>, on évalue la composition moyenne d'une feuille de thé vert aux valeurs annoncées dans le tableau suivant (ces valeurs varient selon la nature du sol de culture, le climat...) :

<b>COMPOSES</b>	<b>POURCENTAGE DE LA MATIERE SECHE</b>
Flavanols	25.0
Flavanols et glycosides de flavanols	3.0
Acides phénoliques	5.0
Autres polyphénols	3.0
Caféine = théine	3.0
Théobromine	0.2
Acides aminés	4.0
Acides organiques	0.5
Monosaccharides	4.0
Polysaccharides	13.0
Cellulose	7.0
Protéines	15.0
Lignine	6.0
Lipides	3.0
Chlorophylle et autres pigments	0.5
Cendres	5.0
Substances volatiles	0.1

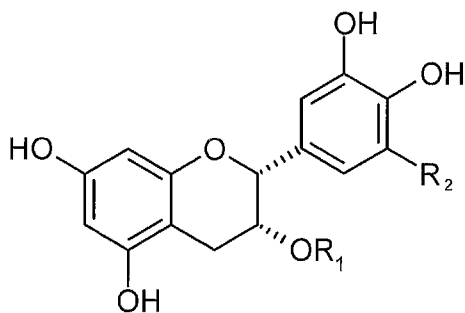
➤ Les **polyphénols** sont des structures polycycliques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles -OH. On distingue différentes classes de composés phénoliques dont les plus connues sont les coumarines, les flavanoïdes, les tanins catéchiques et galliques, les quinones.

Les **flavonoïdes** sont répartis en six classes (flavones, flavanones, isoflavones, flavonols, flavanols, anthocyanines), dérivés du 2-phényl-benzopyrane :



Dans le thé, les principales classes représentées sont les **flavanols** et les **flavonols** (30% de la masse sèche) :

✧ Les **catéchines** (ou flavane-3-ols) représentent la forme prédominante : elles sont caractérisées par la substitution de deux ou trois groupements hydroxyles du cycle B et par la substitution des deux hydroxyles 5 et 7 en position méta.<sup>(7)</sup>

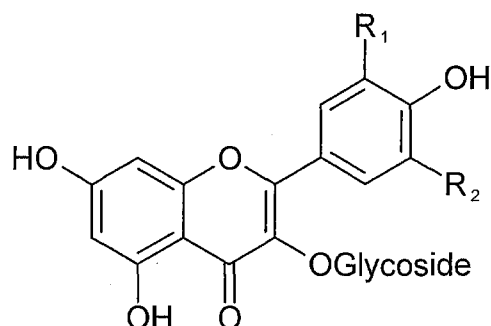


Les quatre principales catéchines retrouvées dans la feuille de thé fraîche sont :

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
Epicatechine (EC)	H	H
Gallate d'epicatechine (ECG)	Gallate	H
Epigallocatechine (EGC)	H	OH
Gallate d'epigallocatechine (EGCG)	Gallate	OH

Ce sont des composés incolores, hydrosolubles qui contribuent à l'amertume et au caractère astringent du thé.

✧Le thé contient également des flavonols tels que la quercétine, le kaempférol, la myricétine et leurs glycosides (cycle carboné 4-oxo et 3-hydroxy).



	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
Glycoside de kaempférol (KaG)	H	H
Glycoside de quercétine (QuG)	OH	H
Glycoside de myricétine (MyG)	H	OH

Les glycosides de flavonols représentent 2 à 3% de l'extrait de thé hydrosoluble. Les aglycones des flavonols sont observés en faible quantité dans l'infusion de thé car ils sont peu hydrosolubles.

➤ Le thé est également caractérisé par sa teneur en **méthylxanthines** :

-la caféine ou théine, un alcaloïde retrouvé aussi dans le café et les boissons à base de cola, est responsable des propriétés stimulantes du thé.<sup>(10)</sup>

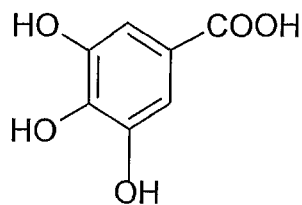
La teneur en théine dans une tasse de thé est fonction des conditions d'infusion : durée, température, taille des feuilles et quantité de thé.<sup>(7)</sup>

-la théobromine

-la théophylline : elle a des indications dans le traitement de l'asthme qui seront abordées à la fin de ce travail.

➤ Les **acides aminés** (19 au total, dont la théanine ou  $\gamma$ -n-éthyl-glutamine) et les **acides organiques** (acides gallique, oxalique, malique, citrique, iso-citrique et cinchoninique) sont en partie responsables de la libération des multiples arômes des différentes variétés de thé.<sup>(1)</sup>

L'acide gallique participe à l'estérification des autres composants du thé (catéchines et théaflavines notamment), sa structure apporte trois groupements hydroxyles à ces molécules :



➤ Egalement <sup>(1)</sup> :

-des **éléments minéraux** : phosphore, potassium, soufre surtout (teneur de l'ordre de 2 mg/g de thé), magnésium, manganèse, fluor, aluminium, sodium (de 0.5 à 2 mg/g), fer, arsenic, cuivre, nickel, silicium, zinc, bore (de 0.005 à 0.5 mg/g), molybdène, plomb,



cadmium, cobalt, sélénium, brome, iode, chrome, titane (< 0.005 mg/g) (nota : les composés potentiellement toxiques sont en très faibles quantités et surtout sont très peu biodisponibles, d'où l'absence de risque).

-des **vitamines** : C, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub> et B<sub>11</sub>. La vitamine E, étant liposoluble, n'est pas retrouvée dans l'infusion de thé (par contre, les vitamines B et C sont hydrosolubles). Quant à la vitamine C, elle n'est présente que dans le thé vert car elle est détruite par le processus de fermentation, mais, sensible à la chaleur, elle est aussi détruite lors de l'infusion.

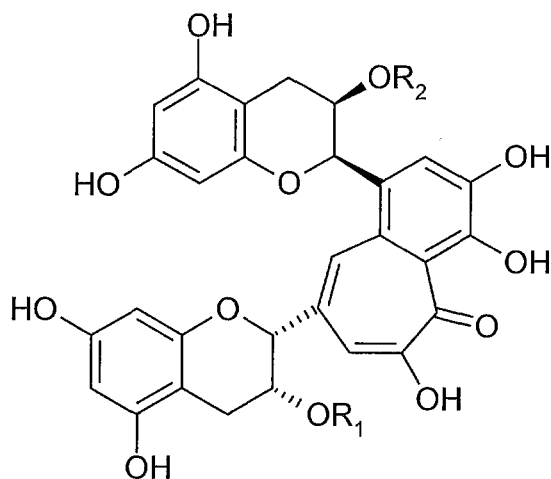
#### 1.4.2 Principales différences thé vert/thé noir.

Outre cette perte de vitamines, la fermentation entraîne d'autres modifications dans la composition du thé.<sup>(7)</sup>

Les catéchines incolores du thé vert sont transformées en différents produits, de couleur orange-jaune à rouge-brun, par une série de réactions de **condensation oxydative** conduisant à la formation d'un grand nombre de composés polyphénoliques organoleptiques volatiles. C'est par ce mécanisme que le thé noir, et à un degré moindre le thé oolong, acquiert sa couleur, son arôme et modifie son astringence.

L'oxydation des catéchines en **quinones** actives est la première modification observée au cours de la fermentation, catalysée par la polyphénol oxydase.

Des biopolymères de flavonoïdes, les **théaflavines**, apparaissent ensuite : on les différencie en fonction du nombre de molécules d'acide gallique estérifiées :



	$R_1$	$R_2$
Théaflavine (TF)	H	H
3-gallate de théaflavine (TF3G)	Gallate	H
3'-gallate de théaflavine (TF3'G)	H	Gallate
3,3'-digallate de théaflavine (TFDG)	Gallate	Gallate

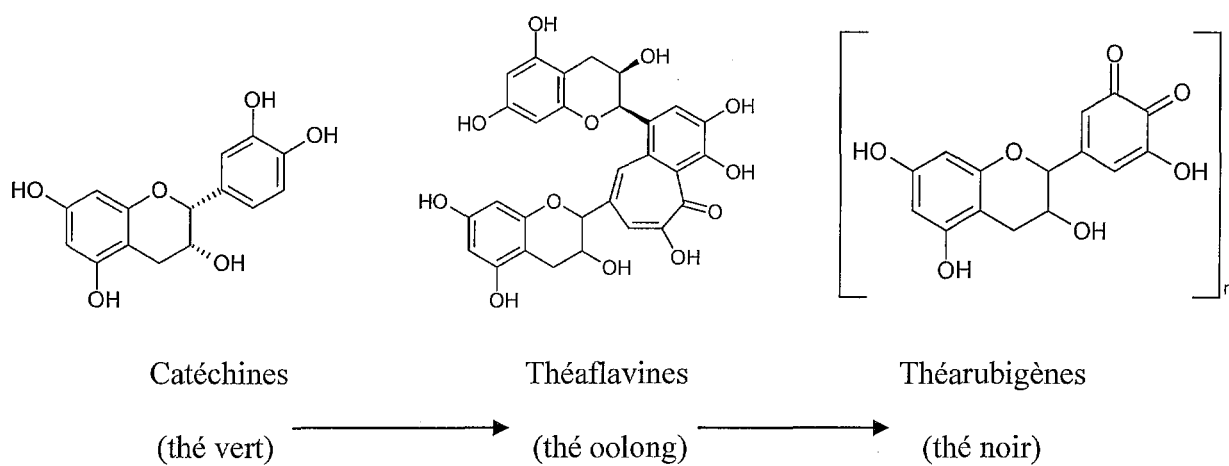
Les théaflavines sont représentées à hauteur de 0.3 à 2 % dans le thé noir. Elles sont colorées en rouge-orange et sont astringentes.

L'acide gallique peut être oxydé en **quinone d'acide gallique** par la même enzyme, il réagit avec les quinones de catéchine pour former des acides théaflaviques, ou avec les quinones de gallocatéchines pour former les théaflagallines.

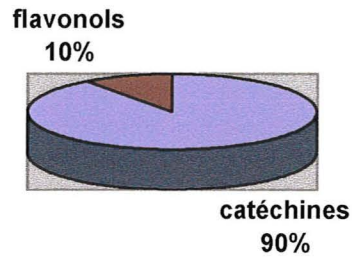
Ainsi, la principale modification à l'origine de la différence thé vert/thé noir est la disparition des catéchines (85%) au cours de la fermentation, on en retrouve 10% sous

forme de théaflavines et d'acides théaflaviques, et 5 % se condensent pour donner naissance à des molécules polyphénoliques non identifiées, hydrosolubles (pigment brun à noir du thé) : les **théarubigènes**. Certains de ces flavonoïdes seraient des polymères de proanthocyanidine.

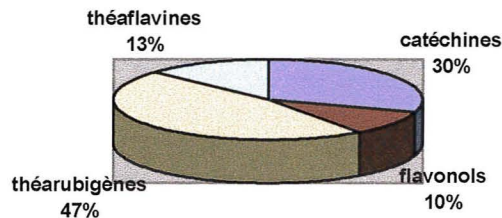
Très schématiquement, la fermentation du thé conduit aux transformations suivantes<sup>(7)</sup> :



### composition du thé vert



### composition du thé noir



Une étude réalisée par W.E. Bronner et G.R. Beecher<sup>(4)</sup> a permis de comparer, grâce à la chromatographie liquide haute performance, à la chromatographie sur colonne en phase inverse, au spectre d'absorption et à la mesure des temps de rétention par rapport à des standards, la composition qualitative et quantitative du thé vert, du thé noir et du thé au jasmin.

Les résultats montrent que les catéchines totales sont les composants majeurs des trois boissons étudiées, mais dans des proportions différentes selon la nature de la catéchine considérée : les valeurs, exprimées en mg/dl, sont regroupées dans le tableau suivant (elles sont en accord à ce qui peut être retrouvé dans la littérature).

	<b>TEMPS D'INFUSION</b>	<b>EGC (mg/dl)</b>	<b>EC (mg/dl)</b>	<b>EGCG (mg/dl)</b>	<b>ECG (mg/dl)</b>
<b>Thé noir</b>	3 min	6	4	12	11
<b>Thé vert</b>	3 min	2	1	6	3
	20 min	4	2	9	5
<b>Thé au jasmin</b>	3 min	5	2	5	3
	20 min	7	3	8	5

**N.B.** : les infusions étudiées ont été préparées avec des quantités "classiques" de thé (l'équivalent d'une infusette de thé noir et de 2.5 g de thé vert et de thé au jasmin).

Les résultats obtenus indiquent que le gallate d'épigallocatechine est en quantité la plus importante tandis que l'épicatéchine est la moins représentée.

Les données rapportées par cette expérience montrent que la consommation de 200 ml de thé ajoutent environ 20-70 mg de catéchines totales à l'apport nutritionnel de base. Ainsi, d'après ces résultats, une consommation même modérée de thé (2 à 3 tasses par jour) est apport significatif de molécules potentiellement actives.

## **1.5 Métabolisme et biodisponibilité**

### **1.5.1 Métabolisme général**

Il est important d'avoir des notions précises sur le métabolisme, la biodisponibilité et le devenir des molécules constituantes du thé pour conclure de façon cohérente sur le rôle biologique de celles-ci.

Cependant, on peut regretter que peu d'études aient œuvré dans ce sens, jusqu'à ces dernières années où l'intérêt du thé sur le plan nutritionnel a été relancé.

Ainsi, les connaissances sur ce sujet mériteraient d'être encore approfondies.

Quelques données sont quand même à retenir.

D'après Hollman<sup>(11)</sup>, on peut déterminer un schéma général de la métabolisation des flavonoïdes chez l'homme à partir des données chez l'animal (à prendre avec prudence car des variations entre espèces ont été largement évoquées) : les groupes hydroxyles subissent une glucuronoconjugaison ou une sulfoconjugaison dans le foie ; on peut également observer une méthylation au niveau hépatique. L'excrétion biliaire de ces conjugués semble importante. Les micro-organismes endogènes du côlon hydrolysent les conjugués et les glycosides ce qui semble permettre l'absorption des aglycones ainsi formés. Ces molécules sont ensuite réabsorbées et entrent dans un cycle entéro-hépatique. Les micro-organismes constituant la flore intestinale sont également supposés responsables d'une dégradation d'environ la moitié des flavonoïdes par ouverture des cycles : trois grands sites de rupture ont été envisagés selon la structure des cycles, chaque rupture donnant naissance à différents acides phénoliques ou aux lactones correspondantes. Ces acides phénoliques sont susceptibles de subir ensuite des réactions secondaires telles que  $\beta$ -oxydation, déméthylation et déhydroxylation. Les acides phénoliques sont absorbés et sont éliminés par voie urinaire.

Toujours selon le même auteur, différents facteurs peuvent influencer cette métabolisation, par exemple :

- la position du ou des groupes hydroxyles sur la structure des flavonoïdes semble déterminer la sensibilité plus ou moins grande à la dégradation par les micro-organismes du colon, et par conséquent conditionne le type de produits formés,

- un groupe méthyle sur une catéchine semble augmenter considérablement l'absorption et le métabolisme hépatique de la molécule.

Dans une autre étude<sup>(12)</sup>, les concentrations sanguines des catéchines ont été mesurées après ingestion, par douze volontaires sains (sept femmes et cinq hommes), de thé vert, de thé noir, de thé noir avec du lait demi-écrémé (l'équivalent de 3 g de thé à chaque fois).

Les résultats font apparaître que la consommation de 3 g de thé vert apporte 0.9 g de catéchines totales, celle de 3 g de thé noir 0.3 g de catéchines totales (qu'il y ait ou non du lait ajouté).

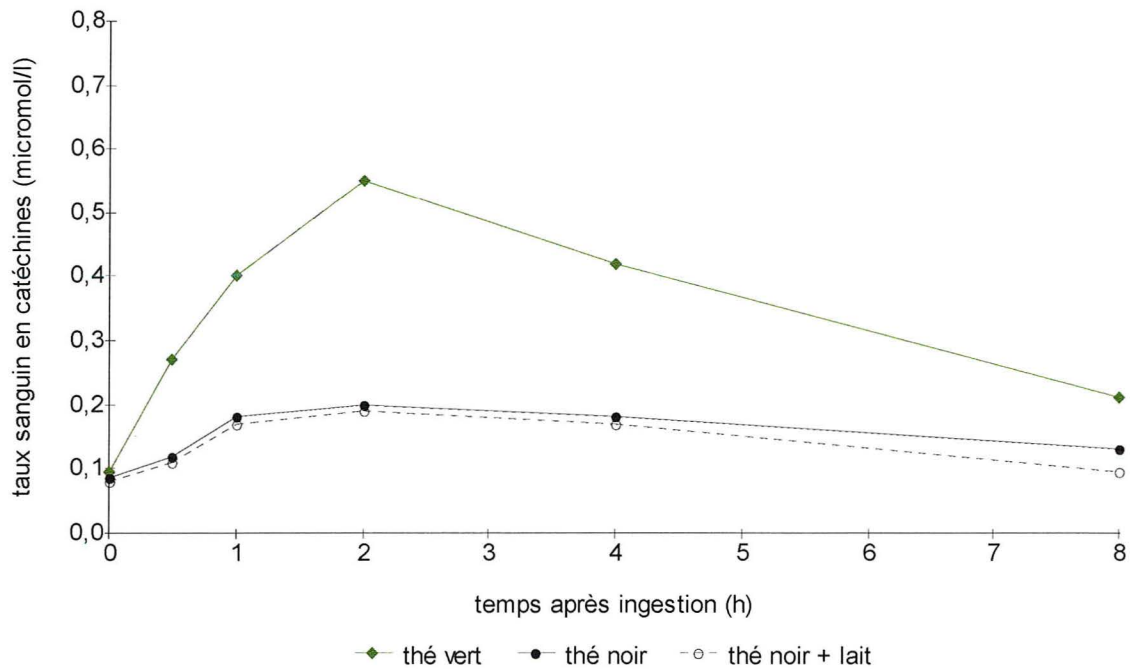
Les pics de concentrations sanguines sont obtenus à peine plus de 2 heures après ingestion. La différence de leur amplitude (0.55  $\mu\text{mol/l}$  pour le thé vert et 0.17  $\mu\text{mol/l}$  pour le thé noir, soit environ le tiers) traduit la différence de teneur en catéchines totales des matières premières (0.31 g/g de thé vert et 0.10 g/g de thé noir, soit le tiers).

Ensuite, comme le montre le graphique ci-dessous, les taux sanguins diminuent rapidement (1/2 vies estimées : 4.8 heures pour les catéchines du thé vert, 6.9 heures pour celles du thé noir).

D'après la cinétique d'élimination définie dans cette étude, on peut envisager une différence entre la répartition tissulaire des catéchines du thé vert et celles du thé noir.

### taux sanguins en catéchines

après consommation de thé



Il ressort de cette étude que, compte tenu de l'absorption et de l'élimination rapides des catéchines du thé dans le sang, une consommation fréquente de thé est nécessaire, si on veut maintenir un taux sanguin résiduel significatif en catéchines.

En effet, il a été évalué que le taux de catéchines après une nuit de diète ne représente que 19 % du taux obtenu peu de temps après une consommation de thé.



### 1.5.2 Influence d'additifs tels que le jus de citron ou le lait dans le thé de boisson sur la biodisponibilité de ses constituants.

Il est courant, notamment au Royaume Uni, d'ajouter du lait ou un jus de citron à sa tasse de thé. Dans une étude sur les effets biologiques du thé, les auteurs se sont intéressés aux conséquences de ces pratiques sur l'absorption des constituants du thé.

L'étude de Van het Hof<sup>(10)</sup> a comparé les taux sanguins de catéchines totales après absorption de thé noir et de thé noir + lait. Les résultats obtenus montrent que les taux sanguins en catéchines totales ne sont pas modifiés après addition de lait (pour un rapport de 1 : 6). Cette étude confirme les résultats d'autres auteurs<sup>(13)</sup>.

Aucune étude n'évoque une éventuelle modification de la biodisponibilité des constituants du thé par le jus de citron. L'addition de jus de citron peut cependant modifier l'absorption du fer, cet effet sera discuté plus loin.

### 1.5.3 Le thé modifie la biodisponibilité de certains nutriments.

➤ De part leur structure, les polyphénols sont connus pour inhiber l'absorption intestinale des oligo-éléments cependant les études sur ce sujet sont, à ce jour, contradictoires.

Les polyphénols ont en effet une structure qui leur permet de chélater les minéraux<sup>(14)</sup> : il y a formation d'un complexe entre les flavonoïdes du thé et les minéraux, grâce aux fonctions hydroxyles des cycles aromatiques.

Le problème se pose essentiellement avec le fer, ce qui a donné lieu à nombreuses polémiques selon lesquelles la consommation de thé pouvait provoquer des anémies ferriprives, notamment chez les femmes enceintes à qui il était fortement déconseillé de boire du thé pendant leur grossesse.

La consommation de thé peut entraîner une baisse de l'absorption du fer non héminique, voire même du statut en fer : de nombreuses études chez l'animal<sup>(15)</sup> et chez l'homme<sup>(16)</sup> sont concordantes sur ce point.

Par contre, l'étude SU.VI.MAX. ne montre aucune corrélation entre l'incidence d'anémie et la consommation de thé (la quantité de thé est vraisemblablement en cause pour expliquer la divergence de ces résultats).

Il semble en fait que le thé n'interfère pas avec le fer héminique<sup>(17)</sup> de la viande, son effet inhibiteur ne concernerait que l'absorption du fer non-héminique.

Pour restaurer une absorption martiale normale, il est préconisé d'associer à la prise de thé une prise de vitamine C, en ajoutant par exemple un jus de citron au thé : en effet, l'acide ascorbique stimule l'absorption du fer et compense ainsi l'inhibition par le thé.

Rossander *et al.*<sup>(18)</sup> ont mesuré l'absorption du fer au cours d'un repas test composé de 15 g de fromage avec un café ou un thé (150 ml dans les deux cas), associé ou non à un jus d'orange (correspondant à un apport de 70 mg d'acide ascorbique) ou à 50 g de bacon avec un œuf (le jaune d'œuf inhibe également l'absorption du fer). Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

	<b>Absorption du fer au cours des différents repas (%)</b>
<b>Repas test + café</b>	5.7
<b>+jus d'orange</b>	12.9
<b>+œuf/bacon</b>	5.9
<b>Repas test + thé</b>	2.5
<b>+ jus d'orange</b>	6.8
<b>+ oeuf/bacon</b>	2.9

Le café, le thé et l'œuf/bacon sont tous des inhibiteurs de l'absorption du fer, mais c'est avec le thé que cette inhibition est maximale (dans cette étude, les résultats ne retrouvent pas l'effet inhibiteur du jaune d'œuf). L'acide ascorbique du jus d'orange permet de s'opposer à cette inhibition.

Il semble que l'inhibition de l'absorption du fer par le thé est d'environ 60-70% si le thé est consommé simultanément à des aliments donneurs de fer (indépendamment de la force du thé : étude menée avec différentes concentrations en flavonoïdes du thé) alors qu'elle est de 20% si le thé est consommé à distance<sup>(19)</sup>.

D'une manière générale, on peut dire que, chez les personnes ayant un statut normal en fer avec des apports alimentaires suffisants, la consommation de thé n'est pas néfaste. On conseillera cependant aux sujets à risques (statut marginal en fer, femmes enceintes, enfants en période de croissance, végétaliens dont l'apport en fer se fait exclusivement sous forme non-héminique) de consommer le thé en dehors des repas afin de ne pas interférer avec l'absorption du fer (et autres oligo-éléments) et, si le thé fait partie du repas, d'y associer une source d'acide ascorbique (jus d'orange, de citron ou complément alimentaire) ou un autre promoteur de l'absorption du fer (viandes, poissons par exemple) pour compenser l'effet inhibiteur<sup>(20)</sup>.

A propos des autres minéraux, les données sont plus rares et moins affirmatives : le thé favoriserait la biodisponibilité du cuivre et diminuerait celles du zinc, de l'aluminium, et du calcium sans altérer la densité osseuse (phénomène transitoire).

➤ Les protéines peuvent parfois se lier aux polyphénols et ainsi voir leur absorption diminuée, mais aucun effet anti-nutritionnel n'est signalé<sup>(12)</sup>.

➤ Les polyphénols pourraient être responsables d'une diminution de la solubilisation des micelles au cours de la digestion conduisant à une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol (étude chez le rat).

Le thé étant, dans notre culture, consommé plutôt à distance des principaux repas, les interférences citées précédemment sont probablement négligeables, cas excepté du fer.

## **1.6 Activité anti-oxydante du thé**

### **1.6.1 Le stress oxydant**

(21)

Les radicaux libres, ou espèces radicalaires de l'oxygène, peuvent être générés par une réduction partielle de l'oxygène. Les espèces radicalaires oxygénées les plus souvent impliquées sont l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), le radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ), le monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ). La présence de l'électron célibataire augmente considérablement la réactivité chimique et l'agressivité du radical. Son appariement avec un autre radical pourra aboutir à une molécule stable. Cependant, dans la plupart des cas, une réaction en chaîne se produira à la suite d'échanges de l'électron célibataire, et entraînera l'apparition de nouvelles espèces radicalaires. L'origine exogène des radicaux libres, liée à l'environnement (fumées, rayonnements ionisants) ou au mode de vie (tabac, alcool, erreurs alimentaires, sport intense...), est bien connue. Mais paradoxalement, les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques (respiration mitochondriale, lutte anti-infectieuse, activités

enzymatiques) car ils sont indispensables à l'organisme. Cependant, une production excessive de ces espèces radicalaires et/ou une diminution des systèmes de défense antiradicalaires peuvent avoir des effets délétères : on parle alors de **stress oxydant**.

Le stress oxydant est le **résultat d'un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants biologiques lorsque la production d'espèces radicalaires pro-oxydantes dépasse la capacité de l'organisme à les détoxifier**.

La réactivité de ces radicaux libres primaires entraîne la formation d'autres radicaux, dits secondaires, par réaction avec les molécules biologiques (lipides, protéines, glucides, acides nucléiques). Les produits engendrés peuvent modifier la structure des composants de la cellule et altérer son fonctionnement.

**La lipopéroxidation** entraîne une diminution de la fluidité et de la perméabilité membranaire. Une illustration caractéristique de la lipopéroxidation est également l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL) impliquées dans la genèse de l'athérome.

**L'oxydation des protéines** s'accompagne d'une perte de groupements thiols (-SH) et d'une modification de certains acides aminés, conduisant à la formation de groupements carbonyles. Les protéines ainsi oxydées sont alors sensibles à la dégradation.

**L'oxydation du glucose** conduit à la formation de différents intermédiaires réactifs, dont les produits terminaux de la glycation protéique (Advanced Glycosilation End Products : AGE). Les AGE s'accumulent au niveau des protéines à durée de vie longue, entraînant notamment une perte d'élasticité tissulaire au niveau des vaisseaux sanguins et du cristallin, et pourraient ainsi participer au dysfonctionnement endothélial et aux complications vasculaires du diabète.

**Au niveau de l'ADN**, les radicaux libres oxygénés seraient responsables d'environ 10.000 modifications de base par cellule et par jour. Il est aisé de concevoir qu'une

partie de ces dommages échappe aux systèmes de réparation, même les plus performants. Les réactions d'oxydation de l'ADN sont ubiquitaires et sont impliquées dans la mutagénèse, la cancérogénèse, le vieillissement et la mortalité cellulaire.

L'accumulation des dommages oxydatifs survenant à l'intérieur des cellules et des tissus contribue fortement aux processus de vieillissement cellulaire accéléré et au développement de pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives, les diabètes, le déclin des fonctions immunitaires.

L'organisme dispose de plusieurs **systèmes cellulaires ou extracellulaires de protection**, incluant :

- les systèmes de défense enzymatiques (superoxyde dismutase SOD, glutathion peroxydase GSHPx, catalase, thioredoxine réductase, glutathion réductase et transférase)

- et des petites molécules : oligo-éléments (zinc, sélénium, cuivre, manganèse), vitamines A, C, E, caroténoïdes, glutathion, albumine, ubiquinone...

Ces systèmes permettent d'éviter l'accumulation de substances oxydées et les conséquences délétères pour la cellule d'une telle accumulation. L'apport nutritionnel d'antioxydants (alimentation ou supplémentation) est à prendre en compte pour renforcer ces mécanismes de défense et éviter leur saturation.

## 1.6.2 L'activité antioxydante du thé

Pour être considéré comme biologiquement efficace, un antioxydant doit pouvoir, à faible concentration par rapport à une substance oxydable, empêcher, retarder, ou prévenir l'oxydation du substrat.

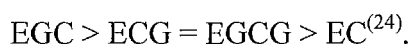
L'activité antioxydante du thé pourrait être due :

➤ à la diminution d'absorption du fer : en effet, le couple d'oxydoréduction  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  est pro-oxydant et peut participer à des réactions radicalaires et les entretenir (22).

Il intervient en effet dans la production de radicaux libres en entrant dans la réaction de Fenton :  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$ .

Ainsi, la diminution de l'absorption d'un ion métallique libre pro-oxydant, par chélation grâce aux flavonoïdes<sup>(23)</sup>, peut contribuer à l'activité antioxydante du thé.

On a classé les catéchines selon un ordre croissant d'activité chélatante sur les métaux :



➤ à la présence de flavonoïdes : catéchines et flavonols surtout, dont les thés de boisson sont riches et qui participent, comme on l'a évoqué plus haut, à la défense antioxydante.

Les flavonoïdes stabilisent efficacement les électrons libres par délocalisation des électrons, la formation de liaisons hydrogènes et par réarrangement moléculaire<sup>(22)</sup>. Les espèces oxygénées réactives sont piégées par les flavonoïdes du thé, tandis que les radicaux libres plus stables sont neutralisés par échange d'hydrogène.

La structure chimique des polyphénols et des flavonoïdes nécessaire à l'activité antioxydante est aujourd'hui mieux définie : la présence d'une **configuration orthodihydroxy-catéchol(3',4'-OH) sur le cycle B** (favorise la formation d'un radical phénoxy stable par délocalisation des électrons) ; d'une **double liaison C2-C3 dans le cycle C, associée à un groupement carbonyle en C4 et de la structure hydroxyppyranone<sup>(25)</sup>** sont associées à une meilleure protection antioxydante.

L'activité antioxydante du thé et de ses constituants a été mise en évidence chez l'animal. Ainsi, l'eau de boisson d'un groupe de souris a été supplémentée avec de l'EGCG pendant un mois : les dégradations oxydatives induites par l'exposition à un rayonnement ionisant sont significativement inférieures dans le lot traité comparé au lot témoin, la survie à 30 jours après irradiation est augmentée d'un tiers pour les souris ayant reçu l'EGCG<sup>(26)</sup>.

Dans une autre étude, il apparaît que le taux de 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OhdG : marqueur des lésions oxydatives de l'ADN) et celui de peroxydes lipidiques hépatiques sont inférieurs chez des rats ayant été traités avec le 2-nitropropane, une substance cancérigène, quand ceux-ci ont reçu préalablement une infusion de thé vert ou des polyphénols de thé isolés (normalisés à la même teneur en EGCG que le thé vert) pendant 2 semaines avant exposition<sup>(24)</sup>.

En ce qui concerne les études chez l'homme, développées plus loin, l'effet antioxydant *in vivo* du thé vert a été évalué en mesurant l'activité antioxydante totale du plasma.

Dans une étude *in vitro*, le pouvoir anti-oxydant du thé<sup>(27)</sup> a été évalué en utilisant la méthode ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity). Cette technique permet d'évaluer la capacité d'un antioxydant à prévenir l'oxydation de la  $\beta$ -phycoérythrine par



les radicaux libres de l'oxygène, en comparaison au Trolox, la forme soluble de la vitamine E, utilisé comme standard.

Ainsi, l'ORAC (en  $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ ) de différents flavonoïdes du thé a été évalué :

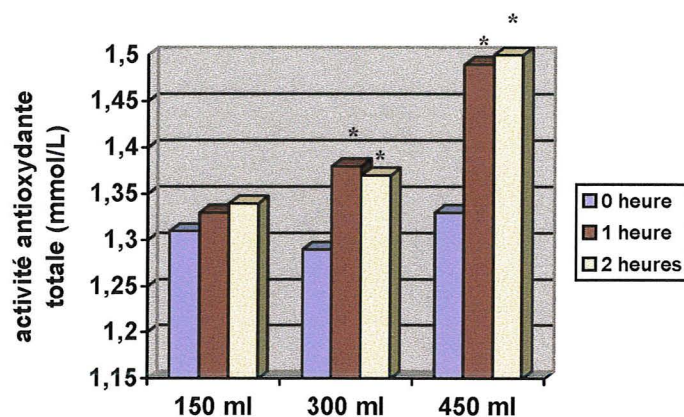
Flavonoïdes	ORAC(en $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ )
Acide gallique	1.74
Acide chlorogénique	3.00
(-)-épicatéchine	2.36
(+)-catéchine	2.49
Gallate de gallocatéchine	2.43
kaempférol	2.67
myricétine	4.32
quercétine	3.29

Les flavonoïdes ayant de nombreux groupes hydroxyl sont de puissants anti-oxydants contre les radicaux peroxy.

Dans cette étude, le pouvoir antioxydant pour le thé était supérieur à ceux pour les vitamines C (0.52-1.12 équivalent Trolox) et E (1.0 équivalent Trolox). Selon les auteurs, le bénéfice sur le statut antioxydant *in vivo* serait atteint pour 3000  $\mu\text{mol/l}$  d'équivalent Trolox, ce qui correspond approximativement à la consommation de 8–10 tasses de thé par jour.

Une autre étude<sup>(28)</sup>, *in vivo* cette fois, a été menée sur dix sujets sains (âgés de 23-25 ans, cinq hommes et cinq femmes). Selon le protocole d'administration, les sujets ingéraient 150 ml de thé vert (préparé avec 2.5 g de feuilles de thé vert sèches infusées pendant 2 minutes dans 150 ml d'eau à 80°C) la première semaine, puis 300 ml de thé (5 g de thé vert) la deuxième semaine et 450 ml (7.5 g de thé) la troisième semaine.

Les résultats sur l'activité antioxydante totale du plasma, mesurée avant, 60 et 120 minutes après l'ingestion de thé, sont représentés dans le graphique suivant :



\* :  $p < 0.0001$ .

Les valeurs obtenues à  $t = 0$  ne présentent pas de différence significative entre les trois groupes, ce qui permet de penser que les différences trouvées après 1 ou 2 heures sont bien attribuables au thé, et non pas à un mauvais échantillonnage.

L'activité antioxydante totale du plasma est augmentée de 1.1 % une heure après consommation de 150 ml de thé vert et de 2.1 % après deux heures mais la différence n'est pas statistiquement significative. Par contre, l'activité antioxydante totale du plasma après ingestion de 300 ml de thé vert montre une augmentation significative de 7.0 % après 1 heure et de 6.2 % après deux heures par rapport à la ligne de base ( $p < 0.0001$ ). Avec la consommation de 450 ml, l'augmentation est de 12.0 % après une heure et de 12.7 % après deux heures par rapport au niveau de base ( $p < 0.0001$ ).

Cette étude montre bien que **l'activité antioxydante totale du plasma est significativement augmentée après consommation de thé (300 ml et 450 ml) et reste élevée au moins deux heures après ingestion.**

Il existe des facteurs qui modifient les propriétés antioxydantes du thé comme par exemple la quantité de thé, la durée d'infusion, la température de l'eau pour l'extraction des composants. Généralement, les conditions de test sont 2 g de thé, infusés pendant minimum 2 minutes dans de l'eau à 80-90°C.

Dans l'étude de Prior<sup>(25)</sup>, les auteurs se sont appliqués à réfléchir sur une pratique courante, en utilisant une seule infusette de thé pour aromatiser plusieurs tasses, pour mesurer la teneur en polyphénols et le pouvoir antioxydant dans la première tasse et dans les suivantes :

	<b>ORAC (%)<sup>a</sup></b>	<b>Polyphénols (%)<sup>b</sup></b>
1° tasse	83.5 +/- 1.6	91.7 +/- 0.9
2° tasse	13.3 +/- 1.4	8.3 +/- 0.09
résidus	3.1 +/- 0.8	0.0

<sup>a</sup> : les valeurs représentent une moyenne +/- écart-type de 18 théés commerciaux.

<sup>b</sup> : les valeurs représentent une moyenne +/- écart-type de 16 théés commerciaux.

Les résultats montrent une nette diminution, statistiquement significative, dans la teneur en polyphénols et en pouvoir antioxydant (exprimé en ORAC) dans la deuxième tasse.

Pour bénéficier au maximum des propriétés antioxydantes du thé, il semble donc préférable d'utiliser une infusette par tasse.

Sarkar et Bhadury<sup>(29)</sup> ont cherché à comparer l'effet antioxydant du thé vert et du thé noir, et des différents constituants du thé noir pris séparément. Il ressort de cette étude que les deux types de théés s'avèrent être de puissants antioxydants grâce aux catéchines pour le thé vert et aux théaflavines pour le thé noir. Les différents constituants du thé ont chacun un pouvoir antioxydant qui leur est propre, mais c'est bien l'association de tous qui donne des propriétés intéressantes au thé.

Précédemment, l'addition de jus de citron ou de lait dans le thé de boisson a été discutée en terme biodisponibilité. Si cette pratique ne modifie pas ce facteur, il semblerait pourtant qu'elle modifie la capacité antioxydante du thé.

En effet, l'activité antioxydante du thé seul, du thé avec du lait et du thé avec du jus de citron<sup>(30)</sup> évaluée par le taux de malonaldéhyde plasmatique dans 4 groupes : le groupe témoin qui buvait 300 ml d'eau chaude, le groupe "thé" (300 ml de thé), le groupe "thé avec lait" (300 ml de thé avec du lait) et le groupe "thé au citron" (300 ml de thé au citron). Les résultats montrent que le lait diminue le potentiel antioxydant du thé, tandis que le citron l'augmente (vraisemblablement par l'apport de vitamine C, elle-même antioxydante).

Si le lait ne modifie pas la biodisponibilité des constituants du thé comme on l'a vu plus haut, cette baisse de l'activité antioxydante pourrait être due aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  du lait qui sont chélatés par les fonctions  $-\text{OH}$  des polyphénols : celles-ci ne seraient plus disponibles pour assurer leur fonction antioxydante.

Dans une autre étude<sup>(31)</sup>, l'auteur a mis en évidence que l'inhibition du pouvoir antioxydant du thé par le lait est d'autant plus importante si le lait est entier, par rapport à du lait demi-écrémé.

L'influence du lait avait déjà été évoquée par Serafini *et al.*<sup>(32)</sup>. L'équipe a évalué l'activité antioxydante du thé, avec ou sans lait : *in vitro* en mesurant la durée de latence avant l'apparition de radical peroxy, puis *in vivo* sur deux groupes de 5 adultes sains (plus 5 sujets pour le groupe témoin).

Chaque individu a consommé 300 ml de thé vert ou noir, après un jeûne d'une nuit. L'expérience a été reproduite un autre jour en ajoutant 100 ml de lait entier au thé (ratio 1:4).

La capacité antioxydante du plasma a été mesurée avant, puis 30, 50 et 80 minutes après la consommation de thé.

L'étude *in vitro* a montré que les deux thés étaient actifs (le thé vert six fois plus que le noir), l'addition de lait n'ayant pas modifié les résultats.

L'étude *in vivo* a permis d'observer une augmentation significative de la capacité antioxydante du plasma ( $p < 0.05$ ), du même ordre de grandeur pour les deux variétés de thés (pic à 30-50 minutes). Par contre, l'addition de lait a pratiquement supprimé l'activité anti-oxydante *in vivo*.

Cette dernière étude laisse envisager une interférence du lait avec l'absorption des polyphénols : les résultats des différentes études ne permettent pas de conclure de façon affirmative sur les conséquences de l'addition de lait dans le thé.

En conclusion, au regard de nombreuses études, le thé (vert ou noir, et sans lait de préférence) apparaît donc comme un antioxydant puissant, plus puissant que les vitamines C et E qui sont des antioxydants reconnus.

Ce potentiel est dû en partie à l'inhibition d'absorption de substances pro-oxydantes (comme le fer) mais aussi et surtout à sa composition en polyphénols qui participent chacun à l'action globale du thé.

Il s'agit maintenant de vérifier si ce potentiel entraîne des modifications concrètes en terme de prévention des pathologies oxydatives, seules des études d'intervention à la méthodologie rigoureuse permettront d'y répondre avec certitude.

Il est important de signaler au lecteur, avant de poursuivre, que les études sur le thé, quelle que soit leur nature, ont actuellement leurs limites.

Ce problème a été soulevé par Hakim *et al.*<sup>(33)</sup> : les auteurs ont en effet mis en évidence que les différentes façons de préparer le thé se traduisent par une variation de la capacité antioxydante.

Leurs résultats montrent en effet que le temps d'infusion, la quantité de thé utilisée, la température de consommation et l'ajout ou non d'additifs (lait, citron, épices...) sont susceptibles de modifier la teneur en polyphénols de la boisson obtenue.

A cela s'ajoutent les variations de composition des feuilles de thé, dépendantes du lieu et du mode de culture, qui conditionnent évidemment la teneur de la boisson.

Toutes ces variations de paramètres vont pouvoir influencer les résultats des études et pourraient expliquer certaines contradictions dans les conclusions obtenues.

**2 THE ET PATHOLOGIES  
CARDIOVASCULAIRES**



Parmi les études qui ont été menées sur le thé, des études épidémiologiques ont évoqué une action protectrice du thé vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (MCV). Depuis, devant l'intérêt majeur de cette hypothèse, compte tenu de la grande consommation de thé dans le monde et de l'importance de l'impact des MCV en terme de mortalité, les scientifiques ont cherché à mieux comprendre les mécanismes impliqués.

A l'heure actuelle, les MCV représentent un véritable problème de santé publique. En effet, on évalue à 75 % le nombre de décès dus aux MCV chez les plus de 70 ans.

Le mode de vie des sociétés occidentales est largement incriminé dans l'étiologie de ces maladies : alimentation déséquilibrée (athérogène et hypercholestérolémiant : riche en graisses avec effet délétère des acides gras saturés), stress, tabagisme, hypertension artérielle, activité physique diminuée...

L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral sont les complications majeures de l'athérosclérose.

## **2.1 Notion de facteurs de risque**

Il existe des états physiologiques, pathologiques ou des habitudes de vie qui augmentent l'incidence de l'athérosclérose.

Parmi les principaux évoqués, on retiendra :

-le patrimoine héréditaire : métabolisme du cholestérol, transport des lipides, réaction au tabac, pression sanguine, tolérance au glucose, constitution, hémostasie, métabolisme de la paroi artérielle, sexe.

-le temps : le risque augmente avec l'âge.

-l'environnement : alimentation (quantité et nature des graisses, des glucides, rapport oxydants/antioxydants), mode de vie, tabagisme, stress psychosocial, activité physique.

Les deux premiers groupes de facteurs de risques sont incontrôlables ; par contre on peut avoir une influence sur le troisième groupe, ce qui est actuellement largement étudié pour tenter de minimiser les risques d'athérosclérose.

## **2.2 Physiopathologie de l'athérosclérose**

(34),(35),(36)

L'athérosclérose (du grec *athéré*, bouillie de gruau, et *scléros*, dur) est le principal facteur responsable des MCV, qui viennent au premier rang des causes de mort dans les pays à haut niveau de vie.

La lésion élémentaire de l'athérosclérose est la plaque, combinaison d'un athérome et d'une sclérose en foyer dans l'intima d'une artère de gros ou moyen calibre.

L'athérome est formé d'un amas de lipides et de cellules en grande partie nécrosées. Ce cœur lipidique est enchâssé dans une gangue scléreuse, plus ou moins dense, qui en surface, du côté de la lumière artérielle, forme la chape fibreuse. Les parts respectives des deux composantes varient d'une plaque à l'autre, en général, la sclérose prédomine sur l'athérome.

Deux catégories de cellules sont retrouvées en majorité au niveau des plaques :

- des cellules musculaires lisses, venues de la média artérielle, qui prédominent dans la zone scléreuse,
- des leucocytes venus du sang (monocytes-macrophages en majorité, et lymphocytes T).

Les plaques se forment sur plusieurs décennies, à partir d'épaississements fibreux normaux de l'intima, dont le développement commence dès la période foétale. Elles prédominent dans les zones de courbure, de bifurcation et de branchement de l'arbre circulatoire (= zones de fortes turbulences sanguines).

## 2.2.1 Constitution de la plaque d'athérosclérose.

Elle résulte de l'association de différents facteurs :

### 2.2.1.1 Inflammation

La plaque, à chacun de ses stades d'évolution, serait le produit d'une irritation endothéliale artérielle chronique. L'objectif initialement bénéfique et réparateur de la réaction inflammatoire se trouverait dépassé et deviendrait pathologique.

Les cellules de la plaque (cellules musculaires, monocytes-macrophages, lymphocytes) sont au cœur d'interactions multiples et intriquées avec la participation des cellules endothéliales par le biais de cytokines et autres médiateurs cellulaires comme les prostaglandines et les leucotriènes.

A partir de là, les plaquettes sont capables d'adhérer à la paroi lésée : on arrive à l'approche thrombotique de l'athérosclérose.

### 2.2.1.2 Dépôt lipidique

Une hypercholestérolémie, qu'elle soit d'origine exogène (nutritionnelle) ou endogène (déficit en récepteurs aux LDL par exemple), est un des facteurs étiologiques de l'athérosclérose.

En effet, dans ce contexte, on observe une augmentation du taux plasmatique de LDL (Low Density Protein : lipoprotéine responsable du transport du cholestérol du foie vers les organes).

Comme le nombre de récepteurs cellulaires n'est pas augmenté en conséquence, le temps de passage des LDL dans le plasma, c'est-à-dire le temps d'exposition aux facteurs pro-oxydants (environnementaux ou endogènes) est allongé.

Une fois oxydées, les LDL ne sont plus reconnues par les récepteurs cellulaires spécifiques, elles sont alors métabolisées par les macrophages activés. Ces macrophages se gorgent de lipides ; ils deviennent des cellules spumeuses et s'infiltrent dans la paroi artérielle, formant l'athérome.

De plus, les LDL oxydées ont des propriétés chimiotactiques sur les macrophages, un effet pro-coagulant sur ces cellules, cytotoxique sur les cellules endothéliales et musculaires lisses, pro-agrégant sur les plaquettes.

Elles stimulent la sécrétion de plasminogène activateur de type 1 par la cellule endothéliale, modifient les propriétés vasomotrices des artères et enfin sont immunogènes (présence d'auto-anticorps anti-LDL oxydées).

Elles peuvent induire une agrégation des particules LDL entre elles.

Toutes ces caractéristiques concourent à entretenir le phénomène athéroscléreux.

### 2.2.1.3 Thrombose

Elle marque l'évolution de l'athérosclérose.

Les plaques sont longtemps d'inoffensives surélévations jaunâtres ne gênant pas le flux artériel ; on tend de plus en plus à distinguer des plaques jeunes riches en lipides ayant une surface régulière mais fragile, et des lésions vieilles faites d'amas lipidiques et de restes de thrombus ayant une véritable coque très solide.

La rupture des premières est à l'origine des événements aigus et de la progression de l'athérosclérose.

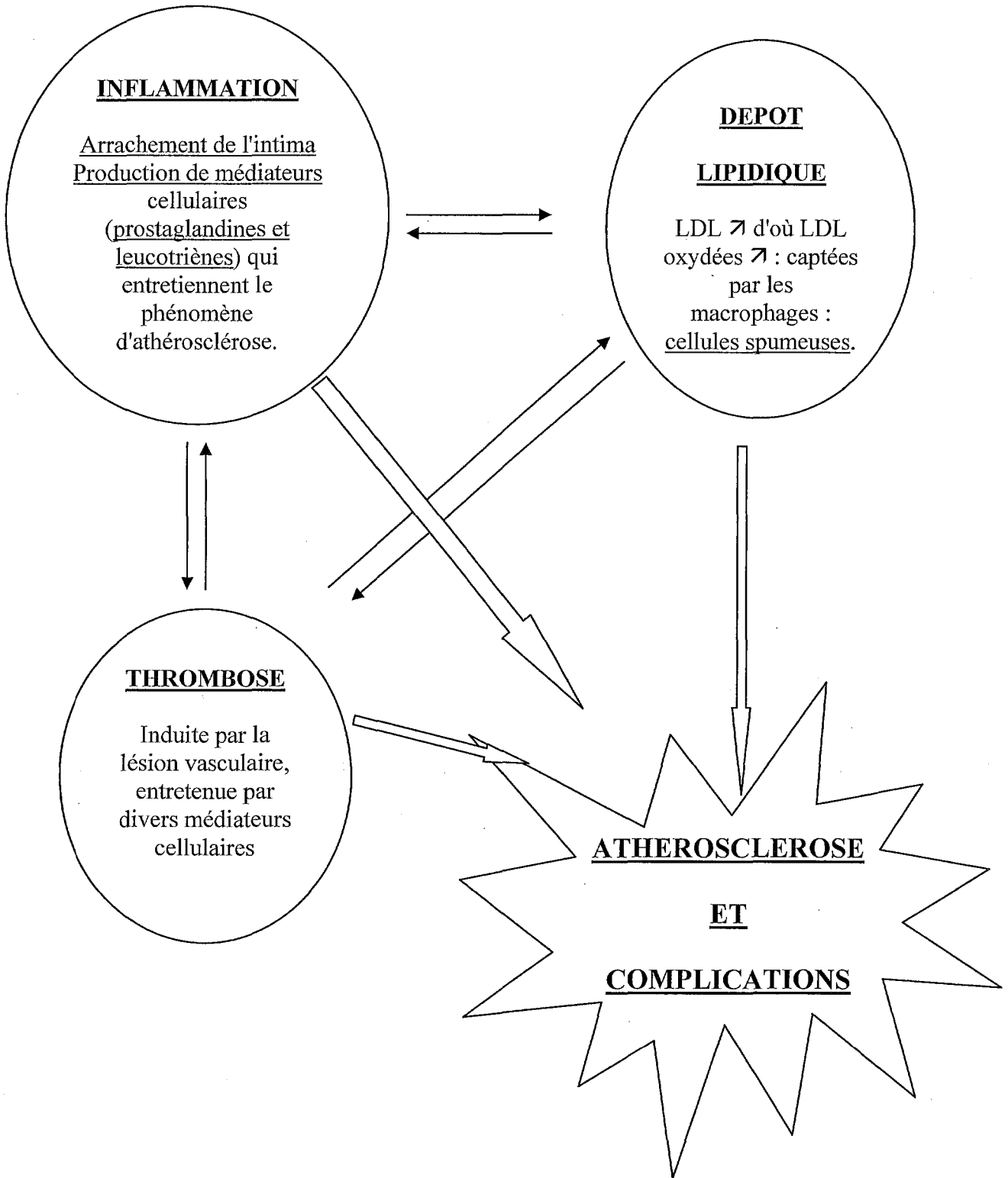
Les secondes sont des obstacles à l'écoulement du sang et la cause d'ischémie chronique.

La rupture des plaques est l'événement majeur de leur évolution, elle est suivie d'une agrégation de plaquettes à la surface du vaisseau lésé (l'agrégation est entretenue par les phénomènes évoqués plus haut).

Cette agrégation plaquettaire est le phénomène initial obligatoire de la thrombogénèse : c'est à partir de ce stade qu'on parle des complications de l'athérosclérose (cf. infra).

De façon très raccourcie, on observe un épaissement de la média artérielle après arrachement de l'intima. Il y a ensuite envahissement par les cellules spumeuses et thrombose, puis rupture de la plaque.

En réalité, on l'a vu, le mécanisme de formation de l'athérosclérose est beaucoup plus complexe : les trois grands axes évoqués (**inflammation, oxydation des LDL et dépôts lipidiques, thrombose**) sont étroitement liés, s'auto-entretiennent via de multiples interactions, sans qu'on sache avec certitude la chronologie des différents phénomènes.



### 2.2.2 Complications de l'athérosclérose

Ce qui fait de l'athérosclérose une maladie, c'est sa plus ou moins grande rapidité d'évolution et la plus ou moins grande fréquence des complications.

Après rupture de la plaque d'athérosclérose à partir de la paroi artérielle et activation des mécanismes de thrombose, la particule (lipides + coque fibreuse + caillot) ainsi formée et libérée dans le flux sanguin peut avoir divers devenir :

- elle peut accroître le volume de la plaque : il y a alors réinsertion dans l'endothélium (= formation des plaques vieillies).

- elle peut gêner l'écoulement du sang.

- elle peut se fragmenter et migrer en aval : risques d'embolies dont les conséquences sont d'autant plus graves que la taille de la plaque est importante.

- elle peut occlure une artère et provoquer une ischémie.

### 2.3 Thé et MCV : études épidémiologiques

En 1993, Hertog et al.<sup>(37)</sup> ont publié dans *The Lancet*, une étude qui fait référence dans le domaine.

Cette étude, appelée Zutphen (ville de la partie Est des Pays-Bas), est une étude longitudinale réalisée de 1985 à 1990, sur les facteurs de risques de pathologies chroniques chez 805 hommes âgés de 65 à 84 ans. Grâce à un suivi diététique sur 5 ans,



la consommation moyenne en flavonoïdes a été enregistrée : elle était de 25,9 mg/jour à l'inclusion.

Des bilans diététiques et médicaux ont été réalisés en mars et juin 1985 et en mars et juin 1990 :

-au cours de l'entretien diététique, le but était de connaître les habitudes alimentaires des hommes participant à l'étude, mais aussi leur façon de cuisiner, l'endroit où ils achetaient leurs aliments : c'est à dire évaluer la nature, la quantité et la qualité de ce qui était consommé. Toutes ces informations ont été converties en valeur énergétique et valeur nutritionnelle, avec évaluation de la teneur totale en flavonoïdes (quercétine, kaempférol, myricétine...) : la consommation en flavonoïdes a été divisée en tertiles : faible (de 0 à 19.0 mg/jour), moyenne (de 19.1 à 29.9 mg/jour), importante (supérieure à 29.9 mg/jour).

-au cours de l'entretien médical, une prise de sang veineux a été faite sur les patients pour la mesure du taux de cholestérol total et du HDL-cholestérol (détermination enzymatique). Parallèlement, les poids, tailles, tensions artérielles (2 mesures au cours d'une consultation) ont été relevés. Des informations sur l'exposition tabagique et sur l'activité physique de chaque individu ont été collectées.

En ce qui concerne l'historique médical, ont été signalées les personnes présentant un diabète, une pathologie chronique non spécifique des poumons, un cancer ainsi que des pathologies cardiovasculaires telles qu'infarctus du myocarde, angine de poitrine, antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et claudication intermittente des membres inférieurs.

Cette étude nous apprend dans un premier temps que, dans cette région, l'apport de flavonoïdes se fait majoritairement sous forme de quercétine (63%), suivi du kaempférol (32%). La source principale de flavonoïdes aux Pays-Bas est le thé noir (61%), les oignons (13%) et les pommes (10%).

La consommation quotidienne moyenne en thé dans la population étudiée était de 427 ml soit 3-4 tasses.

En ce qui concerne le mode de vie, le tabagisme et la consommation de café sont plus importants dans le tertile de faible consommation de flavonoïdes.

De même, la consommation de vitamines C et E et  $\beta$ -carotène augmente de façon significative du tertile "faible consommation en flavonoïdes" au tertile "forte consommation en flavonoïdes" (ces variations ne sont pas retrouvées dans l'étude SU.VI.MAX).

Au cours des 5 années d'étude, 185 hommes sont morts, dont 43 de maladie coronaire. Parmi eux, 20 ne présentaient aucun historique de pathologie cardiaque au début de l'étude.

Les auteurs observent une relation inverse significative entre la consommation en flavonoïdes et la mortalité due à des maladies coronaires, ainsi qu'une association inverse juste significative avec l'incidence du premier infarctus du myocarde (fatal ou non).

Il ressort des résultats obtenus que le risque relatif de mortalité par maladie coronaire et l'incidence du premier infarctus du myocarde (IDM) est environ 50 % inférieur dans le

tertile "consommation importante" par rapport au tertile "faible consommation" de flavonoïdes.

Il était important, compte-tenu des variations d'âges, d'antécédents médicaux et de mode de vie, d'ajuster les calculs de risques relatifs (RR), sans quoi il aurait été impossible de discerner les effets propres aux flavonoïdes : il y aurait eu trop d'interférences entre divers facteurs pouvant influencer les critères étudiés et aucune conclusion n'aurait été utilisable, l'étude n'aurait pas de réel intérêt.

Les résultats ajustés sont récapitulés dans le tableau suivant :

	<b>Consommation en flavonoïdes (mg/jour)</b>			p
	0 – 19.0	19.1 – 29.9	> 29.9	
<b>Mortalité par pathologie coronaire (n=805)</b>				
Nombre d'individus	268	268	269	
Décès	22	11	10	
Taux de mortalité (par 1000 personnes-années)	18.5	8.7	7.8	
RR (non corrigé)	1.00	0.47 (0.23-0.97)	0.42 (0.20-0.88)	0.015
RR corrigé (âge et diététique *)	1.00	0.34 (0.16-0.73)	0.34 (0.15-0.79)	0.008
RR corrigé (âge, diététique et facteurs de risque**)	1.00	0.32 (0.15-0.68)	0.32 (0.15-0.71)	0.003
<b>Incidence du premier IDM (fatal ou non)</b>				
Nombre d'individus	231	231	231	
Décès	16	14	8	
Taux de mortalité (par 1000 personnes-années)	16.2	13.8	7.6	
RR non corrigé (IC=95%)	1.00	0.85 (0.42-1.75)	0.47 (0.20-1.09)	0.08
RR corrigé (âge et diététique*)	1.00	0.87 (0.41-1.84)	0.49 (0.19-1.25)	0.15
RR corrigé (âge, diététique et facteurs de risque**)	1.00	0.89 (0.43-1.87)	0.52 (0.22-1.23)	0.15

\* apport énergétique total, acides gras saturés, cholestérol, alcool, café, vitamine C, vitamine E,  $\beta$ -carotène et fibres.

\*\* apport énergétique total, acides gras saturés, activité physique, indice de masse corporelle, tabagisme, taux plasmatiques de cholestérol total et de HDL-cholestérol, tension artérielle systolique.

IC : intervalle de confiance.

Au regard des résultats, on peut dire que la correction du calcul du RR souligne de façon plus marquée la relation inverse entre la consommation de flavonoïdes et les décès par accidents coronaires, ce qui donne plus de valeur et de sens au rôle protecteur évoqué des flavonoïdes vis-à-vis des pathologies coronaires.

Hertog *et al.* ont également évalué les liens qui existaient entre la consommation en flavonoïdes et les décès toutes causes confondues :

Décès toutes causes confondues	Consommation en flavonoïdes (mg/jour)			p
	0 – 19.0	19.1 – 29.9	> 29.9	
Nombre d'individus	268	268	269	
Décès	70	60	55	
Taux de mortalité (pour 1000 personnes-années)	59	47.7	42.9	
RR non corrigé (IC=95%)	1.00	0.81 (0.57-1.14)	0.72 (0.51-1.03)	0.071
RR corrigé (âge et diététique*)	1.00	0.68 (0.47-0.96)	0.67 (0.45-0.98)	0.039
RR corrigé (âge, diététique et facteurs de risques**)	1.00	0.75 (0.52-1.07)	0.72 (0.50-1.05)	0.084

\* prévalence d'une pathologie chronique (oui/non), apport énergétique total, acides gras saturés, cholestérol, café, alcool, vitamine C, vitamine E,  $\beta$ -carotène et fibres.

\*\* prévalence d'une pathologie chronique (oui/non), activité physique, indice de masse corporelle, tabagisme, taux plasmatiques de cholestérol total et HDL-cholestérol, tension artérielle systolique, apport énergétique total et acides gras saturés.

IC : intervalle de confiance.

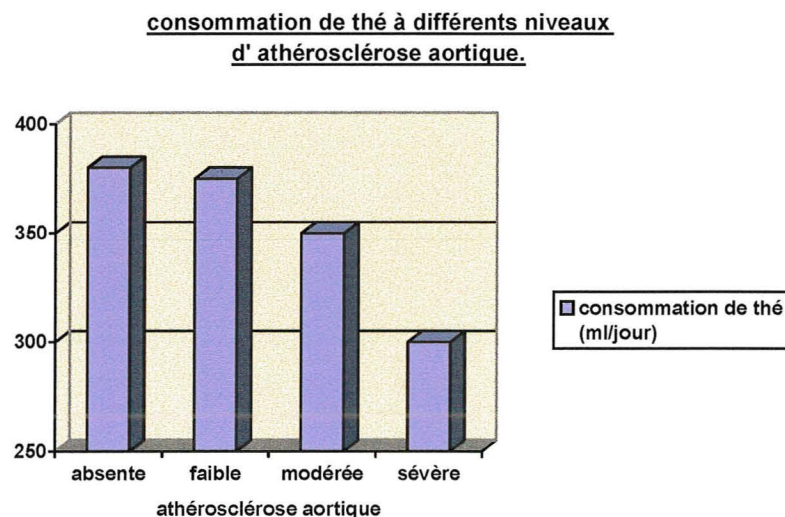
Les résultats suggèrent que la mortalité, quelle qu'en soit la cause, diminue quand la consommation en flavonoïdes augmente (cette baisse est limite significative mais persiste après ajustement du calcul du RR).

Cette étude épidémiologique met l'accent sur le rôle protecteur des flavonoïdes, notamment contre les pathologies coronaires. Bien qu'une forte consommation de flavonoïdes soit, en règle générale dans cette étude, associée à un mode de vie sain

(consommation de fruits et légumes, d'antioxydants, faible tabagisme, activité physique...), le calcul des RR corrigés permet d'évoquer un rôle propre aux flavonoïdes.

Une autre étude<sup>(38)</sup>, dans un district défini de Rotterdam, réalisée de août 1990 à juin 1993, s'est intéressée au lien qui existait entre la consommation de thé (source majeure de flavonoïdes dans les pays occidentaux) et l'athérosclérose aortique dans la population générale (hommes et femmes de 55 ans et plus : 7 983 personnes au total, sans maladie cardiovasculaire au départ). Les apports alimentaires ont été évalués par des diététiciens et l'athérosclérose a été mesurée par radiographie en visualisant des plaques calcifiées au niveau de l'aorte. Trois degrés d'atteintes aortiques ont été définis : "faible" (diamètre des plaques <1 cm), "modéré" (diamètre compris entre 1 et 5 cm) et "sévere" (diamètre des plaques >5 cm).

A l'instauration de l'étude, l'enquête alimentaire et la radiographie ont mis en évidence dans un premier temps que les sujets consommant plus de thé avaient des atteintes aortiques globalement plus faibles, comme l'illustre cet histogramme :



Les résultats ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, du tabagisme, du niveau d'éducation, de la consommation d'alcool, de café, de vitamines antioxydantes, de graisses totales et de l'apport énergétique total.

Les résultats ajustés ont montré une association inverse et significative entre la consommation de thé et les atteintes athérosclérotiques sévères de l'aorte : en effet, l'odds ratio passe de 0.54 (intervalle de confiance : IC : 95 %, 0.32-0.92) pour une consommation de thé allant de 125 à 250 ml (soit 1 à 2 tasses) par jour à 0.31 (IC : 95%, 0.16-0.59) pour plus de 500 ml (soit 4 tasses) par jour (dans cette étude, le volume d'une tasse était de 125 ml, il s'agissait de thé noir, le thé vert étant consommé de façon négligeable dans cette région).

Le lien entre ces deux critères semble plus évident chez les femmes que chez les hommes, et s'il est très marqué pour les atteintes "sévères", il l'est de façon non significative en ce qui concerne les atteintes "faibles" et "modérées".

D'autres études épidémiologiques ont été menées (cf. tableau page suivante<sup>(39)</sup>) : les différents résultats ne sont pas concordants mais les variations de méthodologies d'une étude à l'autre peuvent en être la cause.

Bien que les résultats ne soient pas toujours statistiquement significatifs, on notera que la grande majorité de ces études observe une relation inverse entre consommation de thé et incidence des maladies cardiovasculaires.

Ces différents résultats, qui s'avèrent encourageants, ont conduit à mener des expérimentations *in vivo* sur des animaux de laboratoires.

Appendix I. Overview of observational epidemiological studies investigating the effect of tea or flavonoids on cardiovascular disease

Study	Country	Outcome	RR* for 3 cups/d	95% CI	Follow-up (y)	All subjects (no.)	Cases (no.)	Weights (1/SE <sup>2</sup> )	%≥ the following no. of cups/d
<b>Cohort study</b>									
Hirvonen et al., 2000	Finland	Stroke	0.69	0.35, 1.36	6	26,415	736	75.77	17.7 ≥ 0.7 cups/d
Yochum et al., 1999	United States	CHD*	0.90	0.64, 1.26	10	34,492	438	303.14	25.0 ≥ 0.7 cups/d
		Stroke	0.73	0.38, 1.41	10	34,492	131	79.26	
Woodward and Tunstall-Pedoe, 1999	United Kingdom	CHD	2.26	1.10, 4.64	8	11,567	206	66.82	66.6 ≥ 1.3 cups/d
Hertog et al., 1997	United Kingdom	CHD	1.48	1.03, 2.12	14	1,900	131	265.79	85.8 ≥ 1.3 cups/d
Rimm et al., 1996	United States	CHD	1.47	0.95, 2.28	6	44,303	279	181.37	91.2 ≥ 2 cups/d
Keli et al., 1996	Netherlands	Stroke	0.34	0.17, 0.69	15	552	42	68.58	75.7 ≥ 1.4 cups/d
Hertog et al., 1993	Netherlands	CHD	0.29	0.11, 0.74	5	805	43	39.15	66.7 ≥ 1.1 cups/d
Klatsky et al., 1993	United States	CHD	0.95	0.80, 1.14	8	12,893	539	1,082.06	19.4 ≥ 1 cups/d
		MI*	0.91	0.74, 1.11		12,893	433	821.01	
		Stroke	0.84	0.64, 1.10		12,893	275	468.51	
Stensvold et al., 1992	Norway	CHD	0.25	0.12, 0.50	12	20,089	159	69.61	25.9 ≥ 1 cups/d
Sato et al., 1989 (green tea)	Japan	Stroke	0.68	0.56, 0.82	4	14,360	174	968.45	81.9 ≥ 1 cups/d
<b>Case-control study</b>									
Sesso et al., 1999	United States	MI	0.31	0.09, 1.02		680	340	23.76	32.0 ≥ 1 cups/d
Thrift et al., 1996	Australia	Stroke	1.51	0.89, 2.56		662	331	124.66	67.1 ≥ 1 cups/d
Gramenzi et al., 1990	Italy	MI	0.29	0.10, 0.81		936	287	31.87	23.3 ≥ 1 cups/d
Rosenberg et al., 1988	United States	MI	1.04	0.66, 1.66		351	146	163.11	39.0 ≥ 1 cups/d
Rosenberg et al., 1980	United States	MI	0.96	0.76, 1.20		1,423	472	668.96	40.9 ≥ 1 cups/d
Jick et al., 1973	United States	MI	0.91	0.63, 1.33		12,759	440	240.77	1.9 ≥ 5 cups/d
BCDSP, 1972	United States	MI	0.81	0.58, 1.13		1,380	276	311.12	60.8 ≥ 1 cups/d
<b>Additional cohort studies</b>									
	Country	Outcome	RR / OR	95% CI	Follow-up years	All subjects (no.)	Cases (no.)		Categories compared
Knekt et al., 1996	Finland	Coronary death	0.67 J	0.44, 1.00	26	5,133	473		1 <sup>st</sup> vs. 5 <sup>th</sup> quintile of flavonoid intake
			0.73 K	0.41, 1.32					
Hirvonen, 2001	Finland	MI	0.94	0.81, 1.11	6	25,372	1,122		< 1 vs. ≥ 1 cup (170 mL) /d
		Coronary death	1.09	0.91, 1.30	6	25,372	815		
Sasazuki et al., 2000 (green tea)	Japan	CAD*	0.60 J	0.3, 1.30	-	512	167		0-1 vs. ≥ 4 cups/d J
			1.1 K	0.5, 2.50					0-3 vs. ≥ 4 cups/d K
Arts et al., 2001	Netherlands	CAD	0.49	0.27 - 0.88	10	806	90		Low (0-0.49) vs. high (86-355 mg/d) catechin intake
		MI	0.70	0.39 - 1.26	10	806	90		
		Stroke incidence	0.92	0.51 - 1.68	10	806	88		
		Stroke mortality	0.81	0.36 - 1.83	10	806	47		
Geleijnse et al., 1999	Netherlands	Atherosclerosis	0.79 (M)	0.57, 1.10	-	3,454	1,061		0 vs. > 500 mL tea/d
		Moderate (M) Severe (S)	0.31 (S)	0.16, 0.59					
Hakim et al., 2002	Saudi Arabia	CHD	0.49	0.24, 0.96	-	3,430	216		0 vs. >480 mL tea/d

\* RR = relative risk; CI = confidence interval; CAD = coronary artery disease; CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction

## **2.4 Thé et MCV : évaluation des marqueurs biochimiques**

L'effet anti-athérogénique des catéchines du thé a été examiné chez les souris prédisposées à l'athérosclérose<sup>(40)</sup>, déficientes en apoprotéine apo(E). Des souris mâles déficientes en apo(E), âgées de 10 semaines, ont été soumises à une diète favorisant l'athérome pendant 14 semaines ; sur cette durée, un groupe (thé) consommait de l'eau supplémentée en extrait de thé vert (0.8 g/L), et un autre groupe (contrôle) ne recevait que de l'eau. L'extrait de thé contenait (en g/100g) : EGCG : 58.4 ; EGC : 11.7 ; EC : 6.6 ; GCG : 1.6 ; ECG : 0.5 ; caféine : 0.4. La quantité estimée de catéchines ingérée était de 1.7 mg/jour/souris.

Les résultats montrent que l'ingestion de thé n'influence pas les concentrations plasmatiques en cholestérol et en triglycérides. Par contre, les taux de lipides peroxydés plasmatiques sont significativement plus bas dans le groupe "thé" à la 8<sup>e</sup> semaine par rapport au groupe témoin [ $20.0 \pm 4.90$  (n=7) vs.  $30.3 \pm 4.14$  (n=7)  $\mu\text{mol MDA/l}$ ,  $p < 0.001$ ] suggérant que le statut oxydatif *in vivo* est amélioré par la consommation de thé. Les zones athéromateuses de l'aorte, depuis la crosse aortique jusqu'à la bifurcation fémorale, ainsi que les masses des aortes ont été significativement atténuées dans le groupe "thé" par rapport au groupe témoin (de 23 %). Les taux de cholestérol et de triglycérides au niveau aortique étaient respectivement inférieurs de 27 % et 50 % dans le groupe "thé" par rapport au groupe "contrôle". Le tableau suivant récapitule les valeurs obtenues dans les deux groupes concernant les zones athéromateuses, le poids de l'aorte (reflétant l'importance des dépôts sclérotiques), les teneurs en cholestérol et triglycérides, à la 14<sup>e</sup> semaine.



	<b>Groupe contrôle (n=16)</b>	<b>Groupe "thé" (n=17)</b>
<b>Zones athéromateuses (% de la crosse aortique)</b>	36.1 ± 8.25	27.7 ± 8.59 <sup>*a</sup>
<b>Aorte (mg)</b>	14.3 ± 2.8	11.0 ± 1.6 <sup>**b</sup>
<b>Cholestérol (µmol/aorte)</b>	0.830 ± 0.264	0.610 ± 0.189 <sup>*a</sup>
<b>Triglycérides (µmol/aorte)</b>	0.137 ± 0.077	0.068 ± 0.032 <sup>*b</sup>

\* : p<0.01      \*\* : p<0.001      <sup>a</sup> : par le test de Student      <sup>b</sup> : par le test de Welch

Ces résultats, en faveur d'un rôle protecteur du thé contre l'athérosclérose sévère, suggèrent que la consommation chronique d'extraits de thé prévient le développement de l'athérosclérose sans modifier les taux lipidiques plasmatiques chez les souris déficientes en apo(E), probablement par un mécanisme antioxydant.

Un taux élevé d'homocystéine est un marqueur aujourd'hui admis du risque cardiovasculaire.

Olthof *et al.* ont mesuré les effets du thé noir sur le taux plasmatiques d'homocystéine<sup>(41)</sup> chez 20 sujets sains (hommes et femmes). La consommation quotidienne de 4 g de thé noir solide (contenant approximativement 4.3 mmol de polyphénols, l'équivalent de 2 L de thé noir corsé) augmente les taux plasmatiques d'homocystéine : en post-prandial, l'augmentation observée est de 11 % par rapport au témoin (IC : 95 %, 0.6-1.5) ce qui n'est pas significatif.

Selon cette étude, il semble que la consommation accrue de thé soit un facteur qui augmente les taux plasmatiques d'homocystéine, pouvant ainsi suggérer une augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant, il faut noter que les doses de thé étudiées sont très largement supérieures aux doses quotidiennes habituellement consommées.

Jacques *et al.*<sup>(42)</sup> ont examiné la relation entre les concentrations plasmatiques en homocystéine et les habitudes alimentaires chez 1 960 hommes et femmes, âgés de 28 à 82 ans entre 1991 et 1994. Les résultats montrent une relation inverse entre la consommation de thé et la concentration plasmatique en homocystéine :

<b>Quantité de thé (en tasses)</b>	<b>Concentration plasmatique en homocystéine (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>p</b>
< 1/mois	9.7	
1-3/mois	9.4	0.11
1-6/semaine	9.3	0.02
1/jour	9.4	0.24
$\geq 2$ /jour	9.1	0.02

Ces résultats, qui s'opposent aux précédents, évoquent qu'une consommation régulière de thé diminuerait les taux plasmatiques d'homocystéine.

Les quelques études disponibles sur le sujet ne permettent pas à l'heure actuelle de conclure sur l'influence du thé sur la concentration d'homocystéine plasmatique.

## **2.5 Thé et lipides**

### **2.5.1 Thé et profil lipidique**

Le profil lipidique plasmatique étant un élément majeur dans la survenue de maladies cardio-vasculaires, l'effet du thé sur ce paramètre a été recherché.

Chez les animaux de laboratoire, il semble que le thé ait des effets hypocholestérolémiant. Des thés de Chine correspondant à différents niveaux de fermentation ont été testés<sup>(43)</sup> sur des rats hypercholestérolémiques. Pendant huit semaines, les rats ont été supplémentés avec les différents extraits de thé, parallèlement à un régime hypercholestérolémiant.

Le thé vert, ainsi que le thé au jasmin, de faible degré de fermentation, ont provoqué une baisse significative du cholestérol plasmatique et hépatique. Ils ont aussi minoré l'augmentation de poids hépatique due à l'accumulation de lipides.

Tous les thés ont diminué l'index athérogénique et augmenté le rapport HDL-cholestérol/cholestérol total, sans pour autant modifier de façon significative le taux de HDL-cholestérol et le taux de triglycérides, ce qui confirme la baisse du taux de cholestérol total.

D'après l'analyse des extraits de thé, les auteurs ont suggéré que le gallate d'épicatéchine et le gallate d'épigallocatechine étaient responsables de cet effet hypocholestérolémiant.

Ces résultats obtenus sur animaux de laboratoire ont été également observés chez l'homme : une étude a examiné la relation entre consommation de thé vert et lipides sériques chez 2 062 hommes japonais (49-55 ans)<sup>(44)</sup>. Après une visite médicale afin d'écartier toute pathologie particulière, un questionnaire a permis d'évaluer la consommation de thé vert ainsi qu'un nombre limité de critères sur le mode de vie comme la consommation de tabac, d'alcool, la pratique d'une activité physique.

La consommation de thé vert est inversement associée aux taux sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol (pas de lien avec le HDL-cholestérol et les triglycérides). Dans ces populations, le mode de vie associant souvent une consommation importante de thé vert et de riz, les auteurs ont donc fait un ajustement des résultats avec la

consommation de riz : il en ressort que 10 tasses de thé vert par jour permettent une diminution du cholestérol total de 6.2 mg/dl (intervalle de confiance : 95 %, 0.4-12.1) et une diminution du LDL-cholestérol de 6.2 mg/dl (intervalle de confiance : 95 %, 0.7-11.7). Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs bien que la consommation de thé vert semble être responsable d'une baisse du cholestérol sanguin.

D'autres études vont dans le même sens<sup>(45),(46),(47)</sup> : il faut tout de même rester prudent car certaines d'entre elles n'ont pas pris en compte les ajustements nécessaires (alimentation pauvre en graisse dans les pays asiatiques par exemple). Il existe également des études qui trouvent des résultats opposés, comme celle de Mura, évoquée plus haut<sup>(38)</sup>.

Malgré tout, les différents résultats semblent confirmer une action hypocholestérolémiant du thé chez l'homme, ce qui paraît capital dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

### 2.5.2 Thé et oxydation des LDL

Les études sur l'oxydation des LDL ont des conclusions parfois contradictoires ; cependant elles n'utilisent pas toutes la même méthodologie : de ce fait, les résultats ne s'excluent pas pour autant les uns les autres.

En 1997, les résultats publiés par Ishikawa *et al.*<sup>(48)</sup> sont en faveur d'une action antioxydante du thé sur les LDL.

Leur expérimentation a été réalisée en deux volets.

Il s'agissait d'une étude *in vitro* où des catéchines et des théaflavines (25-400  $\mu\text{mol/L}$ ) avaient été ajoutées à du plasma et mises ensuite à incuber pendant 3 heures à 37°C. L'oxydabilité des LDL était estimée par la mesure des diènes conjugués, des TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) et de la lipopéroxydation après addition de sulfate cuprique.

Les différentes catéchines augmentent de façon significative le temps de latence avant la formation des diènes conjugués. Cette augmentation est aussi observée avec les théaflavines de manière dose-dépendante.

Les résultats sur la susceptibilité des LDL à l'oxydation, induite *in vitro* par le cuivre, de l'addition dans le plasma de catéchines et de théaflavines (0-400  $\mu\text{mol/l}$ ) sont rassemblés dans la tableau suivant (moyennes sur trois séries d'expériences)\*:

	Temps de latence (minutes)					
	0 (contrôle)	25 $\mu\text{mol/l}$	50 $\mu\text{mol/l}$	100 $\mu\text{mol/l}$	200 $\mu\text{mol/l}$	400 $\mu\text{mol/l}$
<b>EC</b>	58.1 $\pm$ 3.0	52.9 $\pm$ 0.7	48.2 $\pm$ 3.9	53.5 $\pm$ 3.0	52.5 $\pm$ 3.6	69.9 $\pm$ 4.9♦
<b>EGC</b>	54.7 $\pm$ 5.3	55.5 $\pm$ 0.7	52.2 $\pm$ 3.7	57.3 $\pm$ 3.5	58.7 $\pm$ 4.5	58.0 $\pm$ 7.7
<b>ECG</b>	54.2 $\pm$ 6.6	51.6 $\pm$ 4.2	51.2 $\pm$ 7.3	59.5 $\pm$ 9.3	76.1 $\pm$ 10.8♦	108.7 $\pm$ 18.5♦
<b>EGCG</b>	55.2 $\pm$ 2.6	48.7 $\pm$ 3.0	56.6 $\pm$ 0.4	69.1 $\pm$ 10.1	162.0 $\pm$ 46.9★	166.0 $\pm$ 28.6★
<b>Théaflavine</b>	63.5 $\pm$ 9.2	60.8 $\pm$ 10.8	58.6 $\pm$ 8.1	62.6 $\pm$ 8.8	70.8 $\pm$ 7.9	91.2 $\pm$ 5.8♦
<b>Théaflavine monogallate</b>	58.1 $\pm$ 13.6	53.5 $\pm$ 3.8	65.7 $\pm$ 9.2	69.1 $\pm$ 11.3	87.0 $\pm$ 6.6♦	141.9 $\pm$ 14.2♦
<b>Théaflavine digallate</b>	66.9 $\pm$ 6.8	65.3 $\pm$ 14.3	74.2 $\pm$ 12.0	95.5 $\pm$ 12.8	179.7 $\pm$ 36.1♦	> 300

\* : les temps de latence avec EC, ECG, EGCG, théaflavine, théaflavine mono- et di-gallate diffèrent de façon significative parmi les groupes,  $p < 0.01$  (ANOVA).

♦, ★ : significativement différents par rapport au témoin (test de Fisher) : ♦ $p < 0.01$  ; ★ $p < 0.05$ .

Il semble que les catéchines contenant une molécule d'acide gallique (gallate d'épicatéchine et gallate d'épigallocatechine) soient à l'origine d'un retardement à l'oxydation plus important (plus de groupements hydroxyles ?).

Le gallate d'épigallocatechine, à la concentration de 400 µmol/l, retarde l'oxydation de 3 fois par rapport au témoin, alors que la vitamine E, un puissant antioxydant de référence, à la même concentration, ne retarde "que" de 2 fois.

Une partie des résultats obtenus, *in vitro*, sur les TBARS et les lipides peroxydés du surnageant (la fraction LDL avait été séparée par ultracentrifugation) mesurés après incubation avec des macrophages, est résumée dans le tableau qui suit :

<b>Catéchines/théaflavines : doses ajoutées</b>	<b>TBARS (nmol MDA/mg de protéine)</b>	<b>Péroxydes lipidiques (nmol/mg de protéine)</b>
Catéchines		
-Contrôle	15.6 ± 1.60	214 ± 2
-Epicatéchine		
100 µmol/L	9.76 ± 6.50*	196 ± 5*
400 µmol/L	4.04 ± 1.85**	6.55 ± 4.16**
-Epigallocatechine		
100 µmol/L	14.8 ± 3.70	201 ± 14
400 µmol/L	10.3 ± 0.20*	87.7 ± 16.3**
-Epicatéchine gallate		
100 µmol/L	11.4 ± 1.40	79.3 ± 7.1**
400 µmol/L	3.22 ± 0.57**	5.54 ± 2.54**
-Epigallocatechine gallate		
100 µmol/L	9.62 ± 0.85**	129 ± 19**
400 µmol/L	5.39 ± 2.03**	26.9 ± 8.1**
Théaflavines		
-Contrôle	29.0 ± 5.4	261 ± 75
-Théaflavine		
50 µmol/L	19.9 ± 1.9**	114 ± 16**
400 µmol/L	1.92 ± 1.89**	39.4 ± 3.0**
-Théaflavine mongallate		
50 µmol/L	21.0 ± 1.7*	192 ± 25**
400 µmol/L	2.82 ± 1.36**	41.7 ± 2.6**
-Théaflavine digallate		
50 µmol/L	11.3 ± 1.94**	55.9 ± 13.3**
400 µmol/L	4.81 ± 1.71**	73.1 ± 19.5**

Significativement différent du témoin : \* p<0.05 \*\* p<0.0001

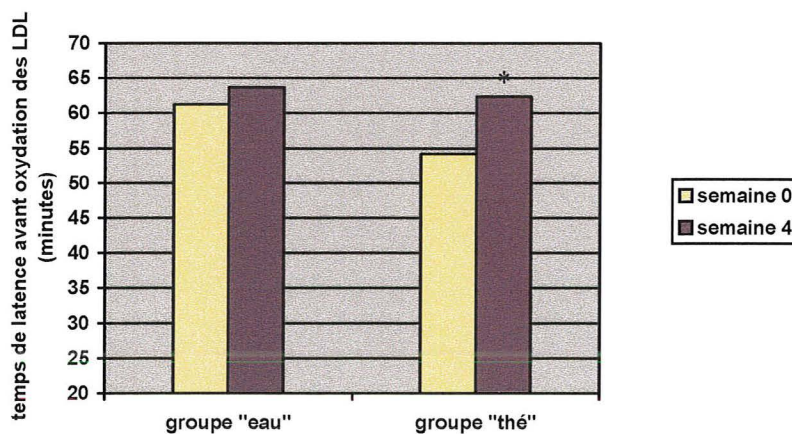
L'expérience a été reproduite *in vivo*, sur 22 volontaires masculins sains, normolipidiques, âgés de 22 ans  $\pm$  1 an (non supplémentés en antioxydants). Le principe était de leur donner, pendant 4 semaines, 750 ml de boisson, soit 5 tasses : après randomisation, un groupe a pris 750 ml de thé (11 g de Darjeeling, Twinings), le deuxième a pris 750 ml d'eau.

Des prises de sang ont été réalisées sur les différents sujets à qui il avait été conseillé de maintenir leurs habitudes alimentaires : on a observé que le temps moyen nécessaire à l'oxydation des LDL est passé de 54 minutes pour le groupe "eau" à 62 minutes pour le groupe "thé" (les valeurs de base ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes) :

	Groupe "eau" (n=8)	Groupe "thé" (n=14)
<u>Temps de latence (min.)</u>		
Semaine 0	61.3 $\pm$ 7.4	54.2 $\pm$ 11.1
Semaine 4	63.7 $\pm$ 5.9	62.4 $\pm$ 11.0*
<u>Taux de propagation</u> (nmol de diène/min./mg de protéine)		
Semaine 0	8.0 $\pm$ 1.2	9.1 $\pm$ 1.1
Semaine 4	8.0 $\pm$ 1.2	9.6 1 $\pm$ .4

\* : significativement différent du temps de latence à la semaine 0, p<0.01.

### temps de latence avant oxydation des LDL dans les groupes "eau" et "thé".



Les constituants du thé retardent l'oxydation des LDL induite par le cuivre et par les macrophages, résultats retrouvés ici *in vitro* et *in vivo*.

Une étude<sup>(49)</sup> récente confirme ces résultats. Dans cette étude, réalisée *ex vivo*, les effets d'une consommation de thés vert et noir sur l'oxydation, induite par le cuivre, des lipoprotéines ont été évalués. Les LDL n'ont pas été préalablement isolées, les auteurs partant de l'hypothèse que cette isolation, utilisée dans pratiquement toutes les études sur le sujet, pouvait interférer avec les résultats.

Quatre boissons chaudes (l'équivalent de 4 tasses standards) ont été comparées sur 20 hommes sains (moyenne d'âge : 56.2 ans  $\pm$  1.1 an) : thé vert, thé noir, eau chaude avec même teneur en théine/caféine (pour écarter l'hypothèse selon laquelle les effets observés seraient dus à cette molécule), eau chaude seule.

Les thés ont été préparés à partir de sachets contenant 7.6 g de la plante, infusés pendant 4 minutes dans 400 ml d'eau bouillante.

Les deux autres boissons contenaient soit 400 ml d'eau, soit 400 ml d'eau avec 180 mg de théine (l'équivalent contenu dans les 400 ml de thé).

L'effet antioxydant a été évalué par le temps nécessaire à la formation des diènes conjugués, la pente de la droite de propagation à l'oxydation, l'aire sous la courbe représentant l'oxydation. Les concentrations urinaires en acide 4-*O*-méthyl gallique ont été évaluées en tant que marqueurs de la prise et de la métabolisation des composés polyphénoliques du thé.

Les taux urinaires en acide 4-*O*-méthyl gallique ont été très nettement augmentés pour les groupes qui ont consommé du thé vert et du thé noir, ce qui confirme un passage systémique et une métabolisation des molécules du thé.



Dans cette étude, la théine n'affecte en rien l'oxydation des lipoprotéines. Par contre, en comparaison avec le témoin "eau", le temps nécessaire à l'oxydation est augmenté significativement avec le thé noir (gain de  $5.4 \pm 2.9$  minutes,  $p=0.05$ ) mais pas avec le thé vert malgré un gain de  $4.4 \pm 2.8$  minutes ( $p=0.17$ ). Cependant, le nombre d'échantillons est faible ce qui pourrait expliquer le manque de puissance du test.

Les autres critères étudiés n'ont pas été significativement modifiés.

Il semble donc, d'après ces valeurs, que le thé noir retarde, de manière faible mais néanmoins significative, l'oxydation des LDL induite par le cuivre.

D'autres études<sup>(50),(51)</sup> ne retrouvent pas cet effet du thé sur l'oxydation des LDL.

Dans l'étude de Van het Hof<sup>(48)</sup>, l'effet du thé (vert et noir) sur la résistance des LDL à l'oxydation a été évalué *ex vivo* et sur le sérum de volontaires sains. Pendant 4 semaines, les 45 volontaires ont bu 900 ml (6 tasses) d'eau minérale, de thé vert, de thé noir par jour. Des prises de sang ont été faites à jeun avant et après l'étude.

Parallèlement, l'effet de l'addition de thé au plasma sur la résistance de LDL isolées a été étudié grâce à une expérience *in vitro*.

Les conclusions de cette étude nous indiquent que la consommation de 900 ml de thé vert ou de thé noir par jour n'influence ni les concentrations lipidiques du sérum, ni la résistance des LDL à l'oxydation, ni les marqueurs *in vivo* des atteintes oxydatives sur les lipides, bien que le thé vert augmente l'activité antioxydante totale du plasma.

L'étude *in vitro* montre une augmentation de la résistance à l'oxydation des LDL isolées après incubation du plasma dans du thé vert et du thé noir, mais cela à de très hautes concentrations en thé ( $> 50$  mg d'extrait de thé vert/L et  $> 100$  mg d'extrait de thé

noir/L), des doses impossibles à retrouver *in vivo* dans le cadre d'une consommation "normale" de thé.

En l'état actuel des connaissances, il est difficile de conclure sur la supériorité du thé vert ou du thé noir pour protéger les LDL de l'oxydation.

Bien que les différentes études ne soient pas strictement comparables (méthodologies différentes en ce qui concerne la préparation des échantillons, la durée d'étude, et surtout la quantité de thé : 11 g<sup>(46)</sup> et 7.6 g<sup>(47)</sup> pour les études montrant un effet du thé et seulement 3 g<sup>(48)</sup> et 3.3 g<sup>(49)</sup> pour celles ne montrant aucun effet), les résultats laissent à penser que le thé a un effet bénéfique sur l'oxydabilité des LDL.

La consommation de thé semble participer à un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires, par augmentation du pouvoir antioxydant du plasma.

## **2.6 Thé et fonction de la cellule endothéliale**

Une mauvaise fonctionnalité de la cellule endothéliale contribue à la pathogénèse de l'athérosclérose. Au niveau des artères coronaires, ce dysfonctionnement est prédicteur de pathologies cardiovasculaires. De plus, ces troubles de la fonction endothéliale sont associés à une augmentation du stress oxydant. Ils peuvent être contrés par une prise en charge antioxydante<sup>(52)</sup>.

Duffy *et al.*<sup>(53)</sup> ont mené sur ce sujet une étude en cross-over. Les 50 patients randomisés, souffrant de pathologies coronaires, ont été séparés en deux groupes : le premier buvait du thé, le deuxième de l'eau, au milieu de l'étude (au bout de 4 semaines), les groupes ont été intervertis : ceux qui buvaient du thé ont bu de l'eau et vice-versa (pendant 4 semaines supplémentaires). Cette méthodologie permet de faire un lien beaucoup plus affirmatif entre le critère étudié et les résultats obtenus.

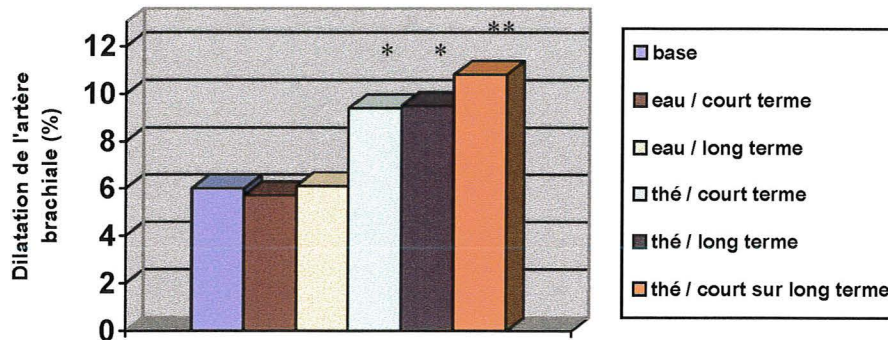
Les effets d'une consommation aiguë de thé sur la fonction endothéliale ont été évalués 2 heures après ingestion de 450 ml de thé noir (ou d'eau) ; les effets d'une consommation chronique ont été évalués après 4 semaines durant lesquelles les sujets ingéraient 900 ml/j. Les effets d'une consommation aiguë sur une consommation chronique ont été évalués en estimant la fonction endothéliale 2 heures après ingestion de 450 ml de thé chez les patients qui consommaient déjà 900 ml/j depuis 4 semaines.

La fonction endothéliale a été estimée par ultrasons, au niveau de l'artère brachiale, avant l'étude, au début de l'étude, au milieu (au moment du changement des groupes) et en fin d'étude.

Les valeurs obtenues sont reproduites dans le tableau et représentées par l'histogramme qui suivent :

	<b>Dilatation de l'artère brachiale (%)</b>
Niveau de base	6.0 ± 3.4
Eau / court terme	5.7 ± 3.9
Eau / long terme	6.1 ± 4.3
Thé / court terme	9.4 ± 3.9 *
Thé / long terme	9.5 ± 3.6 *
Thé / court terme sur du long terme	10.8 ± 4.4 **

**Effet d'une consommation aiguë ou chronique de thé et d'eau sur la dilatation de l'artère brachiale**



\* :  $p < 0.001$

\*\* :  $p < 0.02$

La dilatation étudiée, c'est-à-dire celle qui correspond à une adaptation au flux sanguin par la cellule endothéliale, est donc meilleure dans le cadre d'une consommation de thé (aiguë ou chronique, encore plus en cas de consommation aiguë sur chronique).

Parallèlement, les auteurs avaient étudié l'effet de la caféine (200 mg : l'équivalent trouvé dans 450 ml de thé), les résultats ont permis de conclure que l'effet du thé n'est pas dû à la caféine. Ils avaient également étudié la dilatation brachiale induite par les dérivés nitrés : celle-ci n'est pas modifiée par le thé (en aiguë ou en chronique), ce qui permet de penser que le thé a une action sur la dilatation induite par la cellule endothéliale (adaptation directe au flux sanguin).

Cette étude montre donc que la consommation de thé noir, sur du court ou long terme, améliore la fonction de la cellule endothéliale chez les patients atteints de maladies coronaires. Le mécanisme précis de cette action n'est, à ce jour, pas élucidé.

## **2.7 Thé et hypertension**

Une augmentation de la pression sanguine est liée à une augmentation du risque cardiovasculaire : on considère en effet qu'une augmentation de 10 mmHg de la pression systolique ou de 5 mmHg de la pression diastolique correspond à un risque relatif de maladies cardiovasculaires de 1,28.

En 1984, une étude<sup>(54)</sup> a travaillé sur ce sujet : des souris ont été soumises, pendant 3 à 5 mois, à divers stress (utilisation de différents types de cages, densité de population dans les cages importante...). Durant cette période, la moitié des souris a bu de l'eau, l'autre moitié a bu du thé vert décaféiné.

La pression artérielle mesurée dans les deux groupes à l'issue de cette étude montre un effet anti-hypertenseur potentiel du thé : elle était de 150 mmHg dans le groupe "eau", contre 133 mmHg dans le groupe "thé".

Cependant, le thé utilisé dans cette expérience était décaféiné : l'effet du thé de consommation courante (avec caféine) n'est donc pas abordé.

Quelques années plus tard, une étude s'est intéressée à la relation entre consommation de thé (fraction totale) et pression sanguine systolique chez 9 856 hommes et 10 233 femmes<sup>(55)</sup> (entre 35 et 49 ans, de la région d'Oppland en Norvège) sans antécédents de maladies cardiovasculaires et de diabète. La pression sanguine systolique évolue, d'après les résultats obtenus, inversement à la consommation de thé : on observe une baisse de 2.1 mmHg pour les hommes et de 3.5 mmHg pour les femmes, dans le groupe consommateur de thé.

La baisse observée ici est plus faible que celle de l'expérience précédente : cela peut s'expliquer par la présence de la caféine qui est plutôt hypertensive.

Ainsi, le thé semble contribuer à une régularisation de la pression sanguine. Une consommation régulière pourrait donc favoriser une protection contre les accidents cardiovasculaires provoqués par une hypertension.

## **2.8 Autres hypothèses mécanistiques**

### **2.8.1 Thé et réactions inflammatoires**

La réaction inflammatoire est le mode de défense de l'organisme face à diverses agressions (physique, chimique, biologique).

Elle est en général limitée en durée et en intensité et conduit à la restauration de l'intégrité du tissu lésé ; il arrive cependant que le processus s'emballe ou s'auto-entretienne et devienne pathologique.

Elle est le résultat de l'enchaînement de diverses étapes : les lésions cellulaires primitives provoqueront des réactions vasculaires (hyperhémie par vasodilatation puis exsudation de plasma et de protéines plasmatiques du fait de l'augmentation de la perméabilité capillaire, conduisant à un œdème et entraînant une douleur).

Sur le plan cellulaire, les premières cellules concernées sont les **mastocytes** qui subissent une **dégranulation** : il y a **libération d'histamine** (contraction des fibres musculaires lisses et dilatation des capillaires sanguins), une **synthèse de prostaglandines, de thromboxane et de leucotriènes** (cf. schéma), **de facteurs chimiotactiques et du PAF** (platelet activating factor).

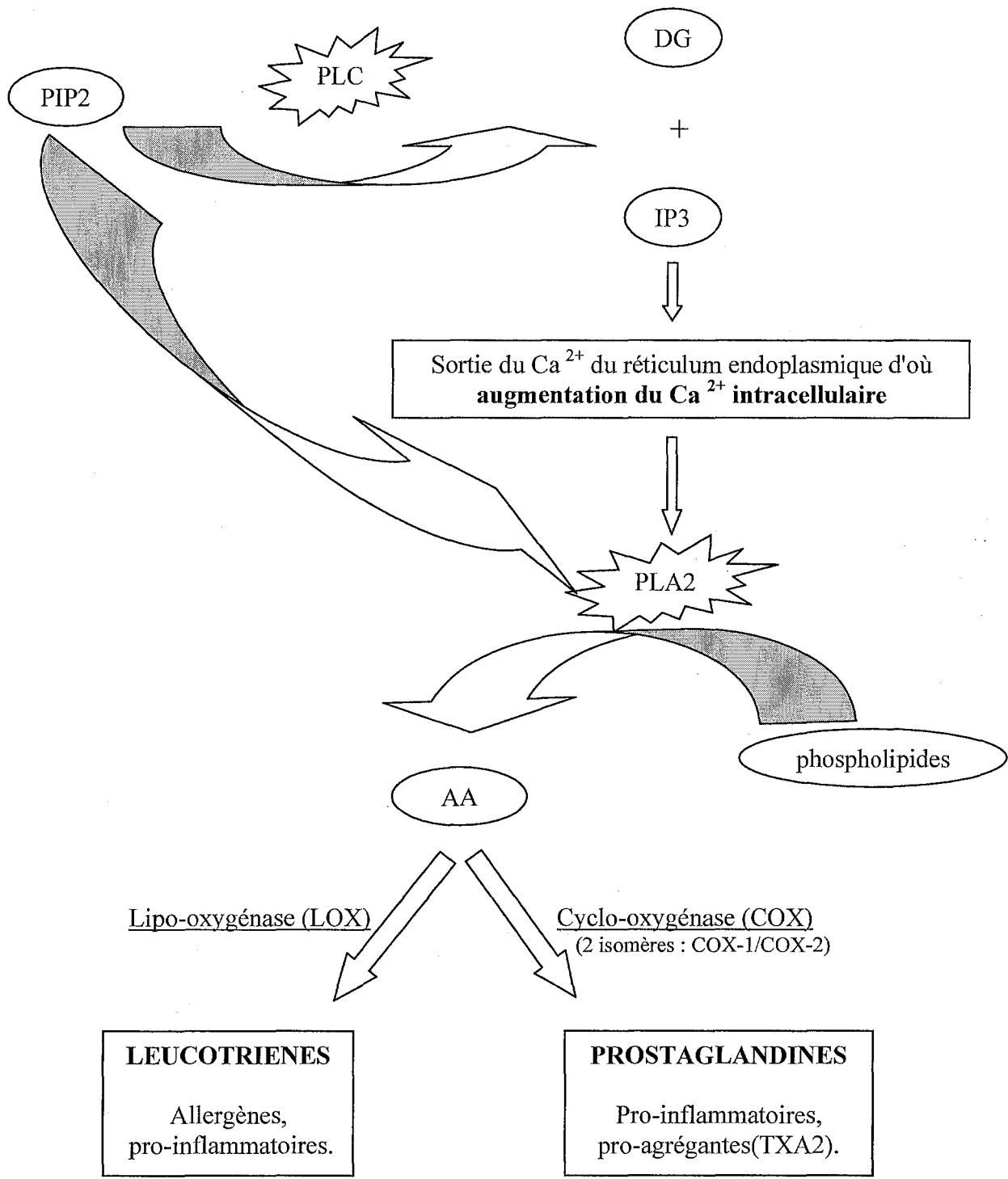
Les facteurs chimiotactiques ainsi libérés attirent sur les lieux d'autres cellules immunitaires : les **basophiles**, les **éosinophiles**, les **neutrophiles** qui sont capables de **phagocytose** (= digestion des bactéries, substances étrangères et produits résultant de la dégradation locale des tissus).

Ce phénomène s'accompagne de la **production de radicaux libres**.

D'autres cellules, les **macrophages** arrivent sur le terrain et nettoient le foyer inflammatoire, les **fibroblastes** prolifèrent et reconstituent le tissu atteint.

Les macrophages agissent par phagocytose, ils libèrent donc aussi des radicaux libres ; ils sécrètent également une interleukine **IL1**, qui sert de messenger pour les lymphocytes qui entrent alors en jeu (lymphocytes tueurs, lymphocytes producteurs d'anti-corps) : c'est une "hormone de l'inflammation".

La voie de synthèse des prostaglandines, du thromboxane et des leucotriènes à partir des phospholipides membranaires (PIP<sub>2</sub>), essentielle dans le processus inflammatoire, est schématisée ci-après.



PIP2 : phosphatidyl inositol  
PLC : phospholipase C  
DG : diacylglycérol  
TXA2 : thromboxane A2

IP3 : inositol triphosphate  
PLA2 : phospholipase A2  
AA : acide arachidonique



L'action anti-inflammatoire du thé semble reposer sur plusieurs mécanismes :

➤ effet antioxydant :

Comme on vient de le mentionner, l'inflammation produit des radicaux libres par le phénomène de phagocytose (macrophages, polynucléaires) : les composants du thé, en tant qu'antioxydants s'opposent à ce processus.

➤ effet sur le métabolisme des prostaglandines :

L'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes, y compris ceux du thé, passe en partie par l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique, donc de la production de prostaglandines pro-inflammatoires.

L'action apparaît à trois niveaux : PLC, PLA2, LOX/COX :

▫ il n'y a pas de mesure directe rapportée sur l'effet des flavonoïdes sur la PLC. Il semble cependant qu'il existe une inhibition indirecte. En effet, pour être active, la PLC doit être phosphorylée par une protéine tyrosine kinase. Les flavonoïdes, en inhibant cette protéine tyrosine kinase, bloque l'activation de la PLC et, par conséquent, la formation d'IP3 et de DAG<sup>(56)</sup>.

▫ l'activité de la PLA2 est inhibée par les catéchines du thé vert comme l'évoque une étude expérimentale chez le rat<sup>(57)</sup>. Un groupe non supplémenté en catéchines, un groupe supplémenté avec 0.5 % de catéchines, et un groupe supplémenté avec 1 % de catéchines ont été suivis après induction d'un diabète par streptozotocine. L'activité de la PLA2 mesurée était augmentée respectivement de 91 %, 50 % et 56 % dans les trois groupes par rapport à un groupe témoin non supplémenté et non diabétique.

l'inhibition de la LOX observée expérimentalement pourrait passer par une chélation du fer. Pour la COX, il peut s'agir d'une activation des inhibiteurs ou d'une inhibition des activateurs<sup>(58)</sup>.

Une étude menée sur des souris ayant une arthrite induite par le collagène a permis de confirmer ce phénomène<sup>(59)</sup>. La moitié des souris ayant reçu dans leur eau de boisson des polyphénols de thé vert, l'autre moitié ayant reçu de l'eau de boisson, l'analyse des articulations dans les deux groupes de souris (Western blot) a montré des taux de COX-2 inférieurs dans le groupe "polyphénols de thé vert". Ces résultats indiquent que l'effet anti-inflammatoire du thé passe probablement par une inhibition de la COX-2.

Les actions respectives sur la LOX et sur la COX semble dépendre de la nature des flavonoïdes<sup>(54)</sup> :

-l'inhibition de la COX est supérieure à celle de la LOX pour les composés flavonoïques ayant peu de groupements hydroxyles.

-les molécules non planes apparaissent être de meilleurs inhibiteurs de la LOX que les molécules planes.

Les concentrations ont également une importance : la COX peut être activée par la quercétine et de nombreux autres flavonoïdes avec de hautes concentrations de substrat (l'acide arachidonique), alors qu'à de faibles concentrations de substrat, la quercétine est inhibitrice.

D'après les résultats obtenus à ce jour, cette piste de l'inhibition du métabolisme des prostaglandines est très largement privilégiée.

➤ effet sur les cellules de l'inflammation :

On suppose également une action des flavonoïdes sur les différentes cellules de l'inflammation<sup>(54),(60)</sup> :

-inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et B.

-inhibition de la prolifération, des sécrétions et de la dégranulation des mastocytes : des basophiles, l'équivalent des mastocytes mais dans le compartiment sanguin, mis en contact avec de la quercétine (50 µmol) pendant 30 minutes, remis en suspension après deux rinçages, répondent à la présence d'antigène par une libération normale d'histamine. Par contre, si la sécrétion d'histamine est déclenchée et qu'ensuite on ajoute la quercétine à 2, 5, 10 ou 15 minutes après l'introduction de l'antigène, on observe à chaque fois (quel que soit le moment d'addition de la quercétine) un arrêt de la libération de l'histamine.

On peut également observer un antagonisme vis-à-vis de la bradykinine, sécrétée lors des réactions inflammatoires.

-inhibition de la libération des enzymes lysosomales des neutrophiles activés, inhibition de la myéloperoxydase (MPX : enzyme des neutrophiles), de la migration des neutrophiles.

-inhibition de la migration des leucocytes.

-inhibition de la dégranulation des éosinophiles.

-inhibition de l'activité pro-inflammatoire des plaquettes (par libération de TXA<sub>2</sub>, de sérotonine, TGF-β (tumor growth factor)...).

-diminution de la synthèse des médiateurs cellulaires, des facteurs chimiotactiques, des molécules qui interviennent dans l'adhésion (ex. : ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1).

Ce ne sont pour l'instant que des pistes de recherche, des observations qui mériteraient confirmation, mais qui ouvrent des hypothèses de travail intéressantes.

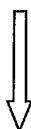
## 2.8.2 Thé et hémostase

Des études épidémiologiques ayant montré une relation inverse entre la consommation de flavonoïdes et l'activation plaquettaire, on rappellera brièvement les principes de l'hémostase :

### **1° phase : HEMOSTASE PRIMAIRE**

- ❖ Adhésion plaquettaire (sur la lésion vasculaire).
- ❖ Activation plaquettaire (activée par le collagène).
- ❖ Agrégation plaquettaire (dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ ).

↳ Formation du clou plaquettaire.



### **2° phase : COAGULATION PLASMATIQUE**

= suite d'activations de protéines plasmatiques (réactions enzymatiques) dans lesquelles interviennent le  $\text{Ca}^{2+}$  et des phospholipides de membranes cellulaires qui focalisent le phénomène.

↳ formation du caillot de fibrine.



### **3° phase : FIBRINOLYSE**

= ensemble des processus physiologiques qui conduisent à la lyse du caillot de fibrine.

A cela, il faut ajouter le rôle du métabolisme de l'acide arachidonique vu précédemment dont une des finalités est de produire des prostaglandines pro-agrégantes.

Pignatelli *et al*<sup>(61)</sup> avait conclu par leurs travaux que l'agrégation plaquettaire induite par le collagène était associée à une "explosion" de peroxyde d'hydrogène, qui contribuait à activer la voie de la phospholipase C. Le but de leur nouvelle étude a donc été de vérifier si l'action inhibitrice des flavonoïdes sur l'agrégation plaquettaire passait par leurs propriétés antioxydantes.

Pour cela, ils ont testé *in vitro* l'effet de deux flavonoïdes (quercétine et catéchine) sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et sur l'adhésion plaquettaire au collagène.

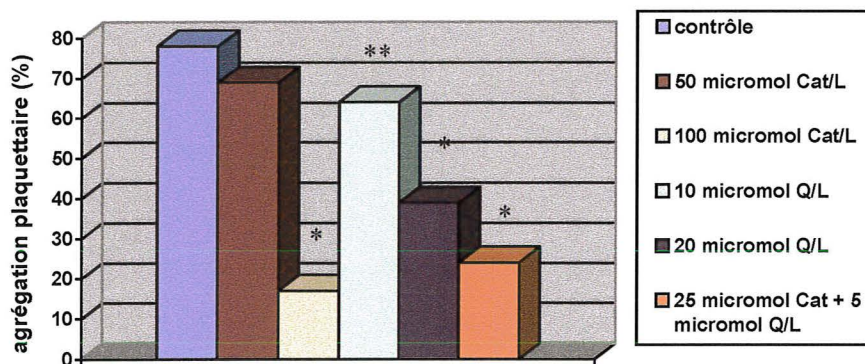
Les résultats de cette étude montrent que :

↳ La catéchine et la quercétine inhibent la production plaquettaire de peroxyde d'hydrogène induite par le collagène. L'association de 5 µmol /L de quercétine avec 25 µmol/L de catéchine réduit de façon significative cette production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induite par 10 puis 20 mg /L de collagène, alors qu'à des concentrations identiques, aucune des deux molécules testées ne sont efficaces si elles sont utilisées seules.

↳ Les deux flavonoïdes inhibent l'agrégation plaquettaire induite successivement par 10 puis 20 mg/L de collagène (le taux d'inhibition est conditionné par les concentrations utilisées : ex. : pour 2 mg/L de collagène, 100 µmol/L de catéchine et 20 µmol /L de quercétine inhibent l'agrégation plaquettaire respectivement de 75 % et 50 %. Pour 4 mg/L de collagène, on observe respectivement une inhibition de 39 % et

43 %). Là encore, l'association de 25  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine à 5  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine, qui n'agissent pas seules à de telles concentrations, inhibent de façon significative (55 %) l'agrégation plaquettaire induite par les deux concentrations de collagène.

**inhibition de l'agrégation plaquettaire par catéchine et quercétine (2 mg/L de collagène)**



Significativement différent du collagène seul : \* :  $p < 0.01$  \*\* :  $p < 0.05$

↳ La mobilisation du  $\text{Ca}^{2+}$ , exprimée en pourcentage de variation de concentrations intracellulaires, est diminuée par la quercétine et la catéchine. Dans les plaquettes activées par 4 mg/L de collagène, 100  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine et 20  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine diminuent la mobilisation de calcium de 71 % et 65 %. L'association des deux molécules est plus efficace que les molécules seules : 25  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine plus 5  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine provoquent une diminution des variations de concentrations calciques de 71 %. Des résultats similaires sont obtenus avec 8 mg/L de collagène.

↳ La production d'IP3 (marqué au  $^{32}\text{P}$ ), qui reflète l'activation de la PLC, est inhibée par la quercétine et la catéchine : pour 10 mg/L de collagène, 100  $\mu\text{mol/L}$  de

catéchine et 20  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine diminuent respectivement la production d'IP3 de 50% et 93 %. L'association de 5  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine avec 25  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine offre une inhibition de 72 % (même type de résultat avec 20 mg/L de collagène).

↳ La catéchine et la quercétine seules inhibent l'adhésion des plaquettes au collagène, celle-ci étant quasiment complétement annulée par 100  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine et 20  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine. L'incubation des plaquettes avec 5  $\mu\text{mol/L}$  de quercétine plus 25  $\mu\text{mol/L}$  de catéchine permet d'observer une inhibition de l'adhésion des plaquettes de 85 %.

Les résultats ont été obtenus avec des concentrations similaires à celles en flavonoïdes retrouvées après consommation de thé, ce qui valide l'intérêt de ces expériences.

En résumé de cette étude, les différents résultats obtenus permettent d'évoquer que les flavonoïdes agissent à plusieurs niveaux pour inhiber le mécanisme de thrombose.

De plus, **l'effet synergique** des flavonoïdes, apportés par le thé, jouerait sur l'efficacité mesurée.

Duffy et al.<sup>(62)</sup> ont testé l'effet de la consommation de thé sur l'agrégation plaquettaire chez 49 patients avec une pathologie coronaire. Après randomisation, les sujets ont bu 450 mL soit de thé noir soit d'eau et une première série d'analyses a été effectuée (consommation aiguë). Les sujets ont ensuite bu 900 mL de thé ou d'eau par jour pendant 4 semaines (consommation chronique). *Ex vivo*, l'agrégation plaquettaire dans du plasma enrichi en plaquettes a été évaluée en réponse à la concentration en ADP et au peptide activateur de la thrombine au début de l'étude, à 2 heures et à 4 semaines.

Une réponse dose-dépendante a été observée avec chaque agoniste, mais aucun résultat n'a été modifié après consommation de thé, qu'elle soit aiguë ou chronique (la teneur en flavonoïdes du plasma a permis de confirmer l'absorption des flavonoïdes du thé).

Malgré des résultats divergents, il semble que les constituants du thé peuvent modifier les facteurs influençant l'agrégation plaquettaire : le mécanisme précis de cette inhibition n'a pas été clairement établi. Cependant, certains résultats obtenus vont dans le même sens que les études épidémiologiques et suggèrent que la consommation de thé pourrait effectivement diminuer l'agrégation plaquettaire.

De nombreuses études ont donc été menées pour tenter d'élucider par quel mécanisme le thé agirait comme un protecteur contre les maladies cardiovasculaires et ainsi tenter d'expliquer les données épidémiologiques.

Les résultats sont ambivalents et on manque encore d'études *in vivo* chez l'homme.

Il semble cependant que le thé, de par les propriétés de ces constituants, agisse favorablement contre les MCV en interférant aux principaux niveaux de formation de l'athérosclérose.

Plusieurs mécanismes semblent donc imbriqués, plusieurs molécules sont impliquées, et il est plus que probable qu'il y ait une synergie d'action, ce qui rend encore plus complexes (mais aussi plus intéressants!) les travaux à venir.



### **3 THE ET PATHOLOGIES CANCEREUSES**

### **3.1 Rappels sur la cancérogénèse.**

(63), (64)

Le cancer représente en France, comme dans la plupart des pays industrialisés, un problème majeur de santé publique par le nombre de personnes atteintes, par l'augmentation du nombre de nouveaux cas chaque année et par la gravité de la maladie dont l'issue est souvent fatale à court terme. Il implique des traitements lourds pour le patient et qui représentent une charge socio-économique importante.

Dans un organisme sain, les dizaines de milliards de milliards de cellules constituant les différents tissus naissent et meurent de façon à maintenir la forme, l'architecture et les fonctions propres à chaque organe ou système ; la prolifération des cellules est régulée par leurs voisines (phénomène d'inhibition de contact), pour maintenir l'harmonie de l'ensemble.

Les cellules cancéreuses brisent cette harmonie, en plusieurs étapes bien décrites par les anatomopathologistes : hyperplasie (nombre anormalement élevé de cellules), dysplasie (anomalie dans la forme et l'orientation des cellules):

Ces deux états sont qualifiés de stades pré-cancéreux qui peuvent être franchis lorsque les cellules deviennent franchement anormales, formant une tumeur *in situ*. Si celle-ci se développe et atteint les tissus environnants, on parle de cancer invasif, dont certaines cellules, migrant par voie sanguine ou lymphatique, vont plus ou moins rapidement former des métastases à distance.

La cancérogénèse est en fait un processus qui résulte de l'expansion clonale d'une cellule, qui a acquis par le jeu de l'accumulation de mutations génétiques, des avantages de croissance.

L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique est longue et se fait en trois principales phases :

### **3.1.1 1° phase : l'initiation**

Elle ne concerne qu'une seule cellule qui est ainsi "initiée". Elle est obtenue par un seul facteur (chimique, physique, génétique), en une seule fois.

Cette étape est irréversible et correspond à une immortalisation cellulaire.

La cellule initiée répond anormalement aux signaux de son environnement (insensibilité aux facteurs inhibiteurs de croissance, de différenciation cellulaire ou de mort cellulaire programmée), sa régulation homéostatique est perturbée.

Les modifications ayant lieu à ce niveau du processus de cancérogénèse s'observent au niveau du génome de la cellule (pour être transmises à la descendance) : les altérations génétiques sont de différents types selon qu'il s'agit de mutations géniques, d'aberrations et remaniements chromosomiques ou de dommages structurels sur la molécule d'ADN.

Les mutations qui touchent les pro-oncogènes (qui deviennent des oncogènes ou gènes inducteurs de tumeurs) ou les anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs) sont particulièrement critiques.

Les cancérogènes chimiques peuvent aussi provoquer des altérations primaires de l'ADN : alkylation des bases, formation d'adduits, de pontages ou de coupures de brins d'ADN. Les radicaux libres oxygénés participent largement à la production d'altérations

de l'ADN : le nombre total de dommages oxydatifs par cellule a été estimé à  $10^4$  par jour.

A ce stade, le nombre de lésions formées est fonction :

-de la capacité de la cellule à métaboliser les agents chimiques (métabolisation qui peut, selon le cas, activer ou inactiver la molécule toxique : cas des mono-oxygénases à cytochrome P<sub>450</sub> qui rendent plus hydrophiles les molécules hydrophobes, facilitant ainsi leur élimination urinaire après les réactions de détoxification de la phase II ; dans des cas particuliers, ces mêmes enzymes activent certains cancérigènes chimiques comme le benzo(a)pyrène, l'aflatoxine B1 par exemple.).

C'est en fait l'équilibre entre les différents systèmes enzymatiques impliqués dans l'activation métabolique et la détoxification des cancérigènes qui est crucial puisqu'il détermine le pouvoir cancérigène réel d'une molécule une fois dans l'organisme.

-de l'efficacité des systèmes cellulaires de réparation de l'ADN : dans la majorité des cas, les lésions de l'ADN sont prises en charge par ces mécanismes dont la fonction est d'éliminer la lésion et de restaurer l'intégrité structurelle et fonctionnelle de l'ADN : cette réparation fidèle a lieu dans 85% des cas. Dans quelques cas, la réparation est dite infidèle (système SOS) : la survie de la cellule est assurée mais des lésions mutagènes peuvent persister : naissance d'une cellule initiée.

### 3.1.2 2° phase : la promotion

Elle consiste en une série d'étapes qui permet à la cellule initiée d'évoluer jusqu'au stade de cancer *in situ*. Chacune de ces étapes est réversible.

Divers facteurs, dits épigénétiques (ne concernent pas le génome), participent à cette phase de promotion : immunitaires, hormonaux, facteurs de croissance.

Tous conduisent à la perturbation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, de l'expression des gènes, des mécanismes de signalisation cellulaire (jusqu'à l'inhibition de la communication intercellulaire). La production de radicaux libres oxygénés provenant du métabolisme cellulaire ont été mis en cause dans les mécanismes de promotion tumorale : divers types de promoteurs tumoraux peuvent favoriser la formation d'espèces réactives oxygénées (mécanismes directs ou indirects). La détoxification des RLO est assurée par des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) qui ont la capacité d'inhiber l'action des promoteurs tumoraux au niveau biochimique et cellulaire.

La promotion est assimilable à une transformation cellulaire, elle ne peut avoir lieu qu'après l'initiation.

### 3.1.3 3° phase : la progression

Il s'agit d'une série d'événements que subissent les cellules-filles transformées, descendantes des cellules promues.

C'est au cours de cette phase que la tumeur devient clinique.

Il existe une sélection permanente des clones les plus malins, c'est-à-dire les plus agressifs (temps de doublement, capacité d'invasion, de dissémination). La finalité de cette sélection est de conserver les cellules capables de métastaser dans l'organisme : c'est la phase finale d'invasion.

Concernant les études épidémiologiques sur la relation entre le thé et les cancers, certains résultats intéressants ont été approfondis en laboratoire et quelques mécanismes ont ainsi pu être décrits.

### **3.2 Thé et cancer de l'œsophage**

Des études de corrélations géographiques ont permis d'évoquer une relation positive entre la consommation de thé et les cancers de l'œsophage (études menées en Iran et au Japon <sup>(65), (66)</sup>). Cependant, il est important de noter que ces études ne prenaient pas en compte d'autres facteurs pouvant influencer les résultats (facteurs génétiques et environnementaux).

De plus, dans les régions où la prévalence des cancers de l'œsophage est liée à la consommation de thé, les pratiques culturelles incitent à boire le thé très chaud. Il est donc plus que probable que ce soient les hautes températures qui soient responsables des lésions de la muqueuse œsophagienne. Cette hypothèse imputant la responsabilité des cancers de l'œsophage à la température du thé plutôt qu'à sa nature chimique, a été confirmée par la suite : le thé consommé à température normale n'induit pas de cancers de l'œsophage <sup>(67), (68)</sup>.

Une étude a même renforcé l'idée du rôle protecteur du thé dans les cancers de l'œsophage : une étude cas-témoin menée en Chine <sup>(69)</sup> a mis en évidence une relation dose-réponse entre la consommation de thé vert et la réduction du risque de cancer de l'œsophage (indifféremment chez les hommes et chez les femmes). Le risque étudié diminuait d'environ 50% chez les consommateurs réguliers de thé vert.

### **3.3 Thé et cancer de l'estomac**

Diverses études cas-témoins ont en effet décrit une relation inverse entre consommation de thé et cancer de l'estomac : en Chine<sup>(70)</sup>, au Japon<sup>(71)</sup>, en Suède<sup>(72)</sup>, à Taiwan<sup>(73)</sup> et en Turquie<sup>(74)</sup>.

Une étude<sup>(75)</sup> sur 22 834 japonais a mis en évidence qu'une consommation importante de thé vert (7 tasses ou plus par jour) était associée à une baisse de 31 % du risque de développer un cancer de l'estomac.

### **3.4 Thé et cancer de l'intestin**

Dans ce domaine aussi les résultats des différentes études épidémiologiques sont contradictoires, mais là encore, l'absence d'ajustement avec les différents facteurs de risques (âge, consommation d'alcool...) peut expliquer ces divergences.

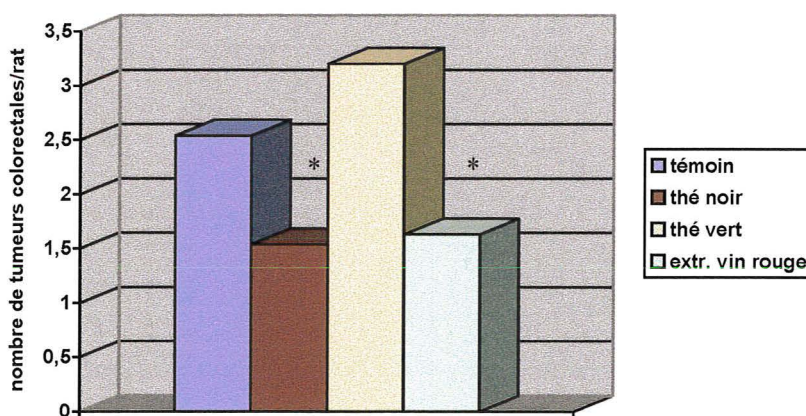
Une étude prospective<sup>(76)</sup>, menée aux Etats-Unis (Iowa Women's Health Study) sur une cohorte de 35 369 femmes ménopausées, a conclu que, pour les femmes qui consommaient environ 2 tasses de thé par jour (soit 474 ml), le risque relatif de développer ce type de cancer était de 0.68 par rapport à celles qui ne buvaient pas de thé ou de façon occasionnelle.

Une étude<sup>(77)</sup>, menée par une équipe italienne sur des rats, a analysé dans quelle mesure les polyphénols extraits du thé noir, du thé vert et du vin pouvaient influencer sur le cancer

de l'intestin induit par l'azoxyméthane (AOM). Des rats mâles F344 (susceptibilité à développer un cancer du côlon) ont reçu pendant 10 semaines des injections d'AOM (7.4 mg/kg en sous-cutané, à raison d'une injection par semaine). Ils ont ensuite été répartis en plusieurs groupes, selon qu'ils recevaient du thé noir, du thé vert ou des extraits de vin rouge en complément de leur alimentation (riche en graisses), à une dose de 50 mg/kg de poids corporel, sur une période de 16 semaines.

Dans les groupes de rats traités par le thé noir et par les extraits de vin rouge, une diminution significative ( $p < 0.05$ , loi de Poisson) des tumeurs colo-rectales est observée par rapport au groupe témoin [en moyenne  $2.54 \pm 1.6$  tumeurs/rat dans le groupe témoin contre  $1.54 \pm 1.4$  dans le groupe supplémenté en thé noir et  $1.63 \pm 1.6$  dans le groupe supplémenté en extraits de vin rouge ( $3.2 \pm 1.9$  dans le groupe supplémenté en thé vert)].

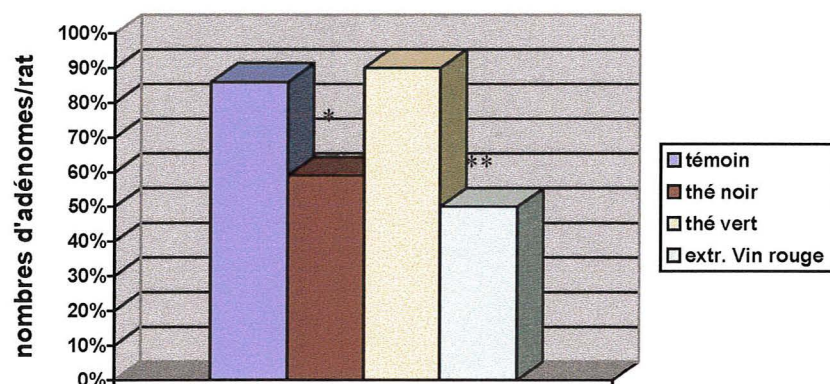
Les résultats sont représentés dans l'histogramme suivant :



\* :  $p < 0.05$



Dans les groupes "thé noir" et "extraits de vin rouge", significativement moins de rats ont présenté des adénomes par rapport au groupe témoin [86 % des rats (19 sur 22) dans le groupe contrôle, 59 % (13 sur 22) dans le groupe "thé noir" ( $p < 0.05$ , loi de Poisson), 50 % (11 sur 22) dans le groupe "extraits de vin rouge" ( $p < 0.01$ , loi de Poisson) ont développé des adénomes (90% soit 18 rats sur 20 dans le groupe thé vert)] :



\* :  $p < 0.05$

Ces résultats montrent que la consommation de thé noir (mais aussi d'extraits de vin rouge) peut s'opposer au mécanisme de cancérogénèse du côlon-rectum induit par l'AOM. D'après les auteurs, l'effet serait dû à des propriétés antioxydantes et non à un effet sur le métabolisme de l'AOM.

Dans cette étude, les résultats sur le thé vert sont plutôt négatifs, un tel effet a également été décrit par d'autres auteurs (tels que Weisburger *et al.*<sup>(78)</sup>). D'autres travaux ont, en revanche, trouvé un rôle protecteur du thé vert (Yamane<sup>(79)</sup>).

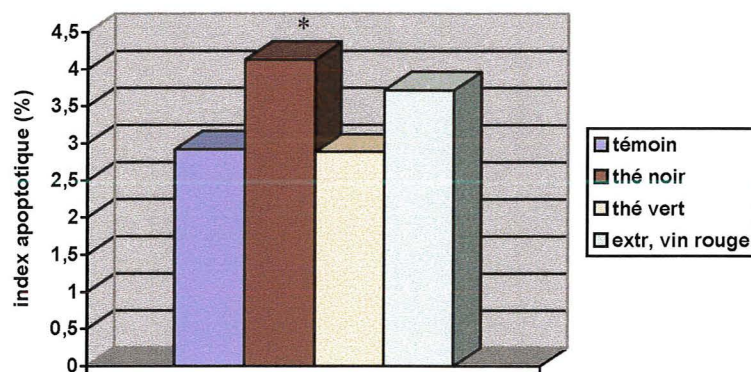
Selon Caderni *et al.*, le mode d'administration (thé dans l'eau de boisson ou thé en poudre) pourrait être la cause de cette divergence.

Un mécanisme d'action a été proposé par les auteurs de cette étude.

En effet, les tumeurs observées chez les rats ayant reçu du thé noir ont un index apoptotique significativement plus élevé ( $p < 0.05$ , ANOVA) que dans les tumeurs du groupe témoin [respectivement  $2.92 \pm 0.25$ ,  $4.13 \pm 0.46$  pour le groupe contrôle et le groupe "thé noir", ( $2.88 \pm 0.30$  et  $3.72 \pm 0.46$  pour le groupe "thé vert" et le groupe "extraits de vin rouge")].

Par contre, l'index apoptotique des tissus normaux ne varie pas d'un groupe à l'autre.

Les résultats obtenus dans les tissus tumoraux sont représentés ci-dessous :



\* :  $p < 0.05$

D'après les auteurs, l'effet protecteur du thé contre les cancers pourrait donc passer par une induction de l'apoptose des cellules tumorales, tout en préservant les cellules saines.

### **3.5 Thé et cancer du pancréas**

Les résultats sont parfois opposés mais là encore les méthodologies suivies sont en partie responsables.

A noter deux études prospectives réalisées aux Etats-Unis, sur un long terme (entre 16 et 50 ans) qui ont trouvé un risque réduit de développer un cancer du pancréas chez les sujets consommateurs de thé : la première<sup>(80)</sup>, menée sur une cohorte d'anciens élèves de l'Université d'Harvard, n'a pourtant pas trouvé de relation dose-effet, mais la seule information sur la quantité de thé consommée remonte au moment de l'entrée à l'Université.

La seconde<sup>(81)</sup>, basée sur les membres d'une communauté de retraités et disposant de meilleures informations quantitatives sur la consommation de thé, a trouvé une réduction du risque en fonction de la dose quotidienne.

### **3.6 Thé et cancers du sein, de l'ovaire**

Des relations inverses ont été retrouvées entre consommation de thé et cancer du sein et de l'ovaire<sup>(82)</sup> mais les résultats des différentes études ne sont pas cohérents.

Récemment, une équipe a étudié l'association d'une consommation régulière de thé (avant le diagnostic de cancer du sein) et les risques de rechutes du cancer du sein<sup>(83)</sup>.

Cette étude a commencé en 1988, où les informations sur le mode de vie ont été relevées de façon routinière, sous forme de questionnaire, au cours de la première visite des patientes.

Au total, 1 160 cas de cancers du sein invasifs relevant d'une intervention chirurgicale ont été ainsi recensés entre juin 1990 et août 1998 et suivis jusqu'à décembre 1999.

Le risque de rechute a été estimé en rapport avec la consommation de thé quotidienne. Pendant 5 264 personnes-années de suivi, 133 sujets (12%) ont souffert d'une rechute du cancer du sein. Une baisse du risque (HR : hazard ratio) de survenue d'une rechute ajusté au stade d'évolution du cancer a été observé chez les femmes consommant quotidiennement 3 tasses de thé ou plus (HR = 0.69, intervalle de confiance = 95%). Cette tendance est très marquée au stade I (HR= 0.43, intervalle de confiance = 95%). Elle est aussi observée au stade II, mais pas aux stades plus avancés.

Il semble donc que la consommation régulière de thé prévienne la rechute du cancer du sein aux stades précoces.

### **3.7 Thé et cancers cutanés**

Les applications dermatologiques du thé en tant que protecteur des cancers ont fait l'objet de plusieurs études : entre autres, une équipe américaine a étudié le lien entre le thé vert et la peau<sup>(84)</sup>. Plusieurs expériences ont été menées, les conclusions qui en découlent sont les suivantes :

-l'application locale des polyphénols du thé vert sur des souris les protègent contre l'œdème, l'érythème, l'hyperplasie et l'infiltration leucocytaire induite par le 12-*O*-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA : promoteur de tumeur).

-l'administration orale, sur du long terme, de polyphénols de thé vert à des souris SKH-1 (glabres donc sensibilité cutanée exacerbée), ajoutés à leur seule boisson, suivie d'une irradiation par des UV, a conduit à une protection significative vis-à-vis de l'œdème, de l'érythème et de la diminution des défenses antioxydantes de la peau induits par les UV.

Le nombre de tumeurs cutanées graves observées est plus faible chez les souris supplémentées en polyphénols de thé vert.

-l'administration orale des polyphénols de thé vert à des souris SENCAR (*SENSitivity to CARcinogenesis*) permet une protection contre les tumeurs cutanées.

-l'application locale des polyphénols de thé vert sur des souris, suivie d'une application de 3-méthylcholanthrène, conduit à une diminution significative du développement des tumeurs cutanées.

-l'administration orale d'extrait aqueux de thé vert (seule source de boisson) à des souris apporte une protection contre l'initiation et la promotion des tumeurs induites par les radiations UV mais permet aussi une régression partielle des papillomes cutanés déjà existants chez des souris femelles.

Dans cette étude, Katiyar *et al.* ont observé l'effet de thé vert sur les cancers cutanés dont l'initiation et la promotion était parfaitement contrôlées.

-l'application locale, au 2° niveau du protocole de la cancérogénèse cutanée, chez des souris SENCAR, de polyphénols de thé vert pendant 7 jours, avant une application unique de 7, 12-diméthylbenz(a)anthracène (DMBA : initiateur de tumeurs), apporte une protection contre les tumeurs cutanées en terme d'incidence et de taille des tumeurs.

-l'application locale d' EGCG sur des souris SENCAR avant administration de DMBA suivie de l'application de TPA apparaît également protectrice : diminution de l'incidence et de la taille des tumeurs.

Ce résultat est dose-dépendant (la protection augmente quand les doses de polyphénols augmentent).

Ces résultats suggèrent que le thé s'oppose aux phases d'initiation et de promotion de la cancérogénèse.

### **3.8 Autres hypothèses mécanistiques proposées**

#### **3.8.1 Thé et inhibition de l'urokinase**

L'activité anti-cancéreuse du thé semble passer par l'inhibition de cette enzyme qui s'exprime dans les cancers humains. Elle est produite en quantité importante par la cellule cancéreuse et fait partie des enzymes capables de dégrader les tissus, permettant

la progression et la croissance de la tumeur, en facilitant l'invasion et la formation de métastases<sup>(85)</sup>.

En utilisant la modélisation moléculaire, une équipe<sup>(86)</sup> a montré que l'EGCG se liait à l'urokinase et bloquait ainsi l'histidine 57 et la sérine 195 du site catalytique de l'enzyme. Cette hypothèse est cependant controversée<sup>(87)</sup>.

### 3.8.2 Thé et communication intercellulaire

Le thé vert apparaît être un inhibiteur de la suppression de la communication intercellulaire sur des cultures d'hépatocytes de souris (induite par 5 mM de paraquat, 0.8 µg/ml de glucose oxydase et 500 µg/ml de phénobarbital) et de kératinocytes humains (induite par 100 ng/ml de TPA ou 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate)<sup>(88)</sup>.

En permettant le maintien de la communication intercellulaire, le thé s'oppose au processus cancéreux.

### 3.8.3 Thé et action antioxydante sur l'ADN

L'action antioxydante du thé a déjà été évoquée, elle s'applique aussi à l'ADN.

Fiala *et al.*<sup>(89)</sup> ont étudié l'effet de l'EGCG sur la formation de 8-oxodésoxyguanosine induite par le peroxy-nitrite (à pH 7.4 et à 37°C) au niveau de l'ADN du thymus de veau. Leurs résultats montrent que 0.25 mM d'EGCG sont nécessaires pour diminuer de 50 % l'oxydation de la désoxyguanosine ; et 0.11 mM pour diminuer de 50 % la nitration de la tyrosine.

L'EGCG semble donc, à faibles concentrations, pouvoir diminuer les atteintes oxydatives de l'ADN.

D'autres études ont évoqué une protection de l'ADN contre les scissions induites par rayonnement<sup>(90),(91)</sup>.

Par ces deux mécanismes, le thé et ses constituants semblent avoir un potentiel antimutagène, donc anticancéreux.

#### 3.8.4 Thé et modulation d'activité enzymatique

La prise orale d'une fraction polyphénolique isolée du thé vert ajoutée dans l'eau de boisson (0.2% poids/volume) par des souris SKH-1 nudes femelles pendant 30 jours a permis d'observer ce phénomène<sup>(92)</sup>.

Les auteurs ont observé une augmentation de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase, de la catalase, de la quinone réductase au niveau de l'intestin grêle, du foie et des poumons ; de la glutathion-S-transférase au niveau de l'intestin grêle et du foie ; de la glutathion réductase au niveau du foie.

Dans cette étude, les activités de ces enzymes ont surtout été accrues au niveau des poumons et de l'intestin grêle, et de façon moins prononcée au niveau du foie et de la peau.

Cette potentialisation de l'activité des enzymes antioxydantes et de la phase II par le thé, si elle se vérifie, est sans doute une des voies par lesquelles le thé peut prévenir des cancers.



### 3.8.5 Thé et modulation de la réponse aux chimiothérapies

Des publications ont montré que le thé, aussi bien vert que noir, pouvait moduler la réponse aux chimiothérapies anti-cancéreuses, dans le sens d'une potentialisation de la réponse.

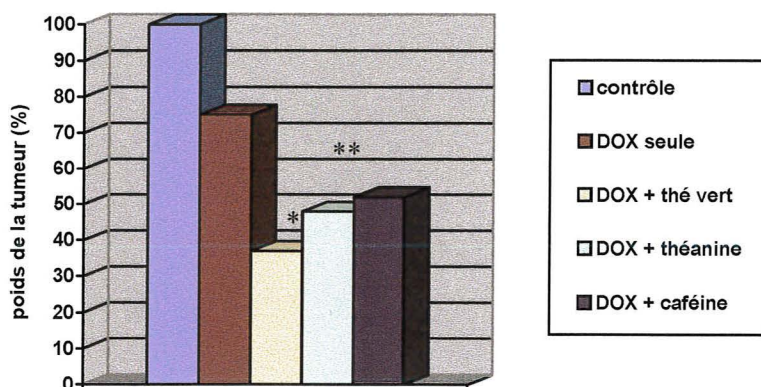
Ainsi, Sadzuka *et al.*<sup>(93)</sup>, ont montré qu'une administration orale de thé vert augmente les effets anti-cancéreux de la doxorubicine (classe des anthracyclines agissant comme agent intercalant) sur des ascites carcinomateuses induites chez des souris.

Les souris, chez qui on avait préalablement induit la pathologie, ont reçu des injections intra-péritonéale de doxorubicine (DOX) à raison de 2 mg/kg/jour pendant 4 jours (à J10, J12, J14 et J16 après induction de la tumeur).

Parallèlement, un premier groupe a reçu, *per os*, du thé vert en poudre (1.0 g/kg/jour à J11, J13, J15 et J17), un deuxième groupe a reçu de la théanine et un troisième de la caféine (théanine et caféine *per os* à 100mg/kg/jour, également à J11, J13, J15 et J17).

Les résultats, en terme de poids de la tumeur (qui traduit l'efficacité de la DOX), ainsi qu'en terme de concentration en DOX au niveau tumoral, sont représentés par les histogrammes qui suivent.

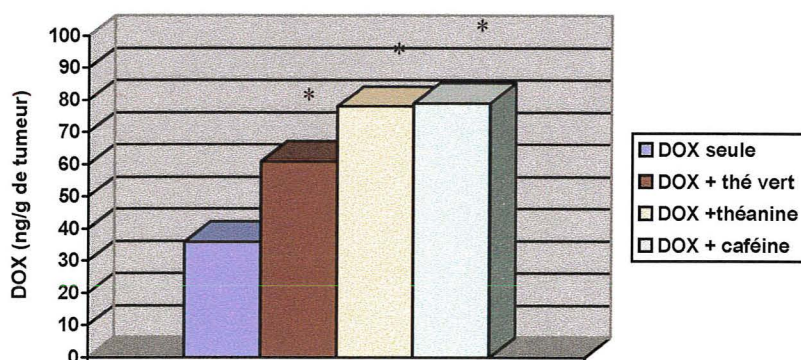
**effet du thé vert et des composants du thé vert  
sur le poids de la tumeur**



\* :  $p < 0.001$

\*\* :  $p < 0.01$

**effet du thé vert et des composants du thé vert  
sur la concentration en doxorubicine au niveau  
tumoral**



\* :  $p < 0.001$

Cette étude montre que le traitement au thé vert accroît de façon significative la concentration en doxorubicine au niveau de la tumeur (x 1.7 pour le thé vert, x 2.2 pour

la théanine et la caféine,  $p < 0.001$ ), ce qui renforce significativement l'efficacité de la molécule [poids de la tumeur diminué à 37% pour DOX + thé vert contre 75% pour la DOX seule ( $p < 0.001$ ). La théanine et la caféine augmentent l'activité de la DOX respectivement de 2.1 fois ( $p < 0.01$ ) et 1.9 fois (non significatif)].

Par contre, au niveau des tissus sains, aucune différence de concentration en DOX n'a été observée de manière significative (mesures effectuées au niveau du cœur et du foie, une exception : une baisse de concentration au niveau du cœur avec DOX + théanine) :

Groupe	DOX (ng/g de tissu)	
	Cœur	Foie
DOX seule	464 ± 112	702 ± 232
DOX + thé vert	376 ± 144	618 ± 166
DOX + théanine	224 ± 69 *	658 ± 65
DOX + caféine	456 ± 152	716 ± 22

\* : significativement différent du groupe DOX seule,  $p < 0.05$ .

Le thé vert permettrait donc un renforcement de l'effet thérapeutique, sans modification de la toxicité de la molécule.

Si cette piste se révèle confirmée chez l'homme, ce qui reste à prouver, il s'agirait d'une grande évolution dans la prise en charge des traitements anti-cancéreux avec une majoration de l'activité des traitements et pourquoi pas une diminution des doses de cytotoxiques utilisées donc une meilleure tolérance pour le patient.

Il faut cependant noter que la dose utilisée ici (1 g/kg/j) est importante (impossible à atteindre en consommant du thé de boisson) : si cette hypothèse devait avoir des

applications thérapeutiques, il faudrait envisager des compléments alimentaires contenant la dose requise.

Les résultats des études épidémiologiques sont souvent contradictoires : les méthodologies ne sont pas toujours satisfaisantes et le choix de la région d'étude peut conduire à des conclusions différentes (variations interindividuelles dues à la génétique ou mode de vie et de consommation du thé différents ?).

Les résultats expérimentaux sont eux très encourageants et de nouvelles études devront encore être menées, pour conclure plus précisément sur les mécanismes d'action et les doses requises afin d'envisager une éventuelle application thérapeutique.

## **4 AUTRES PISTES DE RECHERCHE**

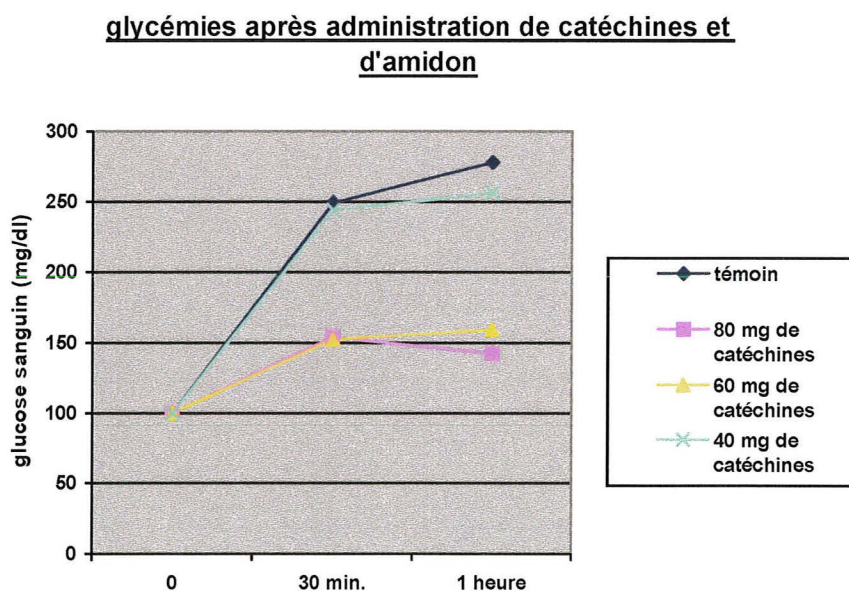
## 4.1 Thé et diabète

L'hypothèse d'une origine oxydative au diabète est actuellement largement évoquée. Ainsi tout antioxydant, comme le thé, est susceptible d'avoir une activité anti-diabétique.

Il semble également que la consommation de thé ait un potentiel hypoglycémique, comme le suggère une étude<sup>(94)</sup> sur des rats.

Différentes doses de catéchines de thé vert (40, 60 et 80 mg/ml par voie orale, à raison de 1 ml) ont été administrées aux rats (4 groupes : un pour chaque dose et un témoin qui recevait de l'eau), suivie, après 30 minutes, d'une dose importante de saccharides (4 ml d'une solution d'amidon à 40%).

A différents intervalles sur une heure, la glycémie des rats a été mesurée :



Les résultats montrent que 80 et 60 mg de catéchines de thé vert, administrées 30 minutes avant l'amidon, permettent, de façon significative ( $p < 0.05$ ), une modération de l'augmentation des taux sanguins de glucose par rapport au témoin (par contre, ce résultat n'est pas observé avec 40 mg de catéchines, ce qui suggère que l'effet est dépendant de la dose).

D'après les auteurs, cet effet hypoglycémique serait dû à l'inhibition des enzymes capables de rendre les sucres complexes assimilables par l'organisme (comme l' $\alpha$ -amylase par exemple).

Ce résultat pourrait être très intéressant chez les diabétiques qui sont constamment soucieux de ne pas se trouver en hyperglycémie (risque de malaise à court terme, et de complications rénales, ophtalmologiques et neurologiques à long terme).

Cependant, si cette propriété se vérifie, des adaptations des doses d'insuline seront peut-être à envisager chez les diabétiques qui consomment beaucoup de thé.

## **4.2 Thé et ostéoporose**

Une consommation importante de caféine est reconnue comme pouvant diminuer la densité osseuse chez les femmes<sup>(95)</sup>. La plupart des études allant dans ce sens ont été menées dans des populations où la source de caféine était essentiellement le café.

Le thé contenant de la caféine, mais aussi d'autres molécules comme les flavonoïdes, l'influence du thé sur la densité osseuse méritait d'être évaluée.

C'est ce qui a été fait dans une étude au Royaume-Uni (Cambridge)<sup>(96)</sup> : la densité osseuse de 1 256 femmes âgées de 65 à 76 ans a été mesurée au niveau de la colonne vertébrale, et à trois sites différents sur la hanche.

La consommation de thé a été évaluée grâce à un questionnaire rempli par les participantes elles-mêmes, ce qui a permis de les classer en consommatrices de thé (1 134 femmes soit 90.3 %) ou non-consommatrices (122 femmes soit 9.7 %).

Les consommatrices de thé avaient une densité osseuse meilleure que les non-consommatrices (environ 5 % supérieure), après ajustement de l'âge et de l'indice de masse corporelle, au niveau de la colonne vertébrale ( $0.033 \text{ g/cm}^2$  ;  $p = 0.03$ ), du grand trochanter ( $0.028 \text{ g/cm}^2$ ,  $p = 0.004$ ) et du troisième site étudié ( $0.025 \text{ g/cm}^2$ ,  $p = 0.02$ ). Les différences au niveau de la tête fémorale ne se sont pas révélées significatives ( $0.013 \text{ g/cm}^2$ ).

Ces résultats sont indépendants du statut tabagique, de la prise d'un traitement hormonal de substitution, de la consommation de café et de l'addition ou non de lait dans le thé (l'augmentation de la densité osseuse n'est donc pas due à un apport de calcium par ce biais).

Pour expliquer ces résultats, les auteurs évoquent une action identique à celle des isoflavonoïdes (parenté de structure chimique) : ces molécules sont maintenant bien connues pour avoir un puissant effet "oestrogène-like".

Cependant, cette activité oestrogénique est supposée trop faible pour assurer une protection contre l'ostéoporose chez les femmes, avant la ménopause, qui ont des taux d'oestrogènes endogènes importants. Par contre, chez les femmes ménopausées (taux oestrogéniques endogènes bas), cette action du thé est potentiellement plus significative.



Malgré des résultats intéressants, cette étude a des limites : notamment, les données sur la consommation de thé ne portaient que sur la période étudiée et pas sur les habitudes de consommation passées.

Cependant, et malgré d'autres résultats contradictoires<sup>(97)</sup>, cette piste ne doit pas être négligée, compte-tenu des conséquences médicales et économiques de l'ostéoporose, ainsi que du vieillissement de la population.

### **4.3 Thé et micro-organismes**

➤ Le thé est supposé avoir une action anti-bactérienne, notamment contre *Clostridium botulinum*<sup>(98)</sup> : la fraction polyphénolique agirait contre les spores et les formes végétatives de la bactérie.

➤ Une action anti-virale est également évoquée contre le virus de la grippe<sup>(99)</sup> par exemple, mais aussi contre le VIH.

On pense actuellement que les infections au VIH sont couplées à un stress oxydant (surproduction d'espèces réactives de l'oxygène et baisse des défenses antioxydantes) : il se crée une sorte de cercle vicieux qui rend les cellules plus sensibles aux effets cytotoxiques du TNF $\alpha$  et augmente la survenue de l'apoptose.

L'action de divers antioxydants (superoxyde dismutase, vitamine E, flavonoïdes) a donc été étudiée sur ce sujet : la réplication du VIH est diminuée *in vitro* et *ex-vivo*<sup>(100)</sup>.

Des expériences ont ensuite été menées pour observer l'action de l'EGCG<sup>(101)</sup> : cette molécule semble avoir un effet inhibiteur sur le développement du virus (probablement par effet antioxydant).

Malgré des incertitudes sur le mécanisme d'action spécifique, cette activité inhibitrice sur la réplication du VIH (si elle se confirme), a priori non sujette à résistance, pourrait avoir sa place dans les stratégies thérapeutiques à côté des thérapies anti-rétrovirales.

Il existe donc des pistes de recherche encore peu étudiées et qui s'avèrent être pertinentes : les impacts thérapeutique et socio-économique qu'elles laissent présager ne sont pas sans intérêt ; elles seront certainement approfondies dans les mois ou années à venir.

## **5 LE THE A L'OFFICINE**

En raison des études épidémiologiques et expérimentales réunies à ce jour, le conseil à l'officine va tendre à s'inscrire dans une politique de prévention. Parallèlement, le thé garde ses indications plus "traditionnelles".

### **5.1 Thé : un antioxydant**

Les découvertes récentes sur les propriétés du thé ont permis de développer des compléments alimentaires à visée antioxydante, répondant ainsi à un souci de se protéger des agressions extérieures (pollution, tabac...).

Les laboratoires Physiomance ont récemment commercialisé un Physiomance antioxydant®, qui associe du thé vert à d'autres antioxydants :

	<b>Pour 100 g</b>	<b>Par gélule</b>	<b>AJR/gélule</b>
<b>Valeur énergétique</b>	376.00 Kcal 1572.00 Kj	1.91 Kcal 8.00 Kj	
<b>Protéines</b>	15.20 g	77.32 mg	
<b>Lipides</b>	4.20 g	21.36 mg	
<b>Glucides</b>	69.40 g	353.02 mg	
<b>Vitamine C</b>	23.59 g	120 mg	200 %
<b>Extrait de thé vert</b>	9.82 g	50 mg	
<b>Bétacarotène</b>	0.80 g	4 mg	83 %
<b>Lycopène</b>	0.39 g	2 mg	
<b>Sélénium</b>	9.82 mg	50 µg	100 %
<b>Vitamine E</b>	1.97 g	10 mg	100 %
<b>Vitamine B3</b>	1.57 g	8 mg	45 %
<b>Zinc</b>	1.2 g	6 mg	40 %
<b>Vitamine B6</b>	0.37 g	1.90 mg	95 %
<b>Vitamine B2</b>	0.29 g	1.50 mg	94 %
<b>Vitamine B9</b>	0.04 g	200 µg	100 %
<b>Chrome</b>	5 g	25 µg	

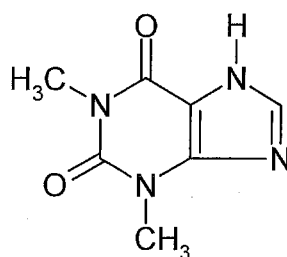
La posologie recommandée est de 1 gélule par jour (à l'exclusion de tout autre supplémentation en sélénium), en complément d'une alimentation habituelle.

La dose d'extrait de thé (50 mg) paraît un peu faible par rapport à la dose supposée nécessaire pour obtenir des effets biologiquement quantifiables (200 mg). Il faut cependant noter la présence de nombreux autres composants qui concourent à l'action antioxydante.

## 5.2 Thé et asthme

C'est uniquement dans ce domaine qu'une molécule du thé est utilisée comme médicament.

Il s'agit d'une méthylxanthine, la **théophylline**.



Son action bronchodilatatrice passe par l'inhibition de la phosphodiesterase (conduisant à une relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme) ayant des effets anti-inflammatoires dans l'asthme à des doses inférieures à celles bronchodilatatrices, avec une action analeptique respiratoire centrale et psychostimulante (et des effets convulsivants à forte dose).<sup>(102)</sup>

Les principales spécialités commercialisées en France sont <sup>(103)</sup>:

-dans le traitement de l'asthme et des bronchopneumopathies obstructives :

Dilatrane®, Euphylline® LP, Tédralan® LP, Théolair®, Théostat® LP, Xanthium®,  
Pneumogéine® 1%.

-comme sédatif dans les affections bronchiques aiguës bénignes : Hypnasmine®

(en association avec du butobarbital).

C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (dose thérapeutique proche de la dose toxique) :

-taux plasmatiques efficaces de 5 à 15 mg/l (28 à 80 µmol/l)

-dose toxique à partir de 20 mg/l (106 µmol/l) : les signes de surdosage sont tachycardie, agitation, vomissements, convulsions (parfois inaugurales chez l'enfant), hyperthermie, hypotension, logorrhée, confusion mentale, hyperventilation, dépression respiratoire, risque de fibrillation ventriculaire et d'arrêt cardiaque.

La prise en charge d'un tel surdosage se fait en milieu spécialisé, par lavage gastrique et réanimation.

### 5.3 Thé et minceur

Ce secteur a été largement investi par les laboratoires : le marché de la minceur est une "valeur sûre" et la pratique a confirmé les effets du thé dans ce domaine.

Le thé agirait en effet à plusieurs niveaux pour permettre la perte de poids :

↳ Action diurétique de la boisson : quand on boit du thé, on boit de l'eau, donc on élimine.

↳ Action facilitatrice sur le déstockage des graisses, lipolyse (action synergique de la caféine et de l'EGCG) par augmentation de la thermogénèse.

↳ Inhibition de l'absorption des graisses : par une action anti-lipase intestinale.

↳ Action stimulatrice : grâce à la caféine : à noter car les régimes sont souvent accompagnés d'un état de fatigue passager (une réserve est à formuler quant au risque d'anémie chez les sujets prédisposés qui consomment du thé).

↳ Amélioration du profil lipidique sanguin, et régulation des hypoglycémies (donc des épisodes de grignotage) : à confirmer comme il a été évoqué plus haut.

Les laboratoires Arkopharma (Exolise®) ont conduit une étude qui a permis de mettre en évidence l'effet inhibiteur des lipases gastro-intestinales, empêchant l'hydrolyse des triglycérides alimentaires en acides gras et monoglycérides assimilables, tout en rappelant l'augmentation de la dépense énergétique obtenue par augmentation de la thermogénèse<sup>(104)</sup>.

Les laboratoires Arkopharma annoncent une perte de poids de 3.5 kg en moyenne sur 3 mois, une diminution du périmètre abdominal d'environ 4 cm sur la même période et soulignent la bonne tolérance du produit.

Voici quelques exemples de ce qu'on peut trouver à l'officine (liste non exhaustive) :

-Mincifit®(laboratoires Arkopharma) : solution buvable contenant entre autres du thé.

-Arkogélules Camiline®(laboratoires Arkopharma) : gélules à 390 mg de poudre totale (bouton et deux premières feuilles du rameau), posologie conseillée : 3 gélules/j.

-Exolise®(laboratoires Arkopharma) : gélules à 375 mg d'un extrait standardisé de *Camellia sinensis* titré à 25% de catéchols exprimés en gallate d'épigallocatechol, posologie conseillée : 4gélules/j.

Les deux derniers cités, compte tenu de leur composition et de la posologie conseillée, pourraient potentiellement avoir une action antioxydante.

A ce niveau, il convient de rappeler la mise en garde nécessaire des sportifs : la caféine contenue dans le thé est inscrite sur la liste des principes actifs dopants éditée par le Ministère de la Jeunesse et des Sports (classe des substances interdites, dans la catégorie des stimulants). L'analyse est considérée positive pour une concentration urinaire en caféine supérieure à 12 µg/ml<sup>(100)</sup>.



## **5.4 Thé et carie**

Un dicton japonais affirme que "boire du thé rend la bouche propre". Il semblerait que cet adage soit vrai et des études scientifiques vont dans ce sens.

En plus de la présence de fluor dans le thé, il semblerait que les catéchines inhibent :

- le développement de *Streptococcus mutans*, la bactérie responsable des caries, ainsi que son adhésion à l'émail dentaire.

- les activités amylase salivaire et bactérienne, responsables de l'hydrolyse de l'amidon en sucres cariogènes.

- la libération d'acide par *S. mutans*, qui provoque la déminéralisation de l'émail.

En pharmacie, on retrouve dans cette indication Candidex® (solution buccale à 50% d'extrait de thé vert, avec anis, menthe, cannelle, huile essentielle de girofle, 20% d'éthanol, laboratoires Arkopharma).

Le thé a donc déjà une place dans l'officine ; il est probable que les découvertes actuelles et futures permettent à cette plante de s'y établir davantage.

## **6 CONCLUSION**

**Thèse soutenue par : Maurianne AUBERT**

**Titre : Intérêt nutritionnel du thé dans la prévention des pathologies oxydatives.**

Il apparaît donc, au vu de l'ensemble des résultats, que le thé soit une "arme" nutritionnelle d'importance :

- dans la prévention des maladies cardiovasculaires, par :
  - protection des LDL contre l'oxydation
  - amélioration du profil lipidique sanguin
  - amélioration de la fonction endothéliale
  - modulation des réactions inflammatoires
  - action sur l'hémostase et la thrombose
  - action sur la pression sanguine
  
- dans la prévention des cancers, par :
  - inhibition de l'urokinase
  - induction de l'apoptose et arrêt du cycle cellulaire
  - restauration de la communication intercellulaire
  - inhibition des différentes étapes de la cancérogénèse
  - diminution des altérations de l'ADN par action antioxydante
  - modulation d'activité des enzymes de métabolisation
  - optimisation de la réponse aux chimiothérapies
  
- d'autres espoirs sont également permis dans les domaines du diabète, de l'ostéoporose, des infections virales et bactériennes.

Cependant, malgré un grand nombre d'arguments en faveur du bénéfice apporté par les constituants du thé, toutes ces suggestions exigent d'être confirmées et approfondies en terme de mécanismes d'action.

De nouvelles hypothèses de travail pourraient être proposées, notamment une possible activité "oestrogene-like" (parenté structurale des flavonoïdes avec les isoflavonoïdes du soja).

Des études complémentaires, rigoureuses, sont donc essentielles pour conclure de façon catégorique sur le bénéfice du thé en terme de santé. Il serait notamment judicieux, à l'avenir, de proposer des échantillons de thé standardisés et un protocole défini de préparation, afin de permettre une comparaison raisonnée des études expérimentales.

Il ne serait bien évidemment pas rationnel de ma part de présenter le thé comme une "potion magique" qui préviendrait et guérirait de tous les fléaux, mais il paraît aujourd'hui justifié de l'intégrer dans un mode de vie sain, afin de minimiser les facteurs de risque dépendants de notre comportement hygiéno-diététique.

Bien qu'il existe encore des incertitudes quant à l'apport optimal recommandé, il semble de 200 mg/j d'extraits de thé soient nécessaires pour pouvoir bénéficier de ses vertus, ce qui représente une quantité tout à fait accessible pour un consommateur "normal" (teneur moyenne des infusettes trouvées dans le commerce : 1.5 g de thé/infusette), les études ne permettant pas de conclure sur la supériorité du thé vert ou du thé noir.

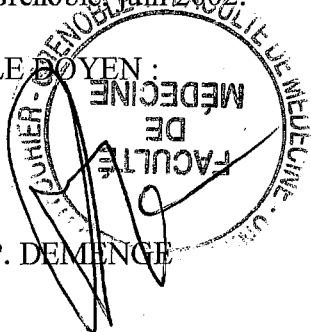
L'utilisation du thé en cosmétologie (contre les méfaits du vieillissement et du soleil) est déjà d'actualité ; on peut s'attendre à voir se développer à présent des compléments nutritionnels apportant la dose requise d'extrait de thé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

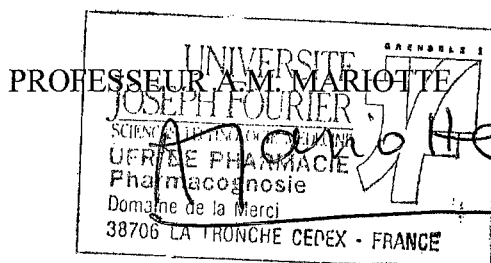
Grenoble, juin 2002.

LE JURY :

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE :



## **7 BIBLIOGRAPHIE**

- 
- (1) YI S., JUMEAU-LAFOND J., WALSH M., *Le livre de l'amateur de thé*, éditions Robert Laffont, 1983.
- (2) D'après Unilever Research Laboratorium pour Lipton, Thé informations scientifiques n°1 : Thé, histoire et production.
- (3) HUBERT A., MALVY D., PREZIOSI P., GALAN P., HERCBERG S., *La consommation de thé en France : phénomène culturel et social et contribution à l'équilibre nutritionnel et à l'état de santé, Données préliminaires de l'étude SU.VI.MAX.*, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000 : 35 (suppl 1) : 1S66-1S70.
- (4) BOULLARD B., *Dictionnaire des plantes médicinales du monde, Réalités et croyances*, éd° Estem, 2001.
- (5) COVES S., *Thé : de la feuille à la tasse*, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000 : 35 (suppl 1) : 1S9-1S11.
- (6) BRONNER W.E., BEECHER G.R., *Method for determining the content of catechins in tea infusions by high performance liquid chromatography*, Journal of chromatography A, 1998 : 805 : 137-142.
- (7) BALENTINE D.A., *Tea* in : Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4th ed. New York.- John Wiley ad sons : 1997 : 764-768.
- (8) HARBOWY M., BALENTINE D.A., *Tea chemistry*, Crit. Rev. Plant. Sci. : 1997 : 16 : 415-480.
- (9) BALENTINE D.A., WISEMAN S.A., C.M. BOUWENS L., MALVY D., *Chimie des flavonoïdes du thé*, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000 : 35 (suppl 1) : 1S13-1S21.
- (10) D'après Unilever Research Laboratorium pour Lipton, Thé informations scientifiques n°3 : Thé et théine : une stimulation douce.
- (11) HOLLMAN P.C.H., *Bioavailability of flavonoids*, Eur. J. Clin. Nutr., 1997 : 51 (suppl.1) : S66-S69.
- (12) VAN HET HOF K.H., KIVITS G.A.A., WESTSTRATE J.A., TIJBURG L.B.M., *Bioavailability of catechins from tea : the effect of milk*, Europ. J. Clin. Nutr., 1998 : 52 : 356-359.
- (13) VAN HET HOF K.H., WISEMAN S.A., YANG C.S., TIJBURG L.B.M., *Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1999 : 220(4) : 267-270.
- (14) MANACH C., AZAÏS-BRAESCO V., REMESY C., MORAND C., *Biodisponibilité des polyphénols du thé*, Cahiers de diététique et de nutrition, 2000 : 35 (suppl. 1) : 1S46-1S55.

- 
- <sup>(15)</sup>HAMDAOUI M., HEDIHILI A., DOGHRI T., TRITAR B., *Effet du thé sur la bio disponibilité du fer non héminique, du cuivre, du zinc et du magnésium chez le rat Wistar* in Proceedings de la 64<sup>e</sup> réunion de la société physiologique de Lille, 1996 : D112.
- <sup>(16)</sup>BRUNE M., ROSSANDER L., HALLBERG L., *Iron absorption and phenolics compounds : importance of different phenolic structures*, Europ. J. Clin Nutr., 1989 : 43 : 547-558.
- <sup>(17)</sup>DISLER P.B., LYNCH S.R., CHARLTON R.W., TORRANCE J.D., BOTHWELL T.H., MAYET F., *The effect of tea on iron absorption*, Gut, 1975 : 16 : 193-200.
- <sup>(18)</sup>ROSSANDER L., HALLBERG L., BJÖRN-RASMUSSEN E., *Absorption of iron of breakfast meals*, Am. J. Clin. Nutr., 1979 : 44 : 783-791.
- <sup>(19)</sup>HERCBERG S., LUQUE M.-L. P., GALAN P., *Les effets du thé sur l'absorption du fer alimentaire*, Cahiers de diététique et de nutrition, 2000 : 35 (suppl. 1) : 1S71-1S74.
- <sup>(20)</sup>ZIIP I.M., KORVER O., TIJBURG L.B., *Effect of tea and other dietary factors on iron absorption*, Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 2000 : 40(5) : 371-398.
- <sup>(21)</sup>ROUSSEL A.M., *Prévention du stress oxydatif : intérêt d'un apport en micronutriments antioxydants*.
- <sup>(22)</sup>REHEMA A., ZILMER M., ZILMER K., KULLISAAR T., VIHALEMM T., *Could long-term alimentary iron overload have an impact on the parameters of oxidative stress?*, Ann. Nutr. Metab., 1998 : 42 : 40-43.
- <sup>(23)</sup>ANGHILERI L.J., THOUVENOT P., *Natural polyphenols-iron interaction, its biological importance*, Biological Trace Element Research, 200 : 72 : 251.
- <sup>(24)</sup>JOVANOVIĆ S., STEENKEN S., TOSIĆ M., MARJANOVIĆ B., SIMIĆ M., *Flavonoids as antioxidants*, Am. Chem. Soc., 1994 : 116 : 4846-4851.
- <sup>(25)</sup>MIDDLETON E. Jr, KANDASWAMI C., THEOHARIDES T.C., *The effects of plant flavonoids on mammalian cells : implications for inflammation, heart disease and cancer*, Pharmacol. Rev., 2000 : 52(4) : 673-751.
- <sup>(26)</sup>UCHIDA S., OZAKI M., SUZUKI K., SHIKITA M., *Radioprotection effects of (-)-epigallocatechin 3-O-gallate (green tea tannin) in mice*, Life Sci., 1992 : 50 : 147-152.
- <sup>(27)</sup>PRIOR R.L., CAO G., *Antioxidant capacity and polyphenolic components of teas : implications for altering in vivo antioxidant status*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1999 : 220(4) : 255-261.

- 
- (28) SUNG H., NAH J., CHUN S., PARK H., YANG S.E., MIN W.K., *In vivo antioxidant effect of green tea*, *Europ. J. Clin. Nutr.*, 2000 : 54 : 527-529.
- (29) SARKAR A., BHADURY A., *Black tea is a powerful chemopreventor of reactive oxygen and nitrogen species : comparison with its individual catechin constituents and green tea*, *Biochemical and biophysical research communications*, 2001 : 284 : 173-178.
- (30) TEWARY S., GUPTA V., BHATTACHARYA S., *Comparative study of antioxidant potential of tea with or without additives*, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 2000 : 44(2) : 215-219.
- (31) LANGLEY-EVANS S.C., *Antioxidant potential of green and black tea determined using the ferric reducing power (FRAP) assay*, *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2000 : 51(3) : 181-188.
- (32) SERAFINI M., GHISELLI A., FERRO-LUZZI A., *In vivo antioxidant effect of green and black tea in men*, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1996 : 50(1) : 28-32.
- (33) HAKIM I.A., HARTZ V., HARRIS R.B., BALENTINE D., WEISBERG U.M., GRAVER E., WHITACRE R., ALBERTS D., *Reproductibility and relative validity of a questionnaire to assess intake of black tea polyphenols in epidemiological studies*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2001 : 10(6) : 667-678.
- (34) DEVULDER B., *Médecine vasculaire*, collection Abrégés, Masson, Décembre 1998.
- (35) CASTAIGNE A., SCHERRER-CROSBY M., *Le livre de l'interne-Cardiologie*, Médecine-Sciences, Flammarion, Avril 1998.
- (36) BOURDARIAS J.P., CACOUB P., BIERLING P., *Pathologie cardiaque et vasculaire*, collection Traité de Médecine, Médecine-Sciences, Flammarion, Juin 1998.
- (37) HERTOGE M.G., FESKENS E.J., HOLLMAN P.C., KATAN M.B., KROMHOUT D., *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly Study*, *The Lancet*, 1993 : 342 (8878) : 1007-1011.
- (38) GELEIJNSE J.M., LAUNER L.J., HOFMAN A., POLS H.A., WITTEMAN J.C., *Tea flavonoids may protect against atherosclerosis : the Rotterdam Study*, *Arch. Intern. Med.* 1999 : 159 (18) : 2170-2174.
- (39) Communication personnelle, Réunion *Thé et santé*, COVES S.
- (40) MURA Y., CHIBA T., TOMITA I., KOIZUMI H., MIURA S., UMEGAKI K., HARA Y., IKEDA M., TOMITA T., *Tea catechins prevent the development of atherosclerosis in apoprotein E-deficient mice*, *J. Nutr.*, 2001 : 131(1) : 27-32.



- 
- <sup>(41)</sup>OLTHOF M.R., HOLLMAN .P.C., ZOCC P.L., KATAN M.B., *Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans*, Am. J. Clin. Nutr., 2001 : 73(3) : 532-538.
- <sup>(42)</sup> JACQUES P.F., BOSTOM A.G., WILSON P.W.F., RICH S., ROSENBERG I.H., SELHUB J., *Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort*, Am. J. Clin. Nutr., 2001 : 73 : 613-621.
- <sup>(43)</sup>YANG T.T., KOO M.W., *Hypocholesterolemic effects of Chinese tea*, Pharmacol. Res., 1997 : 35(6) : 505-512.
- <sup>(44)</sup>KONO S., SHINCHI K., WAKABAYASHI K., HONJO S., TODORI I., SAKURAI Y., IMANISHI K., NISHIKAWA H., OGAWA S., KATSURADA M., *Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men*, J. Epidemiol., 1996 : 6(3) : 128-133.
- <sup>(45)</sup>KONO S., SHINCHI K., IKEDA N., YANAI F., IMANISHI K., *Green tea consumption and serum lipid profiles : a cross sectional study in northern Kyushu, Japan*, Prev. Med., 1992 : 21(4) : 526-531.
- <sup>(46)</sup>SHERIFF D.S., FAKHRI M., *Tea consumption and serum lipids in a Libyan population in Benghazi*, Ann. Clin. Biochem., 1988 : 25(6) : 670-672.
- <sup>(47)</sup>GREEN M.S., JUCHA E., *Association of serum lipids with coffee, tea and eggs consumption in free-living subjects*, J. Epidemiol. Community Health, 1986 : 40(4) : 324-329.
- <sup>(48)</sup> ISHIKAWA T., SUZUKAWA M., ITO T., YOSHIDA H., AYAORI M., NISHIWAKI A., HARA Y., NAKAMURA H., *Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification*, Am. J. Clin. Nutr., 1997 : 66(2) : 261-266.
- <sup>(49)</sup> HODGSON J.M., PUDDEY I.B., CROFT K.D., BURKE V., MORI T.A., CACCETTE R.A., BEILIN L.J., *Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation*, Am. J. Clin. Nutr., 2000 : 71(5) : 1103-1107.
- <sup>(50)</sup> VAN HET HOF K.H., DE BOER H.S.M., WISEMAN S.A., LIEN N., WESTSTRATE J.A., TIJBURG L.B.M., *Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans*, Am. J. Clin. Nutr., 1997 : 66 : 1125-1132.
- <sup>(51)</sup> Mc ANLIS G.T., Mc ENERY J., PEARCE J., YOUNG I.S., *Black tea consumption does not protect low density lipoprotein from oxidative modification*, Eur. J. Clin. Nutr., 1998 : 52 : 202-206.

- 
- <sup>(52)</sup>McKAY D.L., BLUMBERG J.B., *The role of tea in human health : an update*, Journal of the American College of Nutrition, 2002 : 21(1) : 1-13.
- <sup>(53)</sup>DUFFY S.J., KEANEY J.F., HOLBROOK M., GOKCE N., SWERDLOFF P.L., FREI B., VITA J.A., *Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease*, Circulation, 2001 : 104 : 151-156.
- <sup>(54)</sup>HENRY J.P., STEPHENS-LARSON P., *Reduction of chronic psychosocial hypertension in mice by decaffeinated tea*, Hypertension, 1984 : 6(3) : 437-444.
- <sup>(55)</sup>STENSVOLD I., TVERDAL A., SOLVOLL K., FOSS O.P., *Tea consumption : relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality*, Prev. Med., 1992 : 21(4) : 546-553.
- <sup>(56)</sup>MIDDLETON E. Jr, KANDASWAMI C., THEOHARIDES T.C., *The effects of plant flavonoids on mammalian cells : implications for inflammation, heart disease and cancer*, Pharmacol Rev, 2000 : 52(4) : 680-699.
- <sup>(57)</sup>CHOI J.H., CHA B.K., RHEE S.J., *Effets of green tea catechin on hepatic microsomal phospholipase A2 and changes of hepatic phospholipid species in streptozotocin-induced diabetic rats*, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 1998 : 44(5) : 673-683.
- <sup>(58)</sup>SORIANI M., RICE-EVANS C., TYRRELL R.M., *Modulation of the UVA activation of haem oxygenase, collagenase and cyclooxygenase gene expression by epigallocatechin in human skin cells*, FEBS Lett, 1998 : 439(3) : 253-257.
- <sup>(59)</sup>HAQQI T.M., *Prevention of arthritis by tea polyphenols*, in : compte-rendu de la 1<sup>o</sup> première conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé, Paris, Société Française des Anti-oxydants, 2000 : 12-15.
- <sup>(60)</sup>TIJBURG L.B.M., MALVY D., MATTERN T., FOLTS J.D., WEISGERBER U.M., KATAN M.B., BRUCKERT E., *Flavonoïdes du thé et maladies cardiovasculaires*, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000 : 35 (suppl 1) : 1S35-1S45.
- <sup>(61)</sup>PIGNATELLI P., PULCINELLI F.M., LENTI L., GHISELLI A., GAZZANIGA P.P., VIOLI F., *The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production hydrogen peroxide*, Am. J. Clin. Nutr., 2000 : 72 : 1150-1155.

- 
- (62) DUFFY S.J., VITA J.A., HOLBROOK M., SWERDLOFF P.L., KEAHEY Jr J.F., *Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001 : 21 : 1084-1089.
- (63) RIBOLI E., DECLOITRE F., COLLET-RIBBING C., *Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques*, Lavoisier Tec et Doc, 1996, 3-18.
- (64) ANDRIEU J.M., COLONNA P., LEVY R., *Cancers, guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance*, Editions Estem, Juin 1997, 2-18.
- (65) Joint Iron-international agency for research on cancer study group, *Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran : results of population studies-a prodrome*, *J. Natl. Cancer Invest.* , 1977 : 59 : 1127-1138.
- (66) SEGI M., *Tea-gruel as a possible factor for cancer of oesophagus*, *Grann.*, 66 : 199-202.
- (67) COOK-MOZAFFARI F.J., AZORDEGAN F., DAY N.E. *et al.*, *Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran : results of a case-control study*, *Br. J. Cancer*, 1979 : 39 : 293-309.
- (68) DE JONG U.W., BRESLOW N., HONG J.G.E. *et al.*, *Aetiological factors in oesophageal cancer in Singapore Chinese*, *Int. J. Cancer*, 1974 : 13 : 291-303.
- (69) GAO Y.T., Mc LAUGHLIN J.K., BLOT W.J. *et al.*, *Reduced risk of oesophageal cancer associated with green tea consumption*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994 : 86 : 855-858.
- (70) YU G.P., HSIEH C.C., *Risk factor for stomach cancer : a population-based case-control study in Shanghai*, *Cancer Causes Control.*, 1991 : 2 : 169-174.
- (71) KONO S., IKEDA M., TOKUDOME S. *et al.*, *A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan*, *Jpn. J. Cancer Res.*, 1988 : 79 : 1067-1074.
- (72) HANSSON L.E., NYREN O., BERGESTROM R. *et al.*, *Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden*, *Int. J. Cancer*, 1993 : 55 : 181-189.
- (73) LEE H.H., WU H.Y., CHUANG Y.C. *et al.*, *Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of stomach cancer in Taiwan*, *Anticancer Res.*, 1990 : 10 : 875-881.
- (74) MEMIK F., NAK S.G., GULTEN M. *et al.*, *Gastric carcinoma in northwestern Turkey : epidemiologic characteristics*, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1992 : 11 : 335-338.

---

<sup>(75)</sup>INOUE M., TAJIMA K., HIROSE K., HAMAJIMA N., TAKEZAKI T., KUROISHI T., TOMINAGA S., *Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers : data from a comparative case-referent study in Japan*, *Cancer Causes Control*, 1998 : 9 : 209-216.

<sup>(76)</sup>ZHENG W., DOYLE T., KUSHI T.A., HONG C.P., FOLSOM A.R., *Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women*, *Am. J. Epidemiol.*, 1996 : 144 : 175-182.

<sup>(77)</sup>CADERNI G., DE FILIPPO C., LUCERI C., SALVADORI M. *et al.*, *Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats*, *Carcinogenesis*, 2000 : 21(11) : 1965-1969.

<sup>(78)</sup>WEISBURGER J.H., RIVENSON A., ALIAGA C., REINHARDT J., KELOFF G.J., BOONE C.W., STEELE V.E., BALENTINE D.A., PITTMAN B., ZHANG E., *Effect of tea extracts, polyphenols and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1998 : 217 : 104-108.

<sup>(79)</sup>YAMANE T., HAGIWARA N., TATEISHI M., ABACHI S., KIM M., OKUZUMI J., KITAO Y., INAGAKE M., KUWATA K., TAKAHASHI T., *Inhibition of azoxymethane-induced carcinogenesis in rat by green tea polyphenol fraction*, *Jap. J. Cancer Res.*, 1991 : 82 : 1336-1339.

<sup>(80)</sup>WHITTEMORE A.S., PAFFENBARGER R.S. Jr, ANDERSON K. *et al.*, *Early precursors of pancreatic cancer in college men*, *J. Chronic. Dis.*, 1983 : 36 : 251-256.

<sup>(81)</sup>SHIBATA A., MACK T.M., PAGANINI-HILL A. *et al.*, *A prospective study of pancreatic cancer in the elderly*, *Int. J. Cancer*, 1994 : 58 : 46-49.

<sup>(82)</sup>LA VECCHIA C., TALAMINI R., DECARLI A. *et al.*, *Coffee consumption and the risk of breast cancer*, *Surgery*, 1989 : 100 : 477-481.

<sup>(83)</sup>INOUE M., TAJIMA K., MIZUTANI M., IWATA H., IWASE T., MIURA S., HIROSE K., HAMAJIMA N., TOMINAGA S., *Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence : follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan*, *Cancer Lett.*, 2001 : 167(2) : 175-182.

<sup>(84)</sup>KATIYAR S.K., AHMAD N., MUKTHAR H., *Green tea and skin*, *Arch. Dermatol.*, 2000 : 136(8) : 989-994.

- 
- <sup>(85)</sup> ANDRIEU J.M., COLONNA P., LEVY R., *Cancers, guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance*, Editions Estem, Juin 1997, 30-43.
- <sup>(86)</sup> JANKUN J., SELMAN S.H., SWIERCZ R., SKRZYPCZAK-JANKUN E., *Why drinking green tea could prevent cancer*, Nature, 1997 : 387 : 561.
- <sup>(87)</sup> YANG C.S., *Inhibition of carcinogenesis by tea*, Nature, 1997 : 389 : 134-135.
- <sup>(88)</sup> RUCH R.J., CHENG S.J., KLAUNIG J.E., *Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese tea*, Carcinogenesis, 1989 : 10(6) : 1003-1008.
- <sup>(89)</sup> FIALA E.S., SODUM R.S., BHATTACHARYA M., LI H., *(-)-epigallocatechin gallate, a polyphenolic tea antioxidant, inhibits peroxynitrite-mediated formation of 8-oxodeoxyguanosine and 3-nitrotyrosine*, Experientia, 1996 : 52(9) : 922-926.
- <sup>(90)</sup> YOSHIOKA H., KUROSAKI H., YOSHINAGA K., SAITO K., YOSHIOKA H., *Beta ray-induced scission of DNA in tritiated water and protection by a green tea percolate and (-)epigallocatechin gallate*, Biosci. Biotechnol. Biochem., 1997 : 61(9) : 1560-1563.
- <sup>(91)</sup> YOSHIOKA H., AKAI G., YOSHINAGA K., HASEGAWA K., YOSHIOKA H., *Protecting effect of a green tea percolate and its main constituents against gamma ray-induced scission of DNA*, Biosci. Biotechnol. Biochem., 1996 : 60(1) : 117-119.
- <sup>(92)</sup> KHAN S.G., KATIYAR S.K., AGARWAL R., MUKTHAR H., *Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice : possible role in cancer chemoprevention*, Cancer Res., 1992 : 52(14) : 4050-4052.
- <sup>(93)</sup> SADZUKA Y., SUGIYAMA T., HIROTA S., *Modulation of cancer chemotherapy by green tea*, Clin. Cancer Res., 1998 : 4 : 153-156.
- <sup>(94)</sup> MATSUMOTO N., ISHIGAKI F., ISHIGAKI A., IWASHINA H., HARA Y., *Reduction of blood glucose levels by tea catechin*, Biosci. Biotech. Biochem., 1993 : 57 : 525-527.
- <sup>(95)</sup> HARRIS S.S., DAWSON-HUGUES B., *Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women*, Am. J. Clin. Nutr., 1994 : 60 : 573-578.
- <sup>(96)</sup> HEGARTY V.M., MAY H.M., KHAW K.T., *Tea drinking and bone mineral density in older women*, Am. J. Clin. Nutr., 2000 : 71 : 1003-1007.

- 
- <sup>(97)</sup>HERNANDEZ-AVILA M., STAMPFER M.J., RANIKAR V.A. *et al.*, *Caffeine and other predictors of bone density among pre and perimenopausal women*, *Epidemiology*, 1993 : 4 : 128-134.
- <sup>(98)</sup>HARA Y., WATANABE M., *Antibacterial activity of tea polyphenols against Clostridium botulinum*, *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, 1989 : 36 : 951-955.
- <sup>(99)</sup>NAKAYAMA M., SUZUKI K., TODA M., OKUBO S., HARA Y., SHILAMURA T., *Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols*, *Antiviral Res.*, 1993 : 21 : 289-299.
- <sup>(100)</sup>EDEAS AM., KHALFOUN Y., LAZIZI Y., VERGNES L., LABIDALLE S., POSTAIRE E., LINDENBAUM A., *C. R. Soc. Biol.*, 1995 : 189 : 1-7.
- <sup>(101)</sup>EDEAS A.M., LINDENBAUM A., *Protective effects of epigallocatechin-3-gallate on HIV replication*, in : *compte-rendu de la 1<sup>o</sup> première conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé*, Paris, Société Française des Anti-oxydants, 2000 : 16-22.
- <sup>(102)</sup>DOROSZ P., *Guide pratique des médicaments 20<sup>e</sup> édition*, édition Maloine, 2000.
- <sup>(103)</sup>*Dictionnaire VIDAL*, édition Vidal, 2002.
- <sup>(104)</sup>ALESSIS C., *Exolise®, efficacité et tolérance dans le traitement de la surcharge pondérale*, *Phytothérapie de la recherche à la pratique*, 2000 : 5.

## **8 SERMENT DES APOTHICAIRES**



# Serment

## des

# Apothicairees

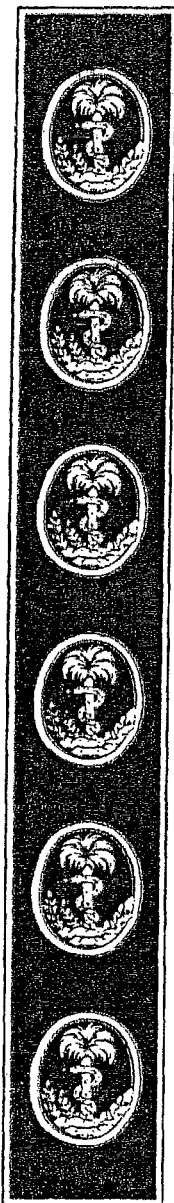
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





**Thèse soutenue par : Maurianne Aubert**

**Titre : Intérêt nutritionnel du thé dans la prévention des pathologies oxydatives.**

Alors que nous sommes de plus en plus soucieux de notre alimentation, les études sur le thé (*Camellia sinensis*) se multiplient.

Des bénéfices en terme de maladies cardiovasculaires et de cancers sont observés par les études épidémiologiques.

Différentes pistes sont aujourd'hui proposées pour expliquer cette protection :

-sur le plan cardiovasculaire : protection des LDL contre l'oxydation, amélioration du profil sanguin et de la fonction endothéliale, modulation des réactions inflammatoires, action sur l'hémostase, la thrombose et sur la pression sanguine.

-sur le plan cancérologique : inhibition de l'urokinase, induction de l'apoptose des cellules cancéreuses, restauration de la communication intercellulaire, inhibition des différentes étapes de la cancérogénèse, protection de l'ADN des atteintes oxydatives, modulation d'activité enzymatique, optimisation de la réponse aux chimiothérapies.

D'autres axes de recherche (diabète, ostéoporose) sont également évoqués.

Bien que des études à la méthodologie rigoureuses soient encore nécessaires pour confirmer ces conclusions, le thé semble d'ores et déjà avoir sa place dans un mode de vie sain.

**Mots-clés :** thé – flavonoïdes – catéchines – théaflavines – antioxydant – cardiovasculaire - cancer.