

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
GLOSSAIRE	11
INTRODUCTION	16
PARTIE I : LE THÉ	18
<i>CAMELLIA SINENSIS</i> : BOTANIQUE, CULTURE ET PRODUCTION DU THÉ	19
1 - UN PEU DE BOTANIQUE...	19
2 - CULTURE ET PRODUCTION DU THE	22
3 - GRADES DU THE	28
<i>CAMELLIA SINENSIS</i> : CHIMIE DES FEUILLES ET DE L'INFUSION	32
1 - LES FEUILLES DE THE	32
2 - L'INFUSION DU THE	47
PARTIE II : LE THÉ ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE	52
PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE	53
1 - INTRODUCTION	53
2 - OBESITE VISCERALE	62
3 - INSULINO-RESISTANCE ET HYPERGLYCEMIE	82
4 - DYSLIPIDEMIES	91
5 - HTA	95
6 - ATHEROSCLEROSE	98

LE THÉ ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE	103
1 - INTRODUCTION	103
2 - LE THÉ ET L'OBESITE	104
3 - LE THÉ ET L'INSULINO-RESISTANCE	128
4 - LE THÉ ET LES DYSLIPIDEMIES	138
5 - LE THÉ ET L'HTA	143
6 - LE THÉ ET LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	146
<u>CONCLUSION</u>	<u>151</u>
<u>TABLE DES MATIÈRES</u>	<u>155</u>
<u>INDEX DES TABLEAUX</u>	<u>165</u>
<u>INDEX DES FIGURES</u>	<u>167</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>169</u>

GLOSSAIRE

67-LR	Récepteur à la laminine de 67 kDa
ACC	Acétyl-CoA carboxylase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGS	Acide gras synthase
AHA	Association américaine de cardiologie
Akt	Protéine kinase B
AMP	Adénosine monophosphate
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
AMPK	Protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate
ATP	Adénosine triphosphate
C/EBP α	Protéine <i>alpha</i> de liaison à l'activateur CCAAT
CDK	Kinases dépendantes des cyclines
CETP	Protéine transférant les esters de cholestérol
CRP	Protéine C-réactive
CTC	Crush, Tear, Curl
EC	Épicatéchine
ECG	Épicatéchine gallate
EGC	Épigallocatechine
EGCG	Épigallocatechine gallate
EGF	Facteur de croissance épidermique
EGFR	Récepteur au facteur de croissance épidermique
eNOS	NO synthase endothéliale
ERK	Kinase régulée par un signal extracellulaire
ET-1	Endothéline -1
Fox-O1	Facteur de transcription de la famille Forkhead, classe -O1

G3PDH	Glycérol-3-phosphate déshydrogénase
G6PDH	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GLUT	Transporteur du glucose
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HNF-4 α	Facteur nucléaire hépatocytaire <i>alpha</i> -4
HTA	Hypertension artérielle
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
ICAM-1	Molécule d'adhésion intracellulaire -1
IDF	Fédération internationale du diabète
IDL	Lipoprotéines de densité intermédiaire
IGF	Facteurs de croissance de type Insuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IRS	Substrats du récepteur à l'insuline
JNK	c-Jun N-terminal kinase
Keap-1	Protéine Kelch de type ECH
LDL	Lipoprotéines de faible densité
LKB1	Protéine kinase suppresseur de tumeur
LPL	Lipoprotéine lipase
MAPK	Protéines kinases activées par des agents mitogènes
MCP-1	Protéine chimiotactique des monocytes -1
ME	Enzyme malique
MEK	MAPK-kinase régulée par un signal extracellulaire
NADH	Nicotinamide adénine di-nucléotide
NADPH	Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate
NADPH oxydase	Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate oxydase
NCEP ATP III	Panel de traitement chez l'adulte du Programme national d'éducation sur le cholestérol

NFκB	Facteur nucléaire <i>kappa</i> -B
NGG	Néoglucogenèse
NO	Monoxyde d'azote
Nrf2	Facteur nucléaire apparenté à l'érythroïde -2
OMS	Organisation mondiale de la santé
PDE	Phosphodiesterase
PDK	Pyruvate déshydrogénase kinase
PEPCK	Phospho-énolpyruvate carboxykinase
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
POD	Peroxydase
PPAR	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
PPO	Polyphénol oxydase
PTP-1B	Tyrosines phosphatases -1B
ROS	Espèces oxygénées réactives
SCD-1	Stearoyl-CoA désaturase
SGLT-1	Co-transporteur glucose sodium-dépendant -1
SREBP	Protéine se liant à l'élément régulateur des stérols
TF ₁	Théaflavine
TF _{2a}	Théaflavine-3-gallate
TF _{2b}	Théaflavine-3'-gallate
TF ₃	Théaflavine-3,3'-digallate
TLR4	Récepteur de type Toll 4
TNFα	Facteur de nécrose tumorale <i>alpha</i>
TNFR	Récepteur au facteur de nécrose tumorale
UCP	Protéines découplantes
VCAM-1	Molécule d'adhésion des cellules vasculaires -1
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité
WNT/β-catenin	Site d'intégration MMTV de type Wingless/ <i>béta</i> -caténine

**LE THÉ
ET
LE SYNDROME MÉTABOLIQUE**

INTRODUCTION

« La consommation du vrai thé [...] permet d'éteindre la soif, de dissiper la stagnation des aliments non digérés dans l'estomac et de guérir de certaines maladies... L'infusion du thé a le mérite d'améliorer l'acuité visuelle, de favoriser les activités du cerveau, d'évacuer le stress et de rafraîchir la bouche trop grasse. C'est pourquoi je dirai qu'on ne peut pas vivre sans prendre de thé, ne serait-ce qu'un seul jour. » Environ 200 ans avant Jésus-Christ, le médecin chinois Hua Tuo a su discerner les bienfaits des feuilles de thé infusées.

Breuvage millénaire devenu la boisson la plus consommée dans le monde après l'eau, les feuilles de thé sont une drogue reconnue comme bienfaitrice pour la santé depuis des milliers d'années et qui n'a pas perdu de son intérêt. De nombreuses vertus ont déjà été prouvées, notamment les propriétés anti-tumorales, mais bien d'autres sont encore explorées. Pour preuve, les actions physiologiques, préventives et thérapeutiques du thé sont des sujets qui fourmillent dans les publications scientifiques.

Tout aussi intrigant mais contemporain, le syndrome métabolique est une affection dont la physiopathologie est encore incertaine. Aucune thérapeutique spécifique n'existe à l'heure actuelle, en partie à cause de cette méconnaissance. Il s'agit d'un problème de santé publique mondial qui touche autant les pays développés que les pays émergents. Les définitions, les théories, et les recherches abondent afin de mieux comprendre cette pathologie complexe.

L'objet de ce mémoire est de réunir ces deux éléments, en soumettant l'hypothèse que les feuilles de thé renferment de puissantes molécules capables de prévenir, voire de soigner, le syndrome métabolique.

PARTIE I : LE THÉ

Camellia sinensis :

BOTANIQUE, CULTURE ET PRODUCTION DU THÉ

1 - Un peu de botanique...

1.1 - Classification botanique¹⁻²⁻³

La classification botanique du théier a beaucoup évolué depuis la première description de la plante en 1753 par Carl Von Linné. À cette époque, deux genres distincts existaient : *Thea* ; contenant les variétés de thé cultivées, et *Camellia* ; comprenant les variétés ornementales. En 1759, devant leurs points communs, ils furent fusionnés sous le nom de *Camellia*.

Les procédés de fabrication du thé n'étant pas encore connus en Occident, le thé vert et le thé noir étaient considérés comme provenant de deux espèces différentes : *Thea sinensis* et *Thea bohea*. En 1843, Robert Fortune a démontré que le thé noir provenait en fait d'un traitement particulier de la feuille après sa récolte. Ainsi, les deux espèces furent fusionnées sous le nom de *Camellia sinensis*.

Ultérieurement, une nouvelle espèce de théier fut découverte : *Camellia assamica*, caractérisée par de larges feuilles. Devant le grand nombre de caractères partagés avec l'espèce *C. sinensis*, elle fut reclassée au rang de variété. Le théier cultivé est donc nommé aujourd'hui *Camellia sinensis*. Deux variétés peuvent être distinguées : *C. sinensis* var. *sinensis* et *C. sinensis* var. *assamica*.

La Figure 1³ présente la classification botanique du théier selon la classification Phylogénique Botanique des Angiospermes III (2009).

Embranchement	Spermatophytes
Division	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Éricales
Famille	Théacées
Genre	<i>Camellia</i>
Espèce	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze

Figure 1 - Classification botanique du théier

1.2 - Description botanique succincte ¹⁻²⁻³

Le théier (Figure 2⁴) est un arbuste qui peut atteindre 5 à 15 mètres de hauteur à l'état naturel. Cultivé, il est maintenu à une taille d'environ 1,50 mètre afin de faciliter la cueillette de ses feuilles et la formation de bourgeons. Ses feuilles persistantes sont isolées, alternes et d'une couleur vert foncé brillante. Non stipulées, elles sont lancéolées et leurs bords dentés se recourbent en forme de griffes. Leur taille est de 5 à 14 cm sur 1,9 à 5 cm.

Les fleurs axillaires et solitaires sont bisexuées :

- le calice dialysépale est formé de 4 à 9 sépales (libres ou légèrement soudés à la base) ;
- la corolle dialypétale est formée de 4 à 9 pétales blancs (légèrement soudés à la base) ;
- l'androcée polyadelphie est composé de nombreuses étamines (soudées en faisceaux à leur base) ;
- le gynécée est composé de 3 carpelles soudés en un ovaire supère à placentation axile.

Les ovules sont peu nombreux.

Le fruit est une capsule à déhiscence loculicide ne contenant que peu de graines.



Figure 2 - *Camellia sinensis* (L.) O Kuntze

2 - Culture et production du thé

2.1 - La culture des plants de théiers ²⁻³

2.1.1 - Les conditions géographiques et climatiques

Les caractéristiques des sols de culture et les conditions climatiques sont des facteurs influençant la qualité des feuilles du théier.

Le sol ne doit être ni calcaire, ni argileux, mais acide et meuble afin de permettre à la racine centrale du théier de s'ancrer en profondeur. Il doit également être en pente pour éviter la stagnation de l'eau.

Les meilleures zones de culture se trouvent dans les régions tropicales et subtropicales, à une altitude de 1 000 à 2 500 mètres. On y trouve le climat optimal au développement de l'arbuste :

- une température entre 10 et 30° (le théier meurt en dessous de -5°) ;
- des nuits fraîches ;
- un ensoleillement de 5 heures par jour ;
- des vents réguliers ;
- des précipitations nocturnes de 200 mm³ par mois.

Les cultures se situent ainsi dans les montagnes de la province du Yunnan en Chine, de Darjeeling au nord de l'Inde, du Ceylan (Sri Lanka), ou encore du Kenya. Cependant, les plantations ont tendance à être délocalisées en plaine afin de permettre une mécanisation de la récolte.

2.1.2 - La plantation et la taille des plants

Les théiers sont cultivés à partir de semences ou de boutures croissant en pépinière pendant 2 ans environ puis plantées en terre. Ces plantations sont appelées *jardins* et s'étendent sur plusieurs hectares. Les théiers sont ensuite taillés afin de les garder à une hauteur facilitant l'accès aux feuilles, mais également pour limiter la floraison et augmenter le nombre de bourgeons.

2.1.3 - La cueillette des feuilles

2.1.3.1 - Les périodes de cueillette

La récolte se fait durant les périodes de croissance de l'arbuste appelées *flush*, de mars à novembre. L'hiver correspond à une période de dormance. Il est à noter que l'arôme du thé varie avec la saison. Ainsi, les théés printaniers, *first flush*, seront ceux de meilleure qualité suite à l'accumulation des nutriments et des substances aromatiques durant l'hiver. Pour les jardins situés autour de l'équateur (Sri Lanka, Kenya), où les variations climatiques sont faibles, la cueillette peut se faire toute l'année.

2.1.3.2 - Les types de cueillette

Idéalement la récolte se fait à la main, feuille par feuille. Le type de cueillette manuelle est défini par le nombre de feuilles récoltées en plus du bourgeon terminal (Figure 3³).

Il s'agit d'un procédé essentiel qui conditionne la qualité du thé. En effet, les feuilles n'ont pas une composition équivalente : plus la feuille est située à l'extrémité de la tige, plus elle est concentrée en sève et donc plus elle est riche en composés chimiques.

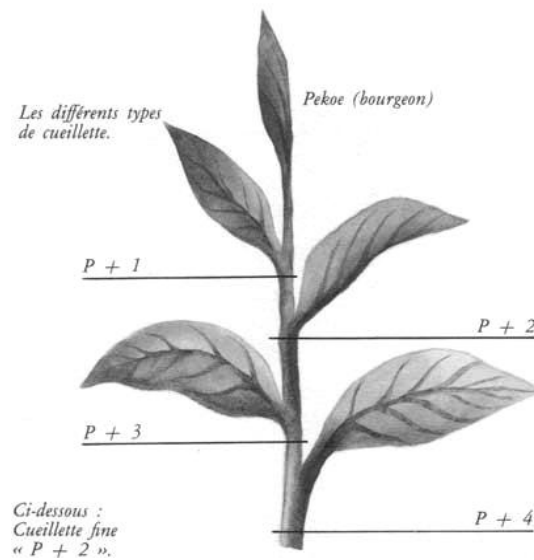


Figure 3 - Les types de cueillette des feuilles de thé

2.1.3.2.1 - La cueillette impériale

Elle consistait en la récolte du bourgeon terminal et de la première feuille qui le suit. Sa qualité était exceptionnelle, mais elle n'est plus réalisée aujourd'hui car son rendement est trop faible.

2.1.3.2.2 - La cueillette fine

Elle consiste en la récolte du bourgeon terminal et des deux feuilles qui le suivent. Les thés ainsi produits, appelés *Pekoe* ou *Flowery pekoe* sont de la meilleure qualité.

2.1.3.2.3 - La cueillette classique

Elle consiste en la récolte du bourgeon terminal et des trois feuilles (ou plus) qui le suivent. Il s'agit de la récolte la plus répandue car son rendement est important, mais les thés produits (*Souchong pekoe*) sont de qualité inférieure.

2.1.4 - Les traitements des feuilles fraîches²⁻³⁻⁵

En 1843, Robert Fortune a démontré que le thé noir provenait d'un traitement particulier de la feuille du théier après sa récolte (Figure 4⁶). Le thé vert et le thé noir sont donc produits à partir de la même plante.

L'étape déterminante du traitement est la fermentation, qui permet une modification de la composition chimique des feuilles et ainsi la « formation » du thé noir. C'est pourquoi le traitement des feuilles fraîches doit être effectué rapidement après la cueillette afin d'éviter un début de fermentation précoce.

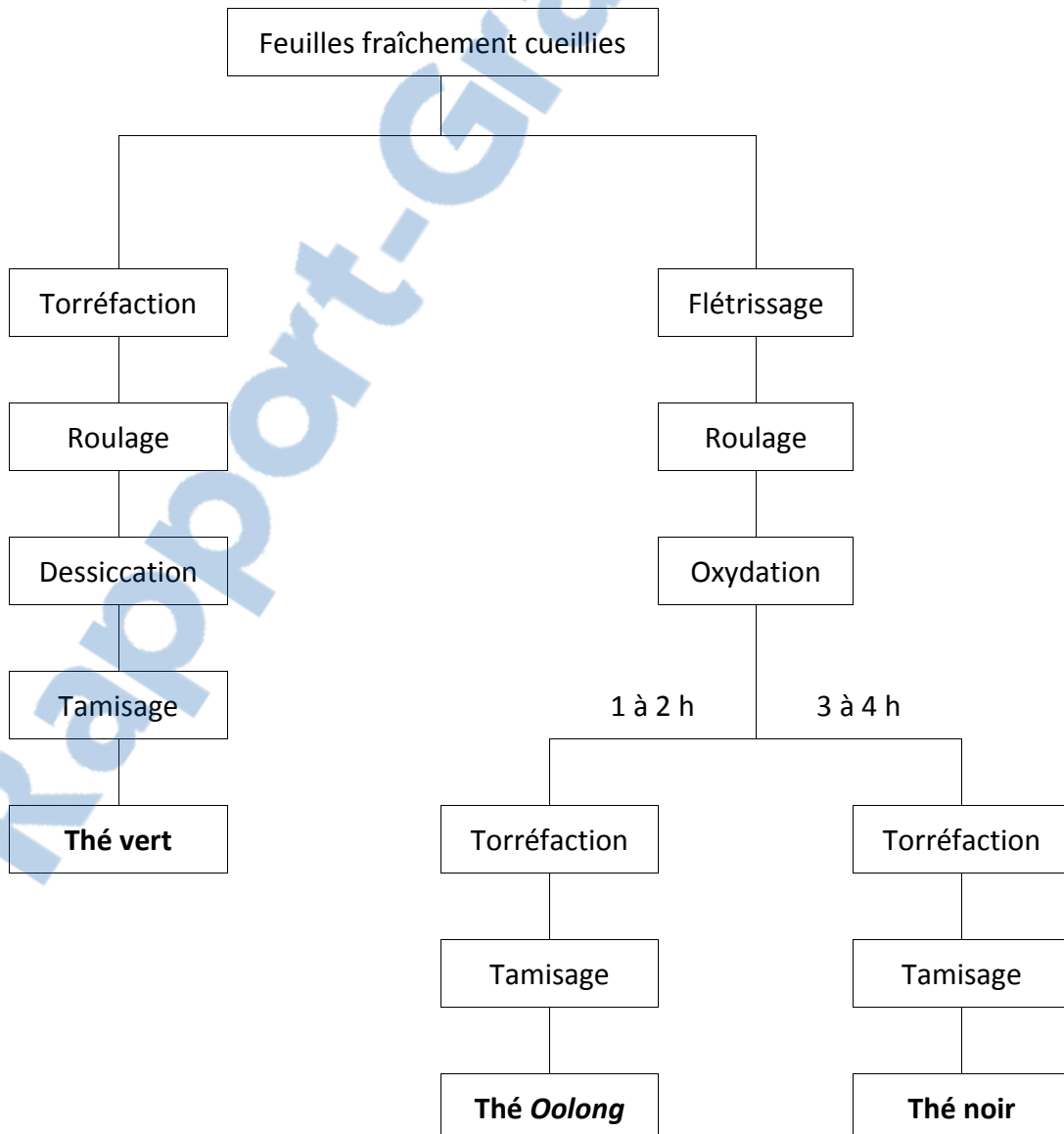


Figure 4 - Les étapes du traitement des feuilles du théier après récolte

2.1.5 - L'obtention du thé noir

2.1.5.1 - Le flétrissage

Les feuilles fraîches sont étalées sur des plateaux de séchage et exposées à un courant d'air chaud pendant plusieurs heures. Cette étape permet de réduire leur teneur en eau à environ 50 %. Elles sont ainsi plus légères et souples, ce qui facilite le roulage.

2.1.5.2 - Le roulage

Par le procédé orthodoxe, les feuilles entières sont enroulées sur elles-mêmes dans le sens de la longueur. En plus de leur donner un aspect esthétique, cela permet de briser les parois cellulaires et ainsi de libérer les huiles essentielles et les enzymes de la fermentation. Cette étape donne sa force au thé : plus la quantité d'huile libérée est importante, plus le thé sera fort.

Le procédé crush, tear, curl (CTC) a comme différence avec le précédent de ne pas conserver l'intégrité des feuilles : elles sont broyées, déchirées puis enroulées.

2.1.5.3 - La fermentation

Les feuilles roulées sont placées dans une atmosphère à environ 95 % d'humidité et entre 22 et 28°. En réalité, il ne s'agit pas d'une fermentation, car aucune bactérie n'entre en jeu, mais d'une oxydation des polyphénols par les enzymes libérées lors du roulage. Les nouveaux composés chimiques formés sont responsables de l'astringence et de la couleur du thé noir. Selon la durée de cette étape, il sera obtenu soit un thé noir, soit un thé *Oolong* (semi-fermenté).

2.1.5.4 - La dessiccation

Les feuilles sont exposées à une température supérieure à 80° et à un air sec durant une courte période. Ce changement de conditions atmosphériques permet de mettre fin à la fermentation et de réduire la teneur en eau des feuilles à 5 %. C'est une étape importante pour la qualité du thé. En effet, si le changement est trop brutal ou trop long il y a un risque de rendre la feuille cassante et de perdre son arôme. À l'inverse, si elle est réalisée trop tard, la feuille se sera dégradée par une fermentation prolongée.

2.1.5.5 - Le tamisage

Les feuilles sont triées manuellement ou placées sur un tamis, afin de les séparer selon leur taille et leur intégrité. Cette étape permet d'obtenir les différents grades du thé : feuilles entières, brisées ou broyées.

2.1.6 - L'obtention du thé vert

Les feuilles fraîches ne doivent subir aucune fermentation. Après le flétrissage, elles sont soumises à une température très élevée pendant un temps bref afin de détruire les enzymes responsables de l'oxydation. Elles sont ensuite malaxées plusieurs fois, desséchées puis tamisées.

3 - Grades du thé ²⁻³

3.1 - Les grades du thé noir

Selon le lieu de culture du théier, le climat, la période, la finesse de la cueillette et le procédé de roulage, l'infusion du thé n'aura pas la même couleur, les mêmes arômes, ni la même force.

3.1.1 - Les thés à feuilles entières

3.1.1.1 - Les grades *Flowery Orange Pekoe*

Les thés *Flowery Orange Pekoe* sont obtenus à partir d'une cueillette fine et d'un roulage orthodoxe. Ces grades sont d'une qualité excellente et caractérisés par le nombre de *golden tips* (extrémité doré des bourgeons). Par ordre de qualité décroissante on distingue :

- S.F.T.G.F.O.P. : *Special Finest Tippy Golden Flowery Orange Pekoe* ;
- F.T.G.F.O.P.1 : *Finest Tippy Golden Flowery Orange Pekoe One* ;
- F.T.G.F.O.P. : *Finest Tippy Golden Flowery Orange Pekoe* ;
- T.G.F.O.P.1 : *Tippy Golden Flowery Orange Pekoe One* ;
- T.G.F.O.P. : *Tippy Golden Flowery Orange Pekoe* ;
- G.F.O.P. : *Golden Flowery Orange Pekoe*.

3.1.1.2 - Le grade *Orange Pekoe*

Le thé *Orange Pekoe* est obtenu à partir d'une cueillette fine plus tardive et d'un roulage orthodoxe. Les bourgeons s'étant développés en feuilles, il n'y a pas de *golden tip*.

3.1.1.3 - Le grade *Pekoe*

Le thé *Pekoe* est composé des secondes feuilles d'une cueillette fine sans les bourgeons.

3.1.1.4 - Le grade *Souchong*

Le thé *Souchong* est obtenu à partir de la troisième cueillette de l'année et d'un roulage orthodoxe. Il convient très bien à la production de thés fumés.

3.1.1.5 - Le grade *Pekoe Souchong*

Le thé *Pekoe Souchong* est obtenu à partir d'une cueillette grossière : il a moins d'arômes que les précédents.

3.1.2 - Les thés à feuilles brisées

3.1.2.1 - Les grades *Broken Orange Pekoe*

Les thés *Broken Orange Pekoe* sont obtenus à partir d'un roulage CTC. Les morceaux de feuilles sont réguliers mais jamais plats. Ces grades sont d'une très bonne qualité et peuvent être caractérisés par le nombre de *golden tips*. Par ordre de qualité décroissante on distingue :

- T.G.F.B.O.P. : *Tippy Golden Flowery Broken Orange Pekoe* ;
- G.F.B.O.P. : *Golden Flowery Broken Orange Pekoe* ;
- F.B.O.P. : *Flowery Broken Orange Pekoe*.

3.1.2.2 - Le grade *Broken Pekoe*

Le thé *Broken Pekoe* est composé des secondes ou troisièmes feuilles d'une cueillette fine sans les bourgeons. De qualité inférieure, il est souvent utilisé en mélange.

3.1.2.3 - Le grade *Broken Pekoe Souchong*

Le thé *Broken Pekoe Souchong* est obtenu à partir d'une cueillette grossière : il est de mauvaise qualité.

3.1.3 - Les théés à fragments de feuilles

3.1.3.1 - Le grade *Fanning*

Le thé *Fanning* est composé des fragments de feuilles obtenus lors du premier tamisage des feuilles brisées. Conditionné en sachets, c'est le thé que le plus consommé en Occident.

3.1.3.2 - Le grade *Dust*

Le thé *Dust* est composé de fragments plus fins, obtenus lors d'un tamisage fin des feuilles brisées.

3.2 - Les grades du thé vert

Le thé vert est surtout commercialisé sous forme de feuilles entières récoltées par une cueillette fine. Ainsi, ils ne peuvent être classés selon les mêmes grades que le thé noir.

En voici quelques-uns :

- Le thé *Gunpowder* ; la meilleure qualité des thés vert. Il est obtenu à partir de la première cueillette de l'année et d'un roulage très fin ;
- Le thé *Chun Mee* ; le roulage est plus grossier, sa qualité peut être assimilée à celle du *Flowery Orange Pekoe* ;
- Le thé *Matcha* ; obtenu à partir d'une cueillette printanière de théiers ombragés, les feuilles sont moulues afin de donner une poudre ;
- Le thé *Sencha* ; obtenu à partir d'une cueillette printanière/estivale.

Camellia sinensis :

CHIMIE DES FEUILLES ET DE L'INFUSION

1 - Les feuilles de thé

1.1 - Composition des feuilles de thé fraîches

Tableau 1 - Composition chimique des feuilles de thé fraîches

COMPOSÉS	POURCENTAGES DE LA MATIÈRE SÈCHE
Polyphénols	20 - 36 %
Flavanols	20 - 30 %
Flavonols	3 %
Acides phénoliques	5 %
Méthyl-xanthines	3,5 %
Caféine	2 - 4 %
Théobromine	0,2 %
Théophylline	0,02 - 0,04 %
Protéines	15 %
Acides aminés	4 %
Glucides	25 - 30 %
Lipides	2 - 16 %
Vitamines et minéraux	5 %
Acides organiques	0,5 - 1,5 %
Pigments liposolubles	< 0,5 %
Composés volatils	< 0,1 %

La variété du théier, le lieu et les conditions de culture, la saison de récolte et la maturité de la feuille influent sur la composition chimique de la feuille de thé (Tableau 1³⁻⁷⁻⁸⁻⁹). Par exemple, l'épigallocatechine gallate (EGCG) et la caféine seront plus abondantes lors de la *first flush* et dans les feuilles jeunes³.

1.1.1 - Les polyphénols

Les polyphénols sont les composés les plus abondants de la feuille de thé, mais leur proportion varie de 20 à 36 % selon la maturité de celle-ci : les bourgeons en sont les plus riches et la tige la plus pauvre³.

Il s'agit d'un groupe chimique très vaste, pouvant être défini comme :

- un ensemble de dérivés non azoté ;
- présentant au moins un cycle aromatique substitué par un hydroxyle « libre ou engagé dans une autre fonction » ;
- provenant de l'une des « deux grandes voies de l'aromagenèse », c'est-à-dire du « métabolisme de l'acide shikimique ou/et de celui d'un polyacétate »¹⁰.

De ce fait, l'appartenance aux polyphénols dépend à la fois de la structure de la molécule, mais aussi de son origine biosynthétique.

Trois familles de polyphénols sont retrouvées en quantité notable dans la feuille de thé : les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tanins.

1.1.1.1 - Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments hydrosolubles retrouvés dans l'épiderme des feuilles et des fleurs des végétaux. Ils sont responsables de la coloration des fleurs et protègent les feuilles des rayonnements ultra-violets¹⁰.

Leur structure est dérivée du 2-phénylchromane (Figure 5⁷), composé de deux cycles aromatiques encadrant un cycle pyrane. Le degré d'oxydation du cycle central permet de les séparer en une douzaine de sous-classes¹⁰. Seulement deux sont présentes dans la feuille de thé : les flavanols et les flavonols.

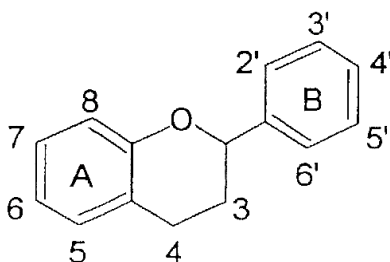


Figure 5 - Structure de base des flavonoïdes, 2-phénylchromane

1.1.1.1.1 - Les flavanols

Retrouvés entre 20 et 30 % dans la feuille de thé fraîche, les flavanols sont majoritairement représentés par quatre catéchines : l'EGCG, l'épigallocatechine (EGC), l'épicatéchine gallate (ECG) et l'épicatéchine (EC) ; réputées pour leur activité anti-oxydante^a. Ce sont des molécules incolores et hydrosolubles, responsables de l'astringence et de l'amertume du thé³⁻⁷⁻⁹.

La structure des catéchines, ou flavan-3-ols, est caractérisée par la substitution du 2-phénylchromane par cinq groupements hydroxyle en position 3 α , 5, 7, 3' et 4'³⁻⁷. À partir de cette base, plusieurs variations sont observées (Figure 6¹¹) :

- la modification de la conformation 3 α en 3 β donne des épicatechines¹² ;
- l'ajout d'un hydroxyle en position 5' permet de former des gallocatéchines¹³ ;
- l'estérification de l'hydroxyle en 3 par l'acide gallique crée des gallates de catéchine¹³.

^a Les flavonols ont aussi une capacité anti-oxydante, mais étant présents en quantité faible dans le thé et au vu de ce que nous détaillerons dans la partie II, nous ne nous intéresserons qu'à l'activité des catéchines.

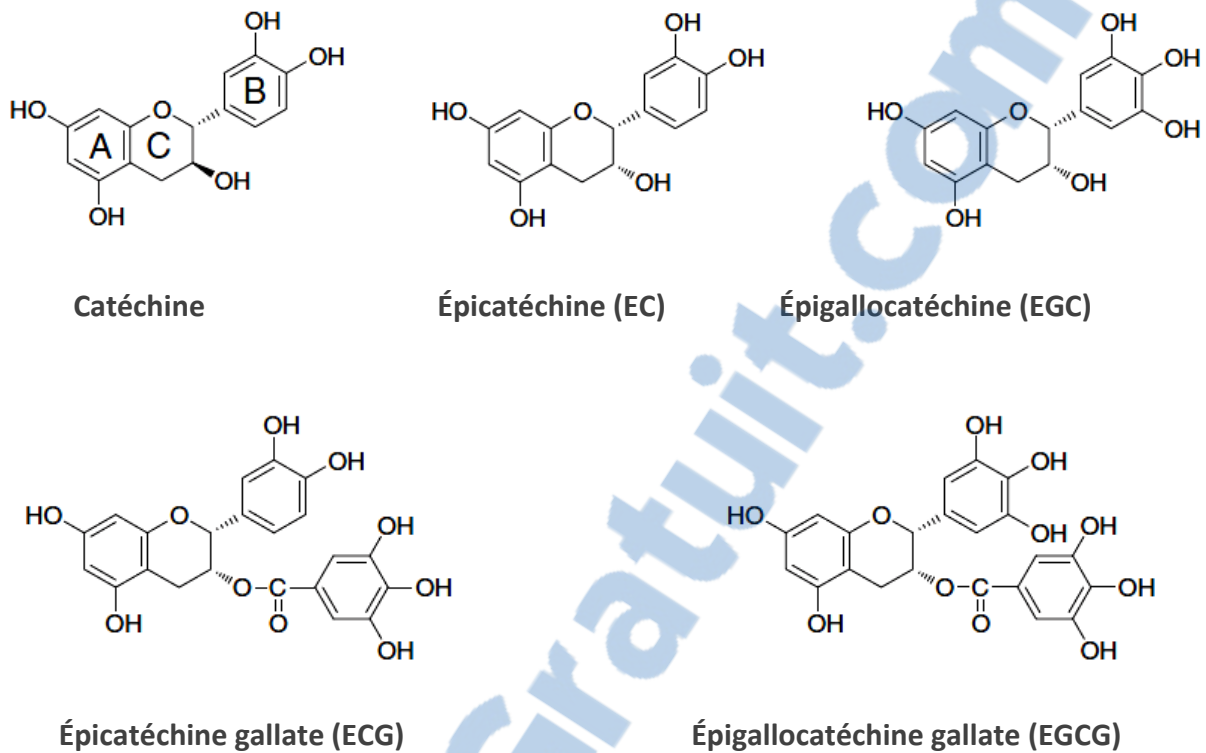


Figure 6 - Structures de la catéchine et des catéchines du thé

Les groupements hydroxyle jouent un rôle essentiel dans l'activité anti-oxydante : étant donneurs d'électrons, les flavan-3-ols ont la capacité de piéger les espèces oxygénées réactives (ROS) et les radicaux libres par des réactions d'oxydoréduction. Le groupement *ortho*-dihydroxycatéchol sur le cycle B est la clé de cette activité en permettant « la formation d'un radical phénoxy stable grâce à une délocalisation électronique efficace »¹⁴. Les variations structurales permettent de potentialiser cette activité. En effet, les gallocatéchines, les épicatechines et les gallates de catéchine possèdent un potentiel réducteur plus faible que les catéchines³⁻⁷. C'est-à-dire qu'elles nécessitent moins d'énergie pour céder un électron. L'EGCG et l'EGC sont ainsi les deux molécules les plus anti-oxydantes présentes dans le thé. Leur pouvoir antioxydant *in-vitro* serait d'ailleurs plus fort que celui de la vitamine C ou de la vitamine E¹⁴. Cependant, leurs actions *in-vivo* dépendra non seulement de ce pouvoir oxydo-réducteur, mais aussi de la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires, de réarrangements moléculaires et d'interactions avec

d'autres antioxydants³⁻⁷⁻¹⁴. Le groupement *ortho*-dihydroxycatéchol des catéchines a également la propriété de chélater les ions fer et cuivre libres, catalysant la formation des ROS *in-vivo*¹⁴.

Paradoxalement, l'EGCG est capable de s'auto-oxyder¹⁵ et de se dimériser, formant des radicaux libres et des ROS. À partir du radical phénoxy stable (\bullet EGCG), plusieurs réactions de propagation peuvent être observées (Figure 7)¹⁶. Par exemple, l' \bullet EGCG peut réagir avec une autre molécule d' \bullet EGCG et former un dimère, ou avec l'EGCG et former un radical libre (\bullet dimère). Ce \bullet dimère peut à son tour réagir avec l'oxygène moléculaire pour donner l'EGCG-quinone et un radical superoxyde. La quinone se couplerait ensuite avec une autre EGCG pour former un dimère. Ces réactions en chaîne sont inhibées par la présence de l'enzyme superoxyde dismutase, qui converti le radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène.

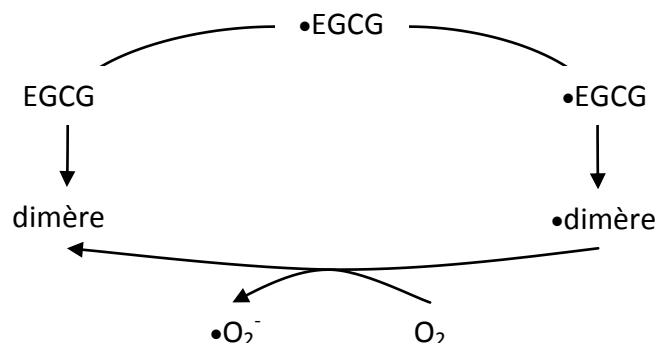


Figure 7 - Mécanismes possibles pour l'auto-oxydation et la dimérisation de l'EGCG

1.1.1.1.2 - Les flavonols

Sous-classe majoritaire des flavonoïdes, les flavonols ne représentent que 3 % des composants de la feuille de thé.

Trois flavonols et leurs glycosides ont été identifiés dans les feuilles de thé : le kaempférol, la quercétine et la myricétine (Figure 8⁷). Ils ont une structure proche de celle des catéchines, caractérisée par⁷ :

- une cétone en position 4, donnant la 2-phénylchromone¹⁰ ;
- une double liaison en C2-C3 ;
- la substitution de la 2-phénylchromone par quatre groupements hydroxyle en position 3, 5, 7 et 4' ;
- une possible glycosylation du cycle pyrane en 3, augmentant l'hydrosolubilité.

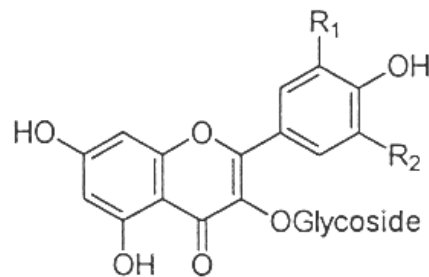


Figure 8 - Structures des flavonols du thé

		R ₁	R ₂
Glycoside de kaempférol	KaG	H	H
Glycoside de quercétine	QuG	OH	H
Glycoside de myricétine	MyG	OH	OH

1.1.1.2 - Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des molécules dérivées d'acides aromatiques : l'acide benzoïque et l'acide cinnamique. Ils sont composés d'un hydroxyle phénolique et d'une fonction carboxylique¹⁰.

Présents à 5 % dans la feuille de thé, leurs propriétés pharmacologiques sont limitées³⁻¹⁰. La Figure 9¹³ représente les deux acides phénoliques retrouvés dans le thé, ainsi que leur ester quinidique.

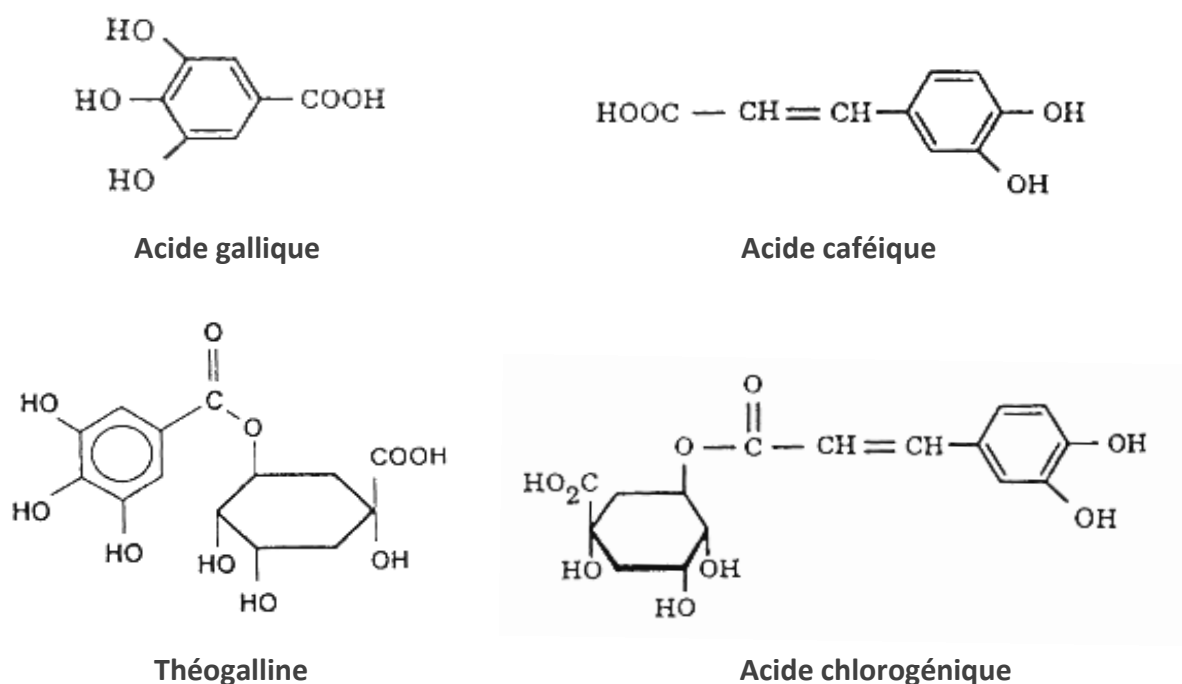


Figure 9 - Structures des acides phénoliques du thé

1.1.1.3 - Les tanins

Les tanins sont des « produits naturels phénoliques qui peuvent précipiter les protéines à partir de leurs solutions aqueuses »¹⁰. Deux sortes de tanins peuvent être distinguées selon leur structure : les tanins hydrolysables et les tanins condensés.

Représentés par les tanins galliques dans la feuille de thé, les tanins hydrolysables sont des mono- ou polyesters de l'acide gallique et du glucose¹⁰.

Les tanins condensés retrouvés dans les feuilles de thé fraîches sont des proanthocyanidols de type B (Figure 10²). Il s'agit de polymères de catéchines reliées au niveau des carbones C4 et C8². Sont également retrouvées des théasinensines⁷⁻¹⁷

(polymères reliés au niveau des carbone C6' et C6'') et des *O*- et *C*-glucosides de proanthocyanidols³.

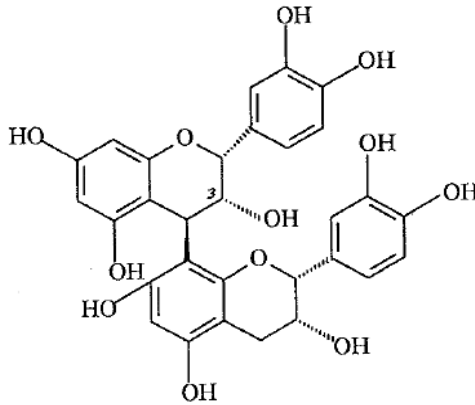


Figure 10 - Structure du procyanidol B2

1.1.2 - Les méthyl-xanthines

Les méthyl-xanthines, ou bases puriques, sont des structures bi-cycliques azotées, formées d'une pyrimidine associée à un cycle imidazole. Ces molécules sont différenciées des alcaloïdes par leur caractère amphotère et leur synthèse, indépendante des acides aminés. Cependant les méthyl-xanthines du thé possèdent des propriétés pharmacologiques caractéristiques des alcaloïdes (actions sur les systèmes nerveux et cardiovasculaire), ce qui leur vaut la classification d' « alcaloïdes puriques »¹⁰ : il s'agit de la caféine, de la théobromine et de la théophylline (Figure 11⁶).

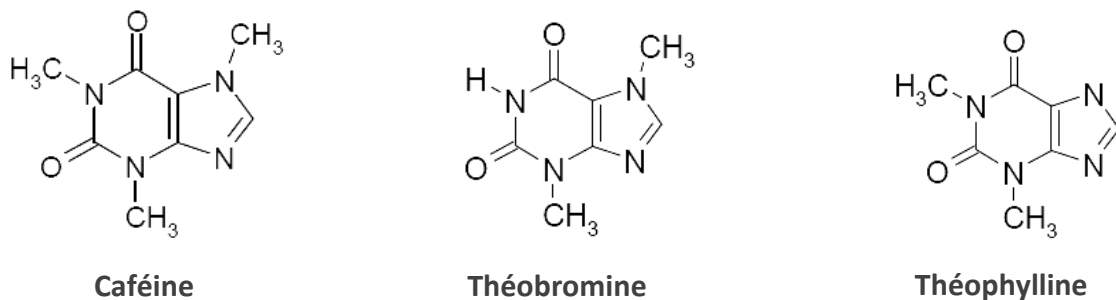


Figure 11 - Structures des méthyl-xanthines du thé

La caféine, longtemps appelée *théine*, est la base purique majoritaire dans la feuille de thé (entre 2 et 4 %). Elle résulte de la méthylation en C1 de la théophylline et donne la théobromine suite à sa déméthylation en C7¹⁰. Ces deux derniers composés sont présents en de faibles quantités, respectivement à 0,2 % et entre 0,02 et 0,04 %.

1.1.3 - Les protéines

La feuille de thé contient une vingtaine d'acides aminés, qui représentent 4 % de ses composants. Ils sont indispensables au développement de l'arôme de l'infusion⁷. Les plus importants quantitativement sont la théanine, l'acide glutamique, l'acide aspartique et l'arginine. La théanine (Figure 12¹²), présente uniquement dans le théier, est essentielle : sa quantité conditionne la qualité du thé³.

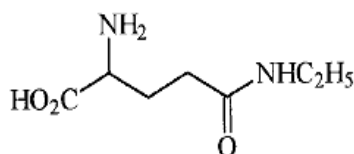


Figure 12 - Structure de la théanine

Les enzymes du théier sont responsables de la fermentation des feuilles. Il s'agit, entre autres, de la polyphénol oxydase (PPO), responsable de la dégradation des polyphénols, et de la peroxydase (POD), qui élimine le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes organiques lors de la décomposition⁷.

1.1.4 - Les glucides

Parmi les 25 à 30 % de glucides composants la feuilles de thé, seulement 5 % sont hydrosolubles³. Ce sont des oses simples ou des disaccharides, comme le glucose et le saccharose. Une grande partie des glucides insolubles sont des polysides structuraux, comme la cellulose, l'hémicellulose ou la lignine².

1.1.5 - Les lipides

La teneur en lipides de la feuille de thé oscille entre 2 et 16 %. Leur nature dépend de l'âge de la feuille : les bourgeons sont riches en phosphatidyl-éthanolamine et phosphatidylcholine, alors que les feuilles matures sont surtout composées de mono- et digalactosylglycérides³.

1.1.6 - Les vitamines et minéraux

La vitamine A est présente en grande quantité dans la feuille de thé fraîche². Sont également retrouvées les vitamines C et E, ainsi que plusieurs vitamines du groupe B, comme la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothénique (B5), l'inositol (B7), la biotine (B8) ou encore l'acide folique (B9)³.

Les feuilles de thé fraîches sont une source importante de potassium (20 mg/g). Elles contiennent aussi du fluor, de l'aluminium, du calcium, du magnésium, du manganèse, du fer, et en quantité moindre, du zinc, du cuivre et du nickel³.

1.1.7 - Les pigments liposolubles^b

La chlorophylle² et les caroténoïdes (lycopène, γ -carotène, *etc.*)³ représentent moins de 0,5 % des composants de la feuille de thé.

1.1.8 - Les composés volatils

À l'état de trace dans la feuille fraîche, ces composés (des alcools en majorité) se modifient lors du traitement de la feuille² et donnent son arôme à l'infusion du thé.

^b Les pigments hydrosolubles sont des flavonoïdes, comme la quercétine et les proanthocyanidols².

1.2 - Composition des feuilles de thé après traitements

La différence entre le thé vert et le thé noir est leur composition chimique et en particulier leur composition en polyphénols (Tableau 2³⁻¹²⁻¹³). Ce sont les traitements subis par la feuille de thé fraîche qui vont entraîner ces changements.

Tableau 2 - Composition en polyphénols du thé vert et du thé noir

COMPOSÉS	POURCENTAGES DE LA MATIÈRE SÈCHE	
	THÉ VERT	THÉ NOIR
Flavanols	30 - 40 %	5 - 10 %
EGCG	10 - 15 %	4 - 5 %
ECG	3 - 10 %	3 - 4 %
EGC	3 - 10 %	1 - 2 %
EC	1 - 5 %	1 - 2 %
Flavonols	2 - 10 %	1 - 8 %
Acides phénoliques	3 - 5 %	10 - 12 %
Théaflavines	0	3 - 6 %
Théarubigènes	0	10 - 30 %

1.2.1 - Composition du thé vert

La composition chimique de la feuille de thé vert varie peu de celle de la feuille fraîche³. Les variations observées sont dues à la dégradation des substances thermosensibles.

1.2.1.1 - La « stabilisation »

Afin d'obtenir un thé vert, les feuilles fraîches ne doivent pas fermenter. Elles sont donc soumises à une température très élevée pendant un temps bref afin de détruire les enzymes responsables de l'oxydation (PPO et POD)²⁻³. Ce processus permet également de diminuer la teneur en eau à 5 %².

1.2.1.2 - Le développement des arômes

L'arôme du thé vert est dû aux composés volatils, aux acides aminés et à la teneur en polyphénols². La stabilisation et le séchage des feuilles entraînent une modification des composés volatils : en majorité alcooliques avant le traitement, ils se répartissent en alcools, hydrocarbures et cétones dans le thé vert³. Ils sont environ soixante-quinze, comme le linalol, l'oxyde de *trans*-linalol, le nérïdol, la *cis*-jasmone, le benzaldéhyde, le géraniol, *etc.*²⁻³.

1.2.1.3 - La perte vitaminique

La vitamine C étant très sensible à la chaleur, la stabilisation en détruit une grande partie. De même, la vitamine A est absente de la feuille de thé vert².

1.2.2 - Composition du thé noir

La composition chimique de la feuille de thé noir varie de celle du thé vert par la nature de ses polyphénols et le nombre de ses composés volatils.

1.2.2.1 - L'action des enzymes

1.2.2.1.1 - La synthèse de nouveaux polyphénols

Lors de la fermentation, les feuilles sont placées dans des conditions de chaleur et d'humidité qui favorisent l'action de la PPO et de la POD. Ces enzymes catalysent l'oxydation des catéchines en quinones réactives, qui vont ensuite se polymériser pour donner différents composés : les théaflavines et leurs isomères, des dérivés de théasinensines et les théarubigines.

Les théaflavines sont des composés rouge-orangés qui donnent sa couleur à l'infusion du thé noir. Responsables de son astringence et de son intensité⁷, elles sont indispensables à sa qualité. Elles résultent d'une addition nucléophile de deux quinones puis d'un réarrangement moléculaire, ce qui conduit à la formation d'une structure bicyclique aromatique stable : la benzotropolone¹⁷.

Différentes théaflavines peuvent être formées, mais les quatre principales sont la théaflavine (TF₁), la théaflavine-3-gallate (TF_{2a}), la théaflavine-3'-gallate (TF_{2b}) et la théaflavine-3,3'-digallate (TF₃)⁸ (Figure 13¹⁷). Tout comme pour les flavan-3-ols, les groupements hydroxyle des théaflavines jouent un rôle essentiel dans l'activité anti-oxydante⁸ : ils ont la capacité de piéger les ROS et les radicaux libres par des réactions d'oxydoréduction. Le nombre et la position de ces groupements, ainsi que la substitution par l'acide gallique, sont déterminants pour la puissance anti-oxydante. De ce fait, les théaflavines peuvent être classées par ordre décroissant d'activité : TF₃, TF₂ puis TF₁⁸. Concernant la comparaison avec les catéchines, leur potentiel réducteur serait équivalent à celui de l'ECG et de l'EGCG⁷⁻⁸.

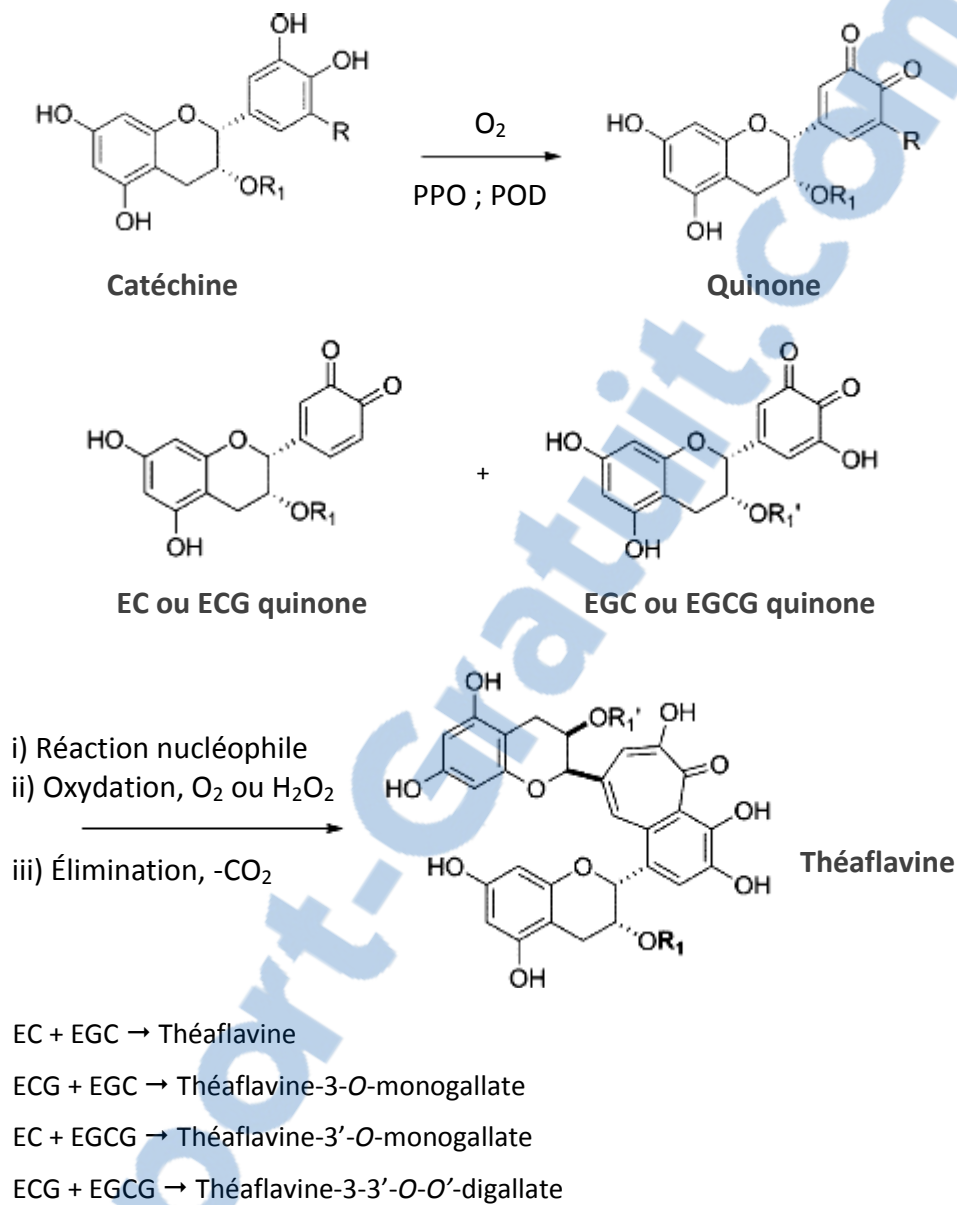


Figure 13 - Formation des théaflavines

Les théasinensines, tanins condensés présents dans la feuille de thé fraîche, peuvent également subir des réactions d'oxydation et des réarrangements pour donner de nouveaux composés⁷.

Les théarubigines sont, quant à elles, des molécules encore mal connues. Il a été observé que le taux de théarubigines augmente avec le prolongement de la fermentation,

alors que celui des autres composés diminue⁸. Elles proviendraient de l'oxydation des théaflavines, des théasinensines et des autres polyphénols¹⁷.

1.2.2.1.2 - Les conséquences sur les polyphénols « initiaux »

Les catéchines étant les substrats des enzymes de la fermentation, leur taux dans la feuille de thé noir est abaissé à 5 à 10 %. Le traitement des feuilles provoque également l'hydrolyse des gallates de catéchine pour donner des catéchines et de l'acide gallique libre. En conséquence, ce dernier est plus concentré après la fermentation³⁻¹⁷. Enfin, les flavonols ne sont pas affectés par les enzymes, leur teneur varie donc peu entre le thé vert et le thé noir³⁻⁸.

1.2.2.2 - Le développement des arômes

L'arôme du thé noir est dû aux composés volatils, aux acides aminés et à la teneur en polyphénols². La fermentation des feuilles entraîne un développement important des composés volatils : certains s'oxydent et d'autres sont synthétisés à partir des caroténoïdes oxydés et des lipides dégradés. En majorité alcooliques avant le traitement, ils se répartissent en alcools, cétones et aldéhydes mono-terpéniques dans le thé noir³. Leur nombre se porte à environ trois cents, il s'agit du linalol, de l'eugénol, du jasmonal, du menthol, du thymol ou encore du géraniol, *etc.*²⁻³.

1.2.2.3 - La perte vitaminique

La vitamine C étant très sensible à la chaleur, la fermentation en détruit une grande partie. De même, la vitamine A est absente de la feuille de thé noir².

2 - L'infusion du thé

Le mot *infusion* désigne à la fois le procédé d'extraction des composants de la feuille de thé et son résultat : afin d'être consommés, les constituants du thé doivent être extraits des feuilles par un procédé nommé *infusion*. Il s'agit de verser de l'eau frémissante sur les feuilles, de laisser infuser pendant un temps précis, puis de filtrer. On obtient ainsi une tisane^c appelée *infusion*.

2.1 - Modalités de préparation

Les méthodes de préparation vont influencer la quantité et la qualité des polyphénols et autres composés hydrosolubles présents dans l'infusion. C'est donc l'ultime étape déterminant la qualité d'un thé et elle ne dépend que du consommateur.

L'eau utilisée doit être à une température précise et infuser les feuilles durant un temps optimal. Afin de déterminer la meilleure association température-temps, tout est une question de mesure. En effet, si la quantité de molécules extraites augmente avec la température et le temps de contact, leur stabilité, quant à elle, diminue :

- une température élevée augmente l'agitation moléculaire et donc la collision des molécules. Une température trop haute créera ainsi des réactions de polymérisation et une dénaturation des molécules initiales¹⁸ ;
- une exposition prolongée à une eau chaude va également se suivre d'une dégradation des molécules¹⁹.

Diverses études ont étudié l'influence de ces différents critères. Ainsi, la méthode de préparation optimale serait une infusion de 5 minutes dans une eau à 80°¹⁸⁻¹⁹.

^c Il est à noter qu'une tisane peut être obtenue par deux procédés : l'infusion et la décoction. La décoction consiste en fait à faire bouillir la plante avec l'eau.

Le nombre d'extraction est aussi très important : la première extraction est significativement plus riche que la deuxième et la troisième¹⁹⁻²⁰.

Certaines personnes ajoutent du lait ou du citron à leur infusion afin d'en diminuer l'astringence. Cependant, il est à noter que ces ajouts influencent la capacité anti-oxydante de l'infusion : les protéines de lait l'altèrent en se complexant aux polyphénols, alors que la vitamine C de l'agrumes agirait en synergie avec les catéchines pour l'augmenter¹⁹⁻²⁰.

2.2 - Composition des infusions

Tableau 3 - Composition chimique de l'infusion d'une feuille de thé vert

COMPOSÉS	POURCENTAGES DE L'EXTRAIT SEC
Polyphénols	
Flavanols	30 - 40 %
EGCG	10 - 30 %
Glycosides de flavonols	2 - 3 %
Méthyl-xanthines	
Caféine	4 %
Protéines	
Acides aminés	1 - 5 %
Oses simples	4 - 5 %
Lipides	traces
Vitamines et minéraux	4,5 %
Pigments liposolubles	traces
Composés volatils	0,02 %

L'extraction des composants de la feuille de thé se faisant par l'eau chaude, ne seront présentes dans l'infusion que les molécules hydrosolubles^d. Les fibres glucidiques, les lipides, les pigments liposolubles et les enzymes, insolubles dans l'eau, ne seront retrouvés qu'à l'état de trace³⁻²¹ (Tableau 3²⁻³⁻²¹).

2.3 - Biodisponibilité des catéchines de l'infusion

Une fois ingérées et arrivées au niveau de l'intestin grêle, l'EGC et l'EGCG sont capables de s'auto-oxyder sous l'effet du pH alcalin³⁻²². Les catéchines non digérées peuvent traverser la barrière entérocytaire par une association de diffusions active et passive²². Cette absorption est rapide, dose-dépendante et plafonnée³: elles sont absorbées en 30 minutes, avec un pic plasmatique entre 1^h30 et 2^h30 après leur ingestion²²⁻²³.

Une fois absorbées, les catéchines sont largement métabolisées aux niveaux entérocytaire et hépatique pour former plusieurs métabolites : elles peuvent être glucuro-conjuguées, sulfatées ou méthylées²²⁻²³⁻²⁴. Une grande partie de ces métabolites est renvoyée vers la lumière intestinale, l'autre étant transportée vers la circulation générale²² puis vers les tissus périphériques². Les catéchines non absorbées ou rejetées dans le colon sont soumises à l'activité des bactéries commensales : la structure 2-phénylchromane est clivée et donne des γ -valérolactones, des acides phénylpropioniques et des acides benzoïques¹²⁻²⁴.

^d Les polyphénols, très hydrophiles, sont facilement extraits. Les flavonols sont essentiellement retrouvés sous leur forme glycosylée, plus soluble³. La caféine est extraite à 80 %². Les vitamines du groupe B sont extraites à près de 90 %².

En ce qui concerne leur élimination, l'EGCG est excrétée par la bile, une réabsorption par le cycle entéro-hépatique n'étant pas exclue. L'EGC et l'EC ont, quant à elles, une élimination mixte : biliaire et rénale¹³.

La Figure 14²² reprend ces différentes étapes.

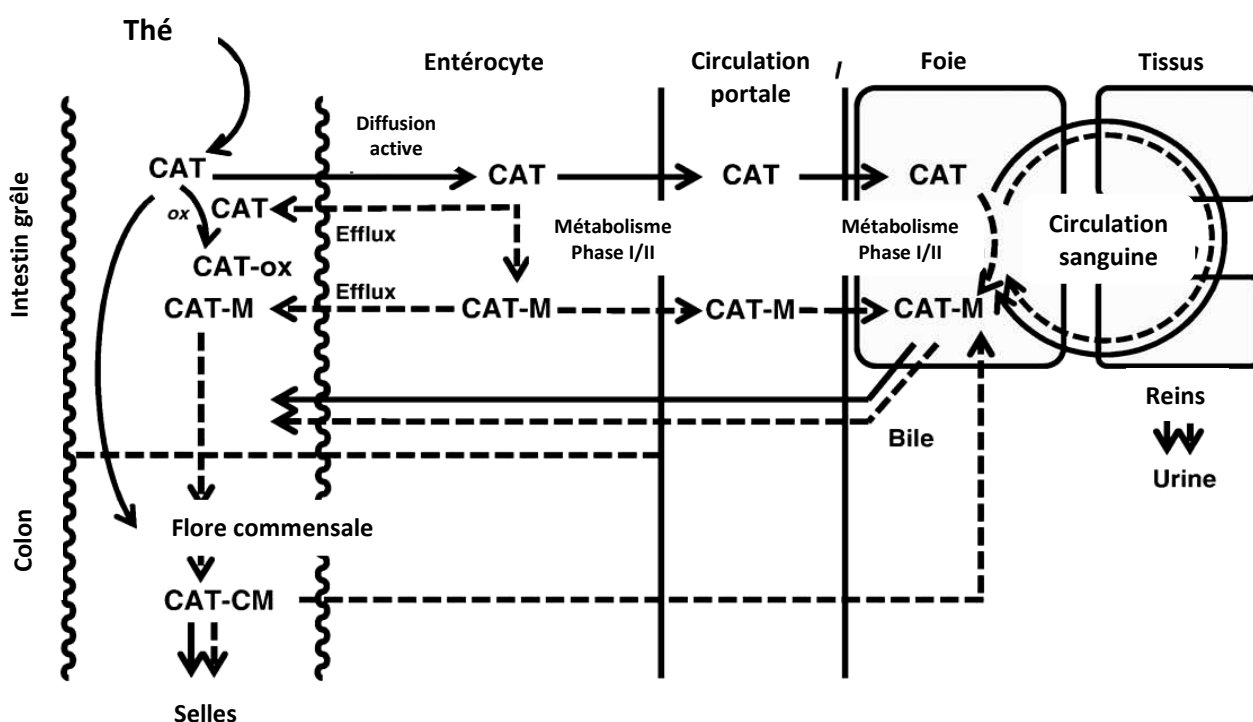


Figure 14 - Absorption et digestion des catéchines du thé

CAT : catéchines ; CAT-ox : catéchines oxydées ; CAT-M : métabolites glucuro-conjugués, sulfatés ou méthylés ; CAT-CM : métabolites coliques (γ -valérolactones, acides phénylpropioniques, acides benzoïques).

La biodisponibilité des catéchines a été évaluée entre 1 et 10 %²²⁻²⁴. Elle peut être influencée par la prise concomitante de citron, de lait, ou encore de fibres alimentaires. La vitamine C présente dans le citron permettrait de stabiliser les catéchines et ainsi augmenterait leur absorption¹³⁻²². L'effet de l'ajout de lait est controversé, certains auteurs pensent qu'il pourrait diminuer l'absorption des flavan-3-ols en les complexant. Cependant, d'autres ont mesuré que la prise simultanée de lait et de thé ne modifie pas l'absorption des catéchines¹³. Il en va de même pour les fibres, elles sont également capables de former

des complexes, mais acidifient le pH en stimulant la flore intestinale, ce qui stabilise les polyphénols¹³.

Les bénéfices potentiels du thé sur la santé dépendent de la biodisponibilité de ses composants, et en particulier des flavan-3-ols, d'autres études sont nécessaires afin de préciser l'influence de l'alimentation sur celle-ci et le moment de consommation le plus adapté pour une absorption optimale.

PARTIE II :

LE THÉ ET LE SYNDROME

MÉTABOLIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

1 - Introduction

1.1 - Définition ²⁵⁻²⁶

Le syndrome métabolique est une association « d'anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps »²⁵. Il rassemble l'insulino-résistance, l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle (HTA) et les dyslipidémies. C'est un facteur de risque qui prédispose le patient à l'apparition du diabète de type II, de l'athérosclérose et de leurs complications cardiovasculaires.

1.1.1 - Les critères de diagnostic ²⁷

Afin de préciser la définition de ce syndrome il faut se reporter aux critères de diagnostic. Plusieurs éléments sont à prendre en compte :

- le paramètre définissant chaque anomalie ;
- la valeur limite déterminant l'anomalie ;
- l'importance relative de chacune de ces anomalies dans l'apparition du syndrome.

Un certain nombre de définitions ont été proposées, voici les plus utilisées.

1.1.1.1 - Organisation Mondiale de la Santé (OMS - 1999)

Première organisation à proposer une définition, l'OMS place le métabolisme glucidique au centre du syndrome métabolique (Tableau 4²⁵⁻²⁷).

Tableau 4 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'OMS (1999)

FACTEUR(S) OBLIGATOIRE(S)	
Anomalie de la régulation du glucose et /ou Insulino-résistance	Glycémie à jeun > 6,1 mmol/L HGPO à 2 heures > 7,8 mmol/L
AU MOINS DEUX DES CRITÈRES SUIVANTS	
Hypertension artérielle	≥ 140/90 mmHg et/ou Traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG ≥ 1,5 g/L et/ou HDL-c < 0,35 g/L (H) ; < 0,39 g/L (F)
Obésité viscérale	RTH > 0,9 (H) ; 0,85 (F) et/ou IMC > 30 kg/m ²
Micro-albuminurie	Albuminurie > 20 µg/min ou Albumine/créatinine ≥ 30 mg/g

OMS : organisation mondiale de la santé ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; TG : triglycérides ; HDL-c : lipoprotéine de haute densité ; H : hommes ; F : femmes ; RTH : ratio taille-hanche ; IMC : indice de masse corporelle.

Deux limites sont à relever dans cette définition :

- la difficulté de réaliser l'évaluation du métabolisme glucidique hors d'une structure hospitalière ;
- l'utilisation de critères qui entraînent des biais au diagnostic. En effet, l'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas un reflet de la masse grasse viscérale et la micro-albuminurie est généralement absente chez les patients non diabétiques.

1.1.1.2 - Le panel de traitement chez l'adulte du Programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP ATP III - 2001)

Des améliorations sont à noter en comparaison à la définition de l'OMS. En effet, ne prenant pas en compte le critère *insuline*, cette définition permet la réalisation du diagnostic lors d'un examen « de routine ». L'obésité viscérale est désormais définie par un critère pertinent : le tour de taille (Tableau 5²⁵⁻²⁷).

Tableau 5 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la NCEP ATP III (2001)

AU MOINS TROIS DES CRITÈRES SUIVANTS	
Obésité viscérale	Tour de taille > 102 cm (H) ; > 88 cm (F)
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun \geq 1,1 g/L
Hypertension artérielle	\geq 130/85 mmHg
Dyslipidémie	TG \geq 1,5 g/L et/ou HDL-c < 0,4 g/L (H) ; < 0,5 g/L (F)

NCEP ATP III : panel de traitement chez l'adulte du programme national d'éducation sur le cholestérol ; H : hommes ; F : femmes ; TG : triglycérides ; HDL-c : lipoprotéine de haute densité.

Cependant quelques lacunes sont retrouvées : cette définition ne prend pas en compte l'importance relative de chacune des anomalies, n'adapte pas la valeur du tour de taille en fonction de l'origine ethnique et exclut les cas où l'hyperglycémie, l'HTA ou une dyslipidémie sont traitées. Ce dernier biais est corrigé en 2005 par l'Association américaine de cardiologie (AHA), qui inclut le critère *traitement de l'anomalie* à sa définition (Tableau 6²⁷).

Tableau 6 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'AHA (2005)

AU MOINS TROIS DES CRITÈRES SUIVANTS	
Obésité viscérale	Tour de taille > 102 cm (H) ; > 88 cm (F)
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun $\geq 1,1$ g/L et/ou Traitement hypoglycémiant
Hypertension artérielle	$\geq 130/85$ mmHg et/ou Traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG $\geq 1,5$ g/L et/ou HDL-c < 0,4 g/L (H) ; < 0,5 g/L (F) et/ou Traitement de l'anomalie lipidique

AHA : association américaine de cardiologie ; H : hommes ; F : femmes ; TG : triglycérides ; HDL-c : lipoprotéine de haute densité.

1.1.1.3 - Fédération internationale du diabète (IDF - 2005)

Proche de la définition de l'AHA, celle de l'IDF donne à l'obésité viscérale une position clé dans le syndrome métabolique (Tableau 7²⁷⁻²⁸). Une autre modification est à relever : les valeurs limites sont adaptées à l'ethnie du patient. Cette évolution est intéressante puisqu'elle permet de prendre en compte les spécificités métaboliques de chaque origine ethnique (Tableau 8²⁷).

Tableau 7 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'IDF (2005)

FACTEUR OBLIGATOIRE	
Obésité viscérale	En fonction de l'origine ethnique Tour de taille ≥ 94 cm (He) ; ≥ 80 cm (Fe)
AU MOINS DEUX DES CRITÈRES SUIVANTS	
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/L et/ou Traitement hypoglycémiant
Hypertension artérielle	$\geq 130/85$ mmHg et/ou Traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG $\geq 1,5$ g/L et/ou HDL-c $< 0,4$ g/L (H) ; $< 0,5$ g/L (F) et/ou Traitement de l'anomalie lipidique

IDF : fédération internationale du diabète ; He : hommes européens ; Fe : femmes européennes ; TG : triglycérides ; HDL-c : lipoprotéine de haute densité.

Tableau 8 - Définition de l'obésité viscérale en fonction de l'origine ethnique

ORIGINE ETHNIQUE	OBÉSITÉ VISCÉRALE
Européens	Tour de taille ≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Asiatiques du sud	Tour de taille ≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Chinois	Tour de taille ≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Japonais	Tour de taille ≥ 85 cm (H) ; ≥ 90 cm (F)

H : hommes ; F : femmes.

1.1.1.4 - La définition harmonisée (2009)

Chaque organisation scientifique possédant sa propre définition, l'établissement d'un diagnostic s'avère difficile pour les cliniciens. La communauté scientifique a donc adopté une définition harmonisée en 2009 (Tableau 9²⁷). Très proche de celle de l'IDF, elle reprend ses critères de diagnostic et son adaptation à l'ethnie du patient. Cependant, elle ne se centre pas sur une anomalie en particulier, contrairement à la majorité des autres définitions.

Tableau 9 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition harmonisée (2009)

AU MOINS TROIS DES CRITÈRES SUIVANTS	
Obésité viscérale	En fonction de l'origine ethnique Tour de taille ≥ 94 cm (He) ; ≥ 80 cm (Fe)
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/L et/ou Traitement hypoglycémiant
Hypertension artérielle	$\geq 130/85$ mmHg et/ou Traitement antihypertenseur
Dyslipidémie	TG $\geq 1,5$ g/L et/ou HDL-c $< 0,4$ g/L (H) ; $< 0,5$ g/L (F) et/ou Traitement de l'anomalie lipidique

He : hommes européens ; Fe : femmes européennes ; TG : triglycérides ; HDL-c : lipoprotéine de haute densité.

1.1.2 - « L'origine » du syndrome métabolique

La physiopathologie du syndrome métabolique est encore mal connue et ainsi les scientifiques ne s'accordent pas sur son « origine ». Au départ, l'insulino-résistance paraissait une bonne candidate car prélude au diabète de type II. Cependant, elle explique mal l'apparition de l'obésité et de l'HTA. Ensuite, devant le développement de l'obésité viscérale, certaines définitions se sont centrées sur cette pathologie²⁵. Plusieurs arguments sont en faveur de son implication :

- l'obésité est un facteur engendrant l'hyperglycémie, l'HTA et les dyslipidémies²⁵ ;
- la diminution du tour de taille permettrait d'améliorer ces pathologies²⁹⁻³⁰.

À la vue de ces données, l'obésité viscérale paraît être l'anomalie principale du syndrome métabolique. Toutefois la définition harmonisée ne se prononce pas sur l'importance relative de chacune des anomalies.

1.2 - Épidémiologie

La prévalence exacte du syndrome métabolique est difficile à établir. En effet, selon la définition utilisée, les critères d'inclusions et donc les résultats, diffèrent. De plus les chiffres disponibles pour la France proviennent d'études rétrospectives réalisées sur des résultats datant d'avant l'année 2000 (Tableau 10²⁷⁻³¹).

Le Tableau 11³¹ met en évidence que la pathologie la plus rencontrée en France est l'HTA, suivie par les dyslipidémies. L'obésité viscérale et l'hyperglycémie, considérées comme des critères « clés » par certaines définitions, ne sont retrouvées respectivement que dans moins de 13 et 14 % des cas.

Tableau 10 - Fréquence du syndrome métabolique en France selon la définition du NCEP ATP III

ÉTUDE	ANNÉES	COHORTE				PRÉVALENCE	
		EFFECTIF	AGES	REGIONS	EXCLUSION	HOMMES	FEMMES
DÉSIR	1994-1996	2 109 H 2 184 F	30-64 ans	Ouest	⊖	16 %	11 %
		diabète et HTA traités			10 %	7 %	
MONICA		1 778 H 1 730 F	35-65 ans	Lille	⊖	26 %	26 %
				Strasbourg		22 %	24 %
				Toulouse		16 %	13 %
				<i>total</i>		22,5 %	18,5 %
SYMPHONIE	1997-2002	101 697 H et F	18-80 ans	Paris	patients traités	10 %	6 %

NCEP ATP III : panel de traitement chez l'adulte du programme national d'éducation sur le cholestérol ; DÉSIR : données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance ; MONICA : monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases ; H : hommes ; F : femmes.

Tableau 11 - Prévalence chez l'adulte des critères définissant le syndrome métabolique selon l'étude DÉSIR

CRITÈRES	HOMMES	FEMMES
Tour de taille > 102 cm (H) ; > 88 cm (F)	8 %	13 %
Glycémie ≥ 1,1 g/L	14 %	5 %
Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg	69 %	45 %
Triglycérides ≥ 1,5 g/L	20 %	8 %
HDL-cholesterol < 0,4 g/L (H) ; < 0,5 g/L (F)	7 %	10 %

DÉSIR : données épidémiologiques sur le syndrome d'insulino-résistance ; H : hommes ; F : femmes.

Ces deux tableaux mettent en évidence l'influence du mode de vie, de l'âge et du sexe sur l'apparition d'un syndrome métabolique. En effet, les facteurs de risque généraux de ce syndrome sont la sédentarité, le vieillissement et le sexe masculin. Ils sont à compléter par les facteurs spécifiques de chaque pathologie.

2 - Obésité viscérale

2.1 - Les origines et définition

L'obésité est une « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé »³². La première origine à avoir été évoquée est un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques : une alimentation non équilibrée en grande quantité et la sédentarité du sujet conduisent à un excès de poids. Mais le rôle favorisant de certains facteurs individuels, comme des dysfonctionnements biologiques, la prédisposition génétique, ainsi que la prise de certains médicaments (neuroleptiques, corticoïdes, antidépresseurs tricycliques, *etc.*) est à prendre en compte²⁷.

La méthode recommandée par l'OMS pour évaluer l'obésité est le calcul de l'IMC³² : poids (en kilogrammes) ÷ taille² (en mètre(s)). Une personne est considérée comme obèse à partir d'un IMC de 30 kg/m² (Tableau 12³³). Ainsi en 2006, 12,4 % des adultes français étaient obèses³³ contre 33,9 % des américains³⁴. Cette maladie ne cesse d'évoluer dans l'hexagone puisqu'une étude de 2012 rapporte que désormais 15 % des adultes français sont obèses³⁵.

Tableau 12 - Classification OMS de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC

VALEUR DE L'IMC (kg/m ²)	CLASSIFICATION DE L'OMS
< 16,5	Dénutrition
Entre 18,5 et 25	Valeur de référence
Entre 25 et 30	Surpoids
Entre 30 et 35	Obésité modérée
Entre 35 et 40	Obésité sévère
> 40	Obésité majeure

IMC : indice de masse corporelle ; OMS : organisation mondiale de la santé.

Toutefois, cet indice ne reflète pas le pourcentage de la masse grasse viscérale présente chez le sujet examiné et il ne s'applique pas aux enfants ni aux personnes très musclées³³. C'est pourquoi les nouvelles définitions du syndrome métabolique déterminent l'obésité viscérale par la mesure du tour de taille.

2.2 - Le tissu adipeux

Il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux brun et le blanc. Le tissu adipeux brun est très important chez les nouveau-nés puisqu'il participe au maintien de la température corporelle grâce à la thermogénèse³⁶. Localisé aux niveaux inter-scapulaire, cervical, thoracique, péri-aortique et péri-rénal, son rôle chez l'adulte est encore mal connu²⁷.

Le tissu adipeux blanc est quant à lui réparti dans l'ensemble du corps de manière sous-cutanée et profonde, dite graisse viscérale²⁷. Les cellules qui le composent peuvent être réparties en deux groupes : les adipocytes matures et le stroma vasculaire, constitué des progéniteurs des adipocytes (pré-adipocytes), des cellules immunitaires (macrophages et lymphocytes) et des cellules endothéliales³⁷. Il est le lieu du stockage des lipides et de la synthèse de nombreux facteurs hormonaux et de cytokines^e.

2.2.1 - La fonction métabolique

Les lipides sont une source importante d'énergie. Le tissu adipeux est capable d'adapter son métabolisme lipidique aux besoins de l'organisme : soit en les stockant, soit en les libérant dans la circulation sanguine.

^e Dans la suite de cette thèse, nous ne nous intéresserons qu'au tissu adipeux blanc.

2.2.1.1 - La mise en réserve

Les adipocytes, cellules majoritaires du tissu adipeux et abondamment vascularisées, ont la capacité d'accumuler les lipides exogènes et endogènes sous forme de gouttelettes de triglycérides. Ce stockage n'a pas de limite, les adipocytes étant capable d'hyperplasie et d'hypertrophie : leur volume peut être multiplié par dix et leur nombre est augmenté si leur taille atteint son maximum²⁷.

2.2.1.1.1 - Le stockage des lipides exogènes

Une fois digérés et absorbés, les lipides de l'alimentation sont transportés dans la circulation sanguine *via* des lipoprotéines : les chylomicrons, riches en triglycérides resynthétisés dans l'entérocyte, puis les lipoprotéines de très faible densité (VLDL), contenant les triglycérides remaniés au niveau hépatique³⁶. En période postprandiale, ces transporteurs sont le substrat de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux, une enzyme qui hydrolyse les lipides complexes²⁷⁻³⁶. Les acides gras libres ainsi formés sont absorbés par les adipocytes, puis estérifiés en triglycérides et stockés³⁶.

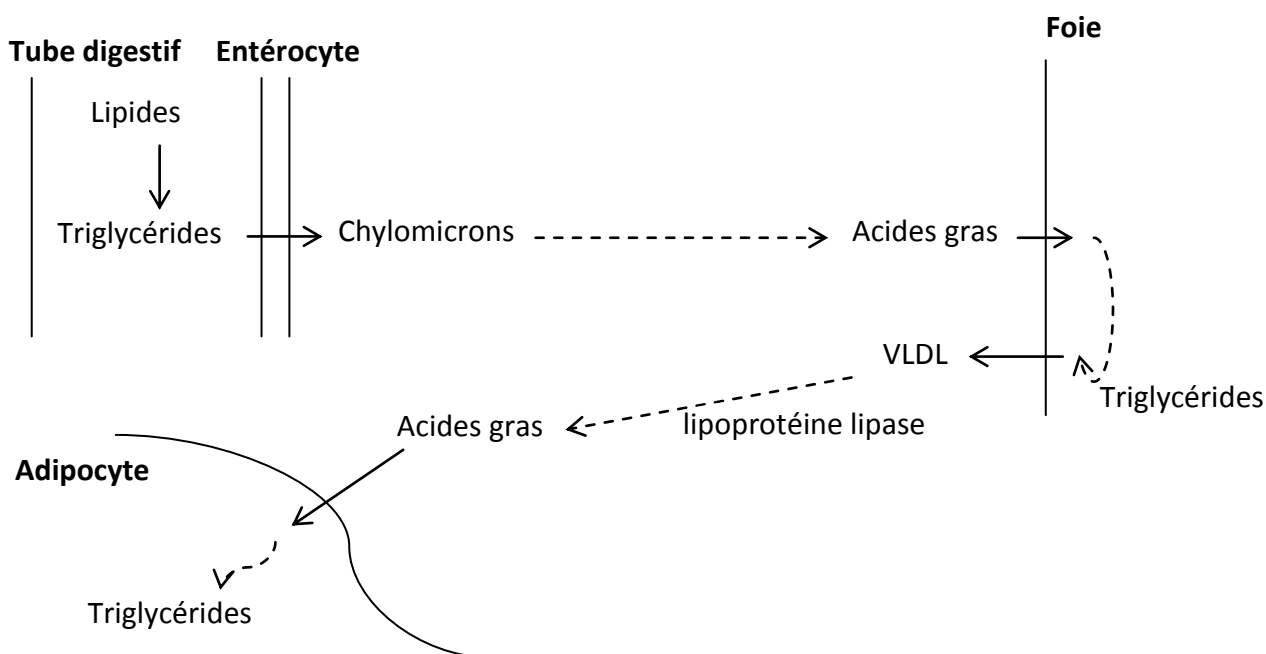


Figure 15 - Schéma du transport des lipides alimentaires

VLDL : lipoprotéine de très faible densité.

2.2.1.1.2 - Les lipides endogènes

L'organisme humain possède la capacité de synthétiser des lipides à partir du glucose. Majoritairement hépatique, la lipogenèse^f peut être réalisée dans les adipocytes en cas de surconsommation de glucides³⁶.

2.2.1.2 - La lipolyse

Lorsque l'organisme a besoin d'énergie et que le métabolisme glucidique ne suffit plus, il puise dans ses réserves lipidiques afin d'économiser le glucose en faveur des tissus gluco-dépendants, comme le cerveau. Pour ce faire, les adipocytes réalisent la lipolyse : une hydrolyse complète des triglycérides adipocytaires en trois acides gras libres et en un glycérol³⁸.

2.2.1.2.1 - Le mécanisme moléculaire³⁶⁻³⁸

La lipolyse nécessite l'action séquentielle de plusieurs enzymes : la lipase hormono-sensible, l'adipose triglycéride lipase et la lipase des mono-glycérides. Enzyme limitante de ce processus, la lipase hormono-sensible nécessite d'être phosphorylée pour être active. Une famille de protéines, les périlipines, protègent les gouttelettes lipidiques et inhibent leur dégradation. La phosphorylation de ces protéines réduit leur action protectrice. Ainsi, la libération des acides gras requiert l'activation de la lipase hormono-sensible et l'inhibition des périlipines.

Les phosphorylations requises pour la lipolyse sont exécutées par des protéines kinases (A et G) activées par l'augmentation des taux intracellulaires de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et/ou de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

^f La lipogenèse sera reprise plus en détails dans le *Chapitre 2, 2.2.2 - La lipogenèse*

L'AMPc est produite par l'adényl-cyclase dont l'activation dépend des catécholamines : la fixation de l'adrénaline ou de la noradrénaline sur les récepteurs β 3-adrénergiques, localisés dans la membrane des adipocytes, stimule cette enzyme, alors que leur fixation sur les récepteurs α 2A-adrénergiques l'inhibe. Sa dégradation dépend d'une phosphodiesterase de type 3 (PDE-3) activée par l'insuline. La GMPc est produite, quant à elle, par la fixation des peptides natriurétiques sur leur récepteur à activité guanylyl-cyclase³⁸.

La Figure 16³⁸ reprend ces mécanismes.

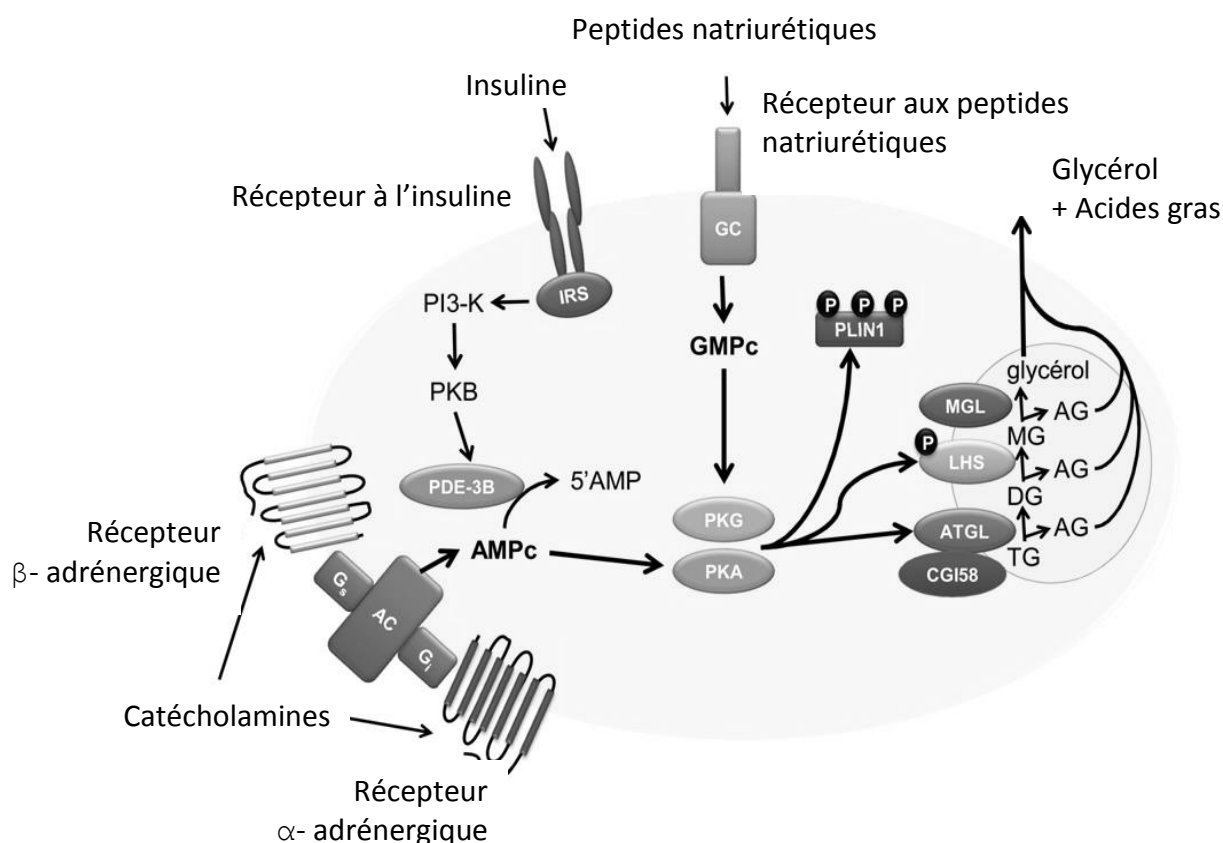


Figure 16 - Mécanismes moléculaires de la lipolyse

AC : adényl-cyclase ; PDE-3B : phosphodiesterase de type -3B ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; GC : guanylyl-cyclase ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; PK : protéine kinase ; PLIN1 : périlipine -1 ; MGL : monoglycérols lipase ; LHS : lipase hormono-sensible ; ATGL : adipose triglycéride lipase ; AG : acides gras ; MG : monoglycérides ; DG : diglycérides ; TG : triglycérides.

Les acides gras formés par la lipolyse sont déversés dans la circulation sanguine, où ils seront captés par le cœur, les muscles ou encore le foie²⁷.

2.2.1.2.2 - Le devenir des acides gras libres, l'importance des mitochondries

Les mitochondries fournissent l'énergie nécessaire à l'organisme, *via* la respiration cellulaire commune aux glucides, aux protéines et aux lipides. Dans le cas du métabolisme lipidique, toutes les réactions cataboliques qui suivent la lipolyse se déroulent au sein de cet organe^{39-g} :

- La β -oxydation est une dégradation oxydative des acides gras, composée d'une succession de cycles, aboutissant chacun à la production d'une molécule d'acétyl-CoA ;
- Le cycle de Krebs est le point commun à tous les métabolismes énergétiques. La dégradation de l'acétyl-CoA permet la formation des coenzymes réduits nécessaires à la respiration mitochondriale ;
- La dernière étape du métabolisme aérobie est la respiration mitochondriale. La finalité de cette séquence est la production de molécules d'adénosine triphosphate (ATP) et la régénération des coenzymes. Ces synthèses se font par l'intermédiaire de réactions d'oxydo-réduction, transformant les hydrogènes des coenzymes réduits en molécules d'eau.

2.2.2 - La fonction endocrine

Le tissu adipeux n'est pas qu'un simple lieu de stockage des lipides, il possède également la capacité de synthétiser et de sécréter de nombreuses molécules nommées *adipokines*. Ces molécules sont des substances qui agissent de manière autocrine, paracrine

^g Les mitochondries sont également nécessaires à l'initiation de la lipogenèse adipocytaire.

ou endocrine, afin de réguler le métabolisme énergétique et le phénomène de l'inflammation²⁷⁻⁴⁰. Le tissu adipeux est ainsi capable de produire²⁷⁻³⁶⁻⁴¹ :

- des substances spécifiques, comme la leptine, l'adiponectine et la résistine ;
- des cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale *alpha* (TNF α) et l'interleukine 6 (IL-6) ;
- des substances chimiotactiques ;
- l'angiotensine II ;
- des hormones stéroïdes ;
- des prostaglandines ;
- *etc.*

Au sein du tissu adipeux, l'expression de ces adipokines est dépendante de leur nature. En effet, certaines pourront être synthétisées par toutes les cellules du tissu, alors que d'autres le seront uniquement par les adipocytes ou bien par les cellules du stroma. Il est à noter également que les facteurs de l'inflammation sont essentiellement exprimés par le tissu adipeux viscéral.

2.2.2.1 - La leptine

La leptine, principale hormone du tissu adipeux, est synthétisée et sécrétée principalement par les adipocytes sous-cutanés²⁷. Sa sécrétion peut être augmentée par l'insuline, le cortisol ou encore le TNF α , alors que les acides gras libres, l'hormone de croissance et les agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes *gamma* (PPAR γ) la diminuent²⁷.

L'une de ses activités consiste en la régulation des réserves, et donc du poids, puisqu'elle diminue l'appétit et augmente la dépense énergétique. D'ailleurs, sa concentration plasmatique est liée à la valeur de l'IMC et à la masse adipeuse²⁷⁻⁴². Cette

action métabolique se réalise au niveau de deux sites : l'hypothalamus et les muscles squelettiques. Dans le premier, elle inhibe l'expression des peptides orexigènes et active celle des peptides anorexigènes²⁷, ce qui conduit à une diminution de la prise alimentaire et à une augmentation de la dépense énergétique. Dans les muscles, elle stimule la β -oxydation et la respiration mitochondriale *via* l'activation de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK)⁴².

La leptine est également impliquée dans la régulation de l'angiogenèse³⁷, de l'inflammation et de l'immunité. Délétère au niveau endothélial, elle aurait un rôle pro-athérogène : elle favoriserait l'accumulation du cholestérol intracellulaire, accroîtrait la production de la protéine C-réactive (CRP), induirait un stress oxydatif et serait pro-thrombotique⁴³.

Il est à noter que le récepteur à la leptine existe sous plusieurs isoformes :

- l'une *longue*, présente dans l'hypothalamus et couplée à une tyrosine kinase (la *Janus* kinase) ;
- les autres *courtes*, réparties dans un grand nombre de tissus et activant les voies de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK).

L'obésité s'accompagne fréquemment d'une résistance aux récepteurs *longs*, alors que la sensibilité aux autres récepteurs est conservée⁴³. Cette notion est importante pour comprendre l'implication de cette hormone dans l'apparition de l'athérosclérose.

2.2.2.2 - L'adiponectine

L'adiponectine est synthétisée et sécrétée par les adipocytes matures du tissu adipeux⁴². Elle participe au maintien de l'homéostasie énergétique et de l'insulino-sensibilité *via* l'activation de l'AMPK⁴² : elle entraîne une diminution de la néoglucogenèse

(NGG) hépatique, une augmentation de l'utilisation musculaire du glucose et une diminution des taux d'acides gras libres circulants en favorisant les β -oxydations hépatique et musculaire²⁷⁻⁴². Il est à noter qu'elle possède également une activité centrale qui, contrairement à la leptine, est orexigène et conduit à une réduction des dépenses énergétiques⁴². Aussi, sa concentration sanguine est inversement proportionnelle à l'IMC du sujet⁴².

Un autre rôle important de l'adiponectine est la protection vasculaire. En effet, elle serait impliquée dans la régulation d'un certain nombre de processus athérogènes : diminution de l'oxydation des lipoprotéines, réduction de la formation des cellules spumeuses, fixation de facteurs de croissances et altération de la prolifération des cellules musculaires lisses²⁷⁻⁴⁴. De plus, elle diminuerait la production du TNF α et de l'IL-6²⁷⁻⁴¹.

2.2.2.3 - La résistine

La résistine serait sécrétée en majorité par les macrophages du tissu adipeux²⁷. Capable d'induire une insulino-résistance chez le rongeur et de concentration élevée chez les souris obèses, son rôle sur les métabolismes énergétiques est encore inconnu dans l'organisme humain²⁷⁻⁴². Toutefois, elle aurait une action pro-inflammatoire en accroissant les taux du TNF α , de l'IL-6, et des interleukines 1 β et 12⁴¹.

2.2.2.4 - Le TNF α

Le TNF α fait partie de la famille des cytokines pro-inflammatoires. Il peut être synthétisé dans tout l'organisme y compris dans le tissu adipeux, par les adipocytes et les macrophages infiltrés²⁷⁻⁴². En plus d'être impliquée dans des réactions inflammatoires et immunitaires, cette cytokine augmentée chez les sujets obèses jouerait un rôle important dans l'insulino-résistance²⁷.

Dans le tissu adipeux, son action résulte de sa fixation avec les récepteurs au facteur de nécrose tumorale *alpha* 1 et 2 (TNFR1 et TNFR2). Les conséquences de sa liaison au TNFR2 ne sont pas élucidées, mais son association au TNFR1 induit l'activation de voies de signalisation complexes, comme celles du facteur nucléaire *kappa*-B (NFκB)^h, de la c-Jun N-terminal kinase (JNK)ⁱ ou encore de la MAPK-kinase régulée par un signal extracellulaire (MEK)^{j-45}. S'en suit une modification de la transcription de nombreux gènes, dont ceux impliqués dans l'inflammation et dans le métabolisme énergétique. Ainsi, son action conduit à l'inhibition de la lipogenèse, du stockage des acides gras libres et de la captation adipocytaire du glucose, et à une augmentation de la lipogenèse hépatique²⁷. Elle induirait également un freinage de la signalisation de l'insuline²⁷. En ce qui concerne les autres adipokines, le TNFα stimule la production de la résistine, de la leptine et de l'IL-6, et diminue celle de l'adiponectine⁴¹.

2.2.2.5 - L'IL-6²⁷

L'IL-6 fait aussi partie des cytokines pro-inflammatoires. Dans le tissu adipeux, et en majorité au niveau du tissu adipeux viscéral, elle est sécrétée en grande partie par les cellules non-adipocytaires, comme les macrophages et les cellules endothéliales. Peu exprimée chez le sujet de poids sain, son taux est accru dans le cas d'une personne obèse. Parmi ses propriétés peuvent être citées : l'augmentation de la production de la CRP et la stimulation de la production hépatique de VLDL. L'IL-6 aurait aussi la capacité d'interférer avec la voie de signalisation de l'insuline en induisant l'inhibition de son récepteur³⁸.

^h Le NFκB est un régulateur de la survie cellulaire et de l'inflammation. Une fois activé, il migre dans le noyau et module l'expression de gènes spécifiques.

ⁱ Le JNK est une enzyme protéine kinase, dont les substrats seraient impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

^j La MEK appartient à la famille des kinases activées par les mitogènes qui régulent la prolifération et la croissance cellulaire.

2.2.2.6 - Les substances chimiotactiques

Les adipocytes et les cellules endothéliales du tissu adipeux ont la capacité de sécréter des substances chimiotactiques, comme la protéine chimiotactique des monocytes -1 (MCP-1)⁴¹. Chez les sujets obèses, ces substances favorisent l'infiltration macrophagique⁴⁰.

2.2.2.7 - L'angiotensine II

L'angiotensine II peut être synthétisée par les adipocytes. Elle contribuerait à l'adipogenèse en permettant la différenciation des pré-adipocytes et la croissance des adipocytes²⁷.

Dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, elle est activatrice de la nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate oxydase (NADPH oxydase), une enzyme responsable de la production de ROS⁴⁶. Ces molécules enclenchent de nombreuses voies de signalisation qui aboutissent à un dysfonctionnement endothélial et à la production de molécules d'adhésion et de la CRP, impliquées dans la physiopathologie de l'athérosclérose⁴⁷.

2.3 - La physiopathologie de l'obésité viscérale

L'association de facteurs alimentaires, environnementaux et génétiques concoure à l'apparition « soit d'une adiposité sous-cutanée non morbide, soit à une adiposité viscérale morbide »²⁸. L'obésité viscérale se caractérise par des dépôts de triglycérides ectopiques, une augmentation de synthèse des adipokines pro-inflammatoires et une infiltration macrophagique.

2.3.1 - L'installation de l'obésité viscérale

2.3.1.1 - Les facteurs responsables de l'obésité

Les étiologies de l'obésité sont nombreuses. La plus évidente est un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques : une alimentation non équilibrée en grande quantité associée la sédentarité du sujet conduit à un excès de poids²⁷⁻³³. Cependant, la responsabilité de la génétique dans le développement de l'obésité n'est pas à exclure. Bien au contraire, 30 à 80 % des modifications du poids seraient déterminées par les gènes⁴⁸. Deux types d'obésités sont ainsi décrits :

- l'obésité mono-génique caractérisée par des anomalies métaboliques. Il s'agit d'une obésité sévère, mais rare, qui se manifeste dès les premiers jours, voire mois de la vie²⁷⁻⁴⁸ ;
- l'obésité polygénique, il s'agit d'une prédisposition génétique associée à un mode de vie favorisant, associant sédentarité et alimentation déséquilibrée. Les allèles concernés ne sont pas responsables à eux seuls de l'apparition de l'obésité, mais influent sur ses caractéristiques de précocité et de sévérité. Cela concerne plusieurs centaines de gènes, régulant le métabolisme énergétique, l'appétit et la dépense énergétique. Il s'agit, par exemple, des gènes codant la synthèse de la leptine et de son récepteur, des protéines découplantes 2 et 3 (UCP), ou encore des récepteurs β 3-adrénergiques⁴⁸.

De ce fait, l'obésité est une maladie multifactorielle, causée par une alimentation déséquilibrée associée à un manque d'activité physique et favorisée par la génétique^k.

^k Il est à noter que certains médicaments (neuroleptiques, corticoïdes, antidépresseurs tricycliques, pilules œstro-progestatives, etc.) peuvent induire ou favoriser le développement d'une obésité.

2.3.1.2 - L'importance de la localisation viscérale

La répartition sous-cutanée ou viscérale de la masse adipeuse est dépendante de facteurs génétiques et endocriniens¹. Les propriétés métabolique et endocrinienne de ces deux types d'adipocytes sont très différentes, la localisation viscérale étant le siège d'une lipolyse accrue et de la synthèse de nombreux facteurs pro-inflammatoires.

L'orientation du métabolisme lipidique du tissu adipeux est dépendante des récepteurs présents à la surface des adipocytes : la densité relative des récepteurs aux catécholamines oriente la cellule soit vers une fonction d'accumulation, soit vers une lipolyse accrue³⁸. Ainsi, le tissu adipeux sous-cutané est riche en récepteurs α 2-adrénergiques anti-lipolytiques, tandis que les récepteurs β 3-adrénergiques lipolytiques sont majoritaires dans le tissu adipeux abdominal viscéral²⁷. D'autre part, la sensibilité à l'insuline est physiologiquement réduite dans les adipocytes viscéraux²⁷⁻⁴². L'obésité sous-cutanée peut donc se schématiser par une accumulation de *graisses*, alors que l'obésité viscérale s'accompagne d'une lipolyse accrue et entraîne une libération importante d'acides gras libres dans la circulation générale. De par la localisation abdominale, les lipides viscéraux sont déversés directement dans la veine porte en direction du foie⁴². L'augmentation du flux, par le développement de la masse grasse viscérale, entraîne un stockage lipidique dans des localisations ectopiques (foie, muscles, cœur et pancréas)²⁷⁻⁴¹. Cela a pour conséquence un dysfonctionnement des métabolismes glucidique et lipidique dans ces organes.

La fonction endocrinienne du tissu adipeux serait également variable suivant la localisation : la leptine serait essentiellement produite au niveau sous-cutané, l'expression

¹ La répartition de la masse adipeuse est également dépendante du sexe : androïde (répartition sous-cutanée et viscérale au niveau du tronc chez les hommes) et gynoïde (répartition sous-cutanée au niveau des fesses et des cuisses chez les femmes).

du TNF α serait indifférente du type d'adipocyte, alors que l'adiponectine, la résistine, le MCP-1, *etc.* seraient des adipokines principalement viscérales⁴⁹. Tout comme pour la lipolyse, la production et la sécrétion de ces molécules sont proportionnelles à la masse adipeuse.

La masse adipeuse viscérale est ainsi un facteur de risque important de complications métaboliques et endocriniennes. C'est pourquoi seule l'obésité viscérale appartient au syndrome métabolique.

2.3.2 - La *méta*-inflammation

L'obésité est responsable de la survenue d'un état de *méta*-inflammation, c'est -à-dire d'une inflammation chronique déclenchée par le métabolisme⁵⁰. En effet, une adiposité importante entraîne l'activation des voies de l'inflammation dépendantes de NF κ B et de la JNK⁴¹⁻⁵¹. La *méta*-inflammation ainsi engendrée est caractérisée par l'augmentation de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires et la diminution de la sécrétion de l'adiponectine anti-inflammatoire²⁷⁻³⁶⁻⁴⁹ (Tableau 13³⁶).

La gravité de cet état est d'autant plus grande que la masse adipeuse s'accumule au niveau viscéral. En effet, une variation importante de ces facteurs peut induire une insulino-résistance et favoriser le développement de l'athérosclérose.

Tableau 13 - Modulation des sécrétions du tissu adipeux au cours de l'obésité

	AUGMENTATION	DIMINUTION
HORMONE	Leptine	
FACTEURS DE CROISSANCE ET CYTOKINES	TNF α IL-1, 6, 8 et 10 Résistine Apeline iNOS TGF- β MCP-1 HGF	Adiponectine
PROTÉASES ET INHIBITEURS DE PROTÉASES	PAI-1 Cathepsine K et S MMP-9	
AUTRES	Angiotensine Facteur tissulaire Facteur VII CRP	

TNF- α : facteur de nécrose tumorale *alpha* ; IL : interleukine ; iNOS : monoxyde d'azote synthase inductible ; TGF- β : facteur de croissance transformant *béta* ; MCP-1 : protéine chimiotactique monocytaire -1 ; HGF : facteur de croissance hépatocytaire ; PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène -1 ; MMP-9 : métalloprotéases matricielle -9.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette inflammation de bas grade :

- L'accumulation lipidique intra-adipocytaire entraîne l'augmentation de la lipolyse, physiologiquement accrue au niveau du tissu adipeux viscéral. Ceci a pour conséquence un accroissement du métabolisme énergétique et, à terme, une hypoxie cellulaire ainsi qu'une production importante de ROS par la chaîne respiratoire mitochondriale⁴⁹⁻⁵¹. Les lipides sont de plus des activateurs de la NADPH oxydase, catalyseur de la production de ROS⁴¹. Le

réticulum endoplasmique, sensible à ce stress cellulaire, induit l'activation des voies de l'inflammation⁴¹⁻⁵¹ ;

- Le récepteur de type Toll 4 (TLR4) est un élément indispensable du système immunitaire inné⁴¹⁻⁴⁹. Les acides gras libérés en excès par la lipolyse sont capables de s'y fixer⁴¹⁻⁴⁹⁻⁵¹ et activent ainsi la translocation du NFκB vers le noyau, à l'origine d'une modulation de la transcription génique⁵¹ ;
- Le TNFα entretient cet état en activant les voies dépendantes de NFκB et de la JNK suite à sa fixation au récepteur TNFR1⁴⁵ ;
- Enfin, l'envahissement macrophagique du tissu adipeux serait la principale cause de l'élévation du taux des facteurs inflammatoires⁴⁹. Il est à noter que ces cellules immunitaires induisent également la voie du NFκB⁴⁹.

2.3.3 - Le remodelage du tissu adipeux

Lors de l'obésité, le tissu adipeux subit un remodelage conduisant à une modification de sa composition : les adipocytes s'hypertrophient et se multiplient, le type de lymphocytes évolue et les macrophages envahissent le tissu. Le phénomène inflammatoire ainsi engendré entraîne le développement d'une fibrose.

2.3.3.1 - La réorganisation cellulaire

2.3.3.1.1 - Les lymphocytes

Le stroma du tissu adipeux, principalement du tissu adipeux viscéral, est composé de lymphocytes T régulateurs. Il a été observé au cours de l'obésité que le taux de ces lymphocytes diminue au profit des lymphocytes T CD8. La conséquence physiopathologique de ce changement et son mécanisme restent inconnus⁴⁰.

2.3.3.1.2 - Les macrophages

Les macrophages existent sous différents phénotypes ayant chacun des propriétés distinctes : M1 est pro-inflammatoire, M_{reg} est anti-inflammatoire alors que le phénotype M2 est pro-fibrotique⁵². L'orientation d'un macrophage vers un phénotype particulier, et les conséquences immunitaires qui en découlent, dépend de l'environnement dans lequel il se trouve (Tableau 14⁵²). Dans le tissu adipeux du sujet de poids *normal*, les macrophages sont principalement de type M_{reg}, anti-inflammatoire⁴⁰⁻⁴⁹.

Tableau 14 - Différents types de macrophages et caractéristiques

PHÉNOTYPE	MACROPHAGE PRO-INFLAMMATOIRE M1	MACROPHAGE RÉGULATEUR M _{REG}	MACROPHAGE PRO-FIBROTIQUE M2
SIGNAUX INDUCTEURS	Infection, TNF, INF γ , DAMPs, PAMPs	Cellules apoptotiques, IL-10, Pentraxine-2	Cellules apoptotiques, TGF β , M-CSF, IL-4, IL-13
PROFIL SÉCRÉTOIRE	IL-1, IL-6, IL-12, MCP-1, MMPs, ROS, TNF	IL-10	TGF β , CTGF, VEGF, PDGF, IL-13, CCL-18, Galectine-3
EFFETS	Induction apoptose ↓ Dommages tissulaires	Inactivation myofibroblastes Anti-inflammatoire ↓ Résolution	Activation myofibroblastes ↓ Fibrose

TNF : facteur de nécrose tumorale ; INF : interferon ; DAMPs : motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires ; PAMPs : motifs moléculaires associés aux pathogènes ; IL : interleukine ; MCP-1 : protéine chimiotactique monocytaire -1 ; MMP : métalloprotéases matricielle ; ROS : espèces oxygénées réactives ; TGF- β : facteur de croissance transformant *bé*ta ; M-CSF : facteur stimulant les colonies de macrophages ; CTGF : facteur de croissance du tissu conjonctif ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes ; CCL-18 : ligand des chimiokines -18.

Au sein du tissu adipeux viscéral du sujet obèse, l'augmentation du nombre de macrophages et la modification de leur phénotype sont des anomalies caractéristiques. Elles entretiennent la *mé*ta-inflammation et favoriseraient le développement d'une stéatose hépatique et la fibrose du tissu adipeux⁴⁰.

- L'envahissement macrophagique peut être expliqué par deux phénomènes :
 - la présence d'un taux élevé de substances chimiotactiques, due à l'inflammation et augmentée par l'hypoxie cellulaire⁴⁹ ;
 - la nécessité d'éliminer les adipocytes devenus défectueux suite à une hypertrophie trop importante : des études de microscopie ont montré que les macrophages infiltrés se disposent autour des adipocytes en mort cellulaire, probablement afin de les épurer⁴⁰⁻⁴⁹ ;
- Chez un sujet obèse, l'environnement pro-inflammatoire et l'excès d'acides gras libres⁴⁰ orientent les macrophages vers un phénotype M1, pro-inflammatoire⁴⁰⁻⁴⁹. L'inflammation chronique induit ensuite l'évolution des macrophages vers un phénotype mixte M1/M2, entretenant l'inflammation et générant la fibrose du tissu⁵².

2.3.3.1.3 - Les pré-adipocytes

L'environnement inflammatoire, potentialisé par les macrophages M1, inhibe la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures⁴⁰⁻⁴⁹. Cela a pour conséquences d'amplifier leur prolifération et de leur donner des aptitudes de migration⁴⁰. Ils sécrèteraient également des interleukines de type IL-6 et 8 en quantité non négligeables⁴⁹ ainsi que des molécules pro-fibrosantes, comme le collagène ou la fibronectine⁵³.

2.3.3.2 - La fibrose du tissu adipeux

Tout comme le foie, le tissu adipeux peut être le siège d'une fibrose importante, c'est-à-dire de l'accumulation anormale de fibres entraînant sa rigidité. En 2008, Henegar *et al.* ont découvert la présence d'importants dépôts de collagène, sous forme de travées, dans le tissu adipeux de sujets obèses. Il a également été mis en évidence, par Divoux *et al.*, une fibrose péri-cellulaire autour des adipocytes⁵³. Le mécanisme exact de ce remodelage n'est pas encore connu précisément⁵³.

Au cours de l'obésité, le tissu adipeux voit sa matrice extracellulaire remaniée afin de permettre l'hypertrophie des adipocytes. Pour se faire, certaines protéases (cathepsines, métalloprotéases, *etc.*) sont surexprimées et altèrent la structure de la matrice⁴⁰. La présence de macrophages M2, de pré-adipocytes sécrétoires et d'un grand nombre de molécules pro-inflammatoires favorisent l'apparition de dépôts fibrotiques⁵³.

À terme, cette fibrose perturbe la capacité de remodelage du tissu adipeux : les adipocytes s'hypertrophient difficilement, ce qui potentialise les dépôts ectopiques⁵³, et l'organisme perd son aptitude à éliminer de la masse adipeuse⁴⁰. Ainsi, un individu obèse dont la fibrose du tissu adipeux est déjà avancée perd de grandes chances de normaliser son poids, naturellement ou chirurgicalement.

2.3.4 - Les complications de l'obésité viscérale

L'obésité n'est pas un simple excès de masse adipeuse, c'est une maladie inflammatoire caractérisée par une inflammation chronique de bas grade et un remaniement structural du tissu adipeux. Ces modifications engendrent de nombreuses complications cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, ou encore mécaniques (Tableau 15³⁰⁻³²⁻³³).

Ces complications sont d'autant plus susceptibles d'être précoces et sévères que la masse adipeuse est localisée au niveau abdominal profond. En effet, la localisation viscérale est le siège d'une lipolyse accrue et de la sécrétion de nombreux facteurs pro-inflammatoires. La *mé*ta-inflammation serait précurseur des autres pathologies du syndrome métabolique, comme l'insulino-résistance.

Tableau 15 - Complications de l'obésité (non exhaustif)

CARDIOVASCULAIRES	Hypertension artérielle Insuffisance cardiaque Coronaropathies	RESPIRATOIRES	Dyspnée Hypoventilation alvéolaire Syndrome d'apnée obstructive du sommeil Asthme
MÉTABOLIQUES	Dyslipidémies Insulino-résistance	MÉCANIQUES	Gonarthrose Coxarthrose Discopathie dégénérative lombaire Tendinite de la cheville Aponévrosite plantaire
VEINEUSES	Thrombose veineuse Œdèmes chroniques	RÉNALES	Lithiase urinaire Néphropathies Insuffisance rénale
ENDOCRINIENNE	Hypofertilité	HÉPATIQUES	Stéatose hépatique Lithiase biliaire
CANCERS	Sein Endomètre Côlon		

3 - Insulino-résistance et hyperglycémie

3.1 - Définition

L'insulino-résistance est une « limitation de l'action physiologique de l'insuline sur ses [cellules] cibles du fait d'altérations de sa voie de signalisation »⁴¹. Les métabolismes lipidique, protéique et essentiellement glucidique (Tableau 16⁴²) en sont altérés, provoquant un état d'hyperglycémie et une « hyperinsulinémie compensatrice »⁴¹. La perte de la sensibilité à l'insuline peut être génétique, mais l'origine première reste un mode de vie déséquilibré²⁷ : l'excès d'acides gras libres et la *méta*-inflammation observés dans l'obésité viscérale seraient la cause de cette résistance.

L'appréciation de l'insulino-résistance se fait par un clamp euglycémique hyperinsulinique : le sujet est soumis à une perfusion d'insuline afin de provoquer une hyperinsulinémie et à une perfusion de glucose afin de maintenir la glycémie à 1 g/L. L'insulino-sensibilité est déduite de la quantité de glucose utilisée par l'organisme durant l'examen²⁷. Cette méthode n'étant réalisable que lors d'une hospitalisation, la définition harmonisée du syndrome métabolique recommande la mesure de la glycémie pour repérer une insulino-résistance.

Tableau 16 - Voies du métabolisme du glucose altérées en situation d'insulino-résistance

VOIE DE SIGNALISATION DE L'INSULINE	Réduction de la phosphorylation de résidus tyrosine du récepteur à l'insuline
	Diminution de la phosphorylation de résidus tyrosine d'IRS-1
	Diminution de l'activation de PI3-kinase
TRANSPORT DE GLUCOSE	Altération de la translocation de GLUT-4
	Altération de la translocation de GLUT-1, -2
MÉTABOLISME DU GLUCOSE	Diminution de l'activation du glucose
	Diminution du flux glycolytique et de l'oxydation du glucose
	Altération de la synthèse de glycogène

IRS-1 : substrat du récepteur à l'insuline -1 ; PI3K : phosphatidylinoside 3 kinase ; GLUT : transporteur du glucose.

3.2 - L'insuline

3.2.1 - Les effets pléiotropes de l'insuline

La pléiotropie est la capacité d'une hormone à induire des effets distincts dans différents organes ou tissus. L'insuline, aux fonctions anaboliques, régule les métabolismes glucidique, protéique et lipidique mais également l'expression des gènes impliqués dans la croissance cellulaire²⁷⁻⁵⁴⁻⁵⁵ : elle contrôle la captation et le stockage du glucose par les cellules, la NGG hépatique, la mise en réserve des lipides, ou encore l'anabolisme protéique (Figure 17⁵⁴). Il s'agit de la seule hormone hypoglycémiante physiologique, ce qui rend son action au niveau glucidique indispensable⁵⁵.

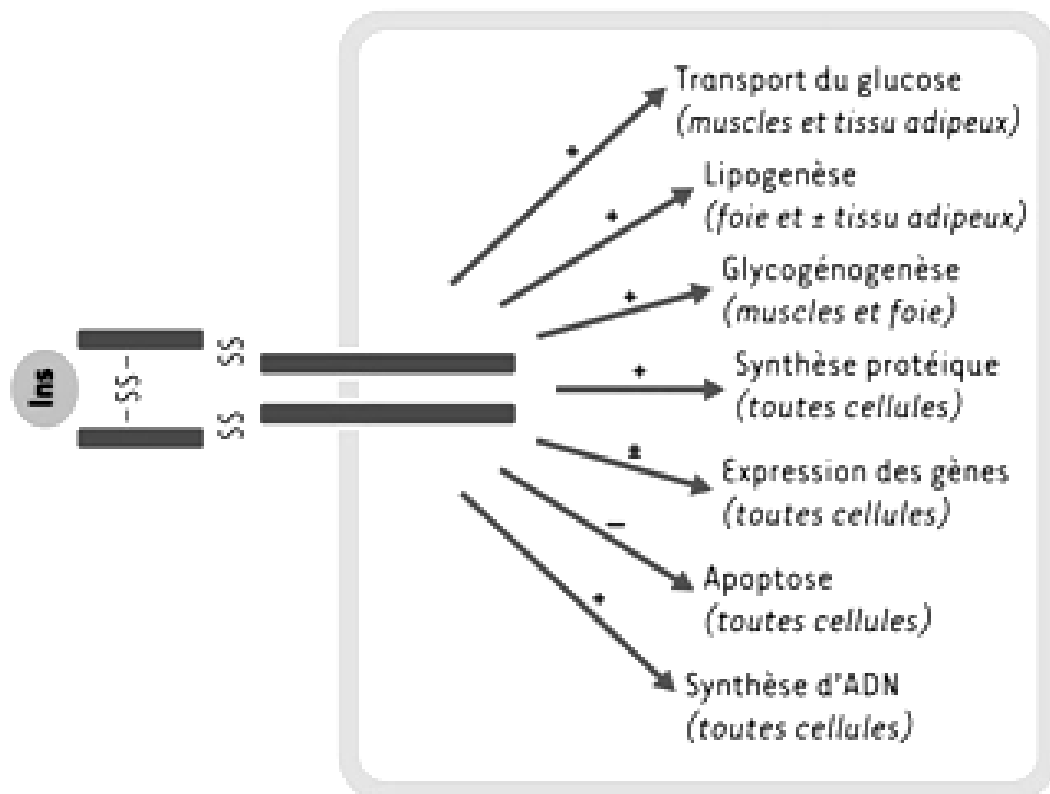


Figure 17 - Effets pléiotropes de l'insuline

3.2.2 - La synthèse et la sécrétion de l'insuline ⁵⁵

L'insuline est synthétisée et stockée dans les vésicules des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. L'exocytose de ces vésicules et la libération de l'insuline sont dépendantes de différents facteurs, dont le principal est l'augmentation de la glycémie. L'augmentation de la lipidémie, de la protidémie, ou des enzymes digestives peut également induire la sécrétion de l'hormone. Lors de l'augmentation de la glycémie, le glucose pénètre dans les cellules β par l'intermédiaire d'un transporteur et subit la glycolyse, ce qui induit la respiration mitochondriale. L'augmentation de l'ATP engendre l'inhibition des canaux potassiques et la dépolarisation membranaire. S'en suit l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant puis l'exocytose des vésicules contenant l'insuline.

La Figure 18⁵⁵ reprend ces mécanismes.

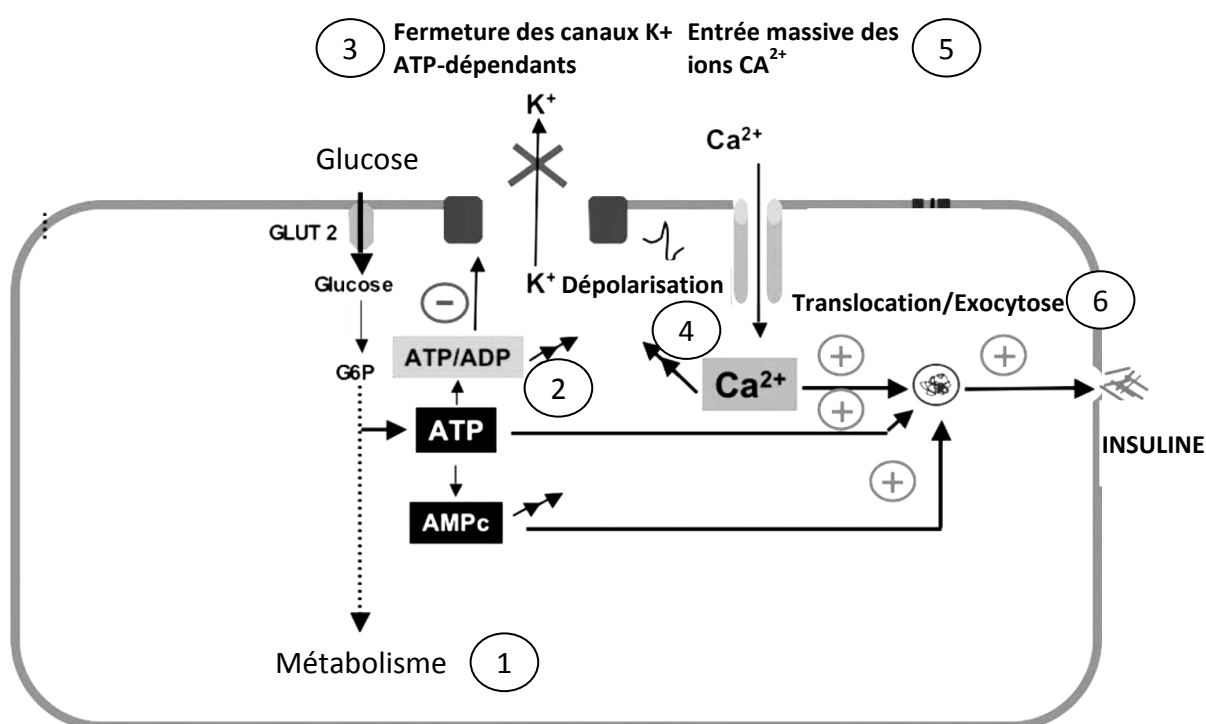


Figure 18 - Sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose

GLUT-2 : transporteur du glucose -2 ; ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

3.2.3 - La voie de signalisation de l'insuline ⁵⁴

La voie de signalisation de l'insuline est complexe en raison de la pléiotropie de son action. Elle met en jeu un grand nombre de protéines et dépend de l'interaction de deux voies majeures avec plusieurs voies annexes.

Le récepteur de l'insuline fait partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance. Présent dans tout l'organisme, mais essentiellement au sein du foie, des muscles et du tissu adipeux²⁷⁻⁵⁵, il s'agit d'un tétramère composé de deux chaînes α extracellulaires et deux chaînes β transmembranaires à activité tyrosine kinase. La fixation de l'hormone aux sous-unités α induit l'assemblage des deux sous-unités β et l'activation du récepteur. S'en suit un enchaînement de phosphorylations, en commençant par la transphosphorylation des sous-unités β , puis l'autophosphorylation du récepteur et enfin la phosphorylation des résidus tyrosine-960 de protéines substrats, principalement les substrats du récepteur à l'insuline (IRS). Ensuite, selon la cellule cible et l'action commandée, les protéines phosphorylées vont à leur tour activer deux voies capitales dans la signalisation de l'insuline : PI3K, engagée dans les effets métaboliques, et la voie de la MAPK, engagée dans la croissance et la différenciation cellulaire (Figure 19⁵⁴).

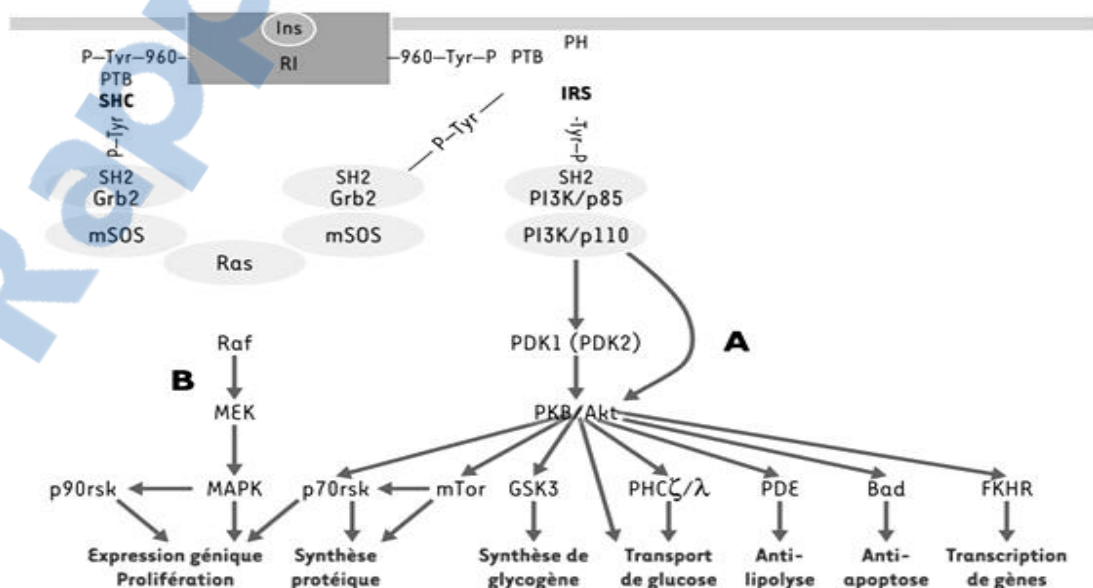


Figure 19 - Principales voies de signalisation de l'insuline : PI3K (A) et MAPK (B)

PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; MAPK : protéine kinase activée par des agents mitogènes.

Dans le même temps, plusieurs voies annexes sont également activées afin de moduler la fonction de ces deux voies majeures. Plusieurs facteurs sont capables d'activer les voies PI3K et MAPK, mais ce sont leurs interactions avec ces voies annexes qui confère à l'insuline ses actions spécifiques.

3.3 - Physiopathologies de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie

De nombreux éléments permettent d'avancer l'hypothèse que l'obésité viscérale est au centre du développement de l'insulino-résistance. En effet, l'excès d'acides gras libres et la *mé*ta-inflammation ont des effets néfastes sur les voies de signalisation de l'insuline (Figure 20) et sur l'intégrité du pancréas.

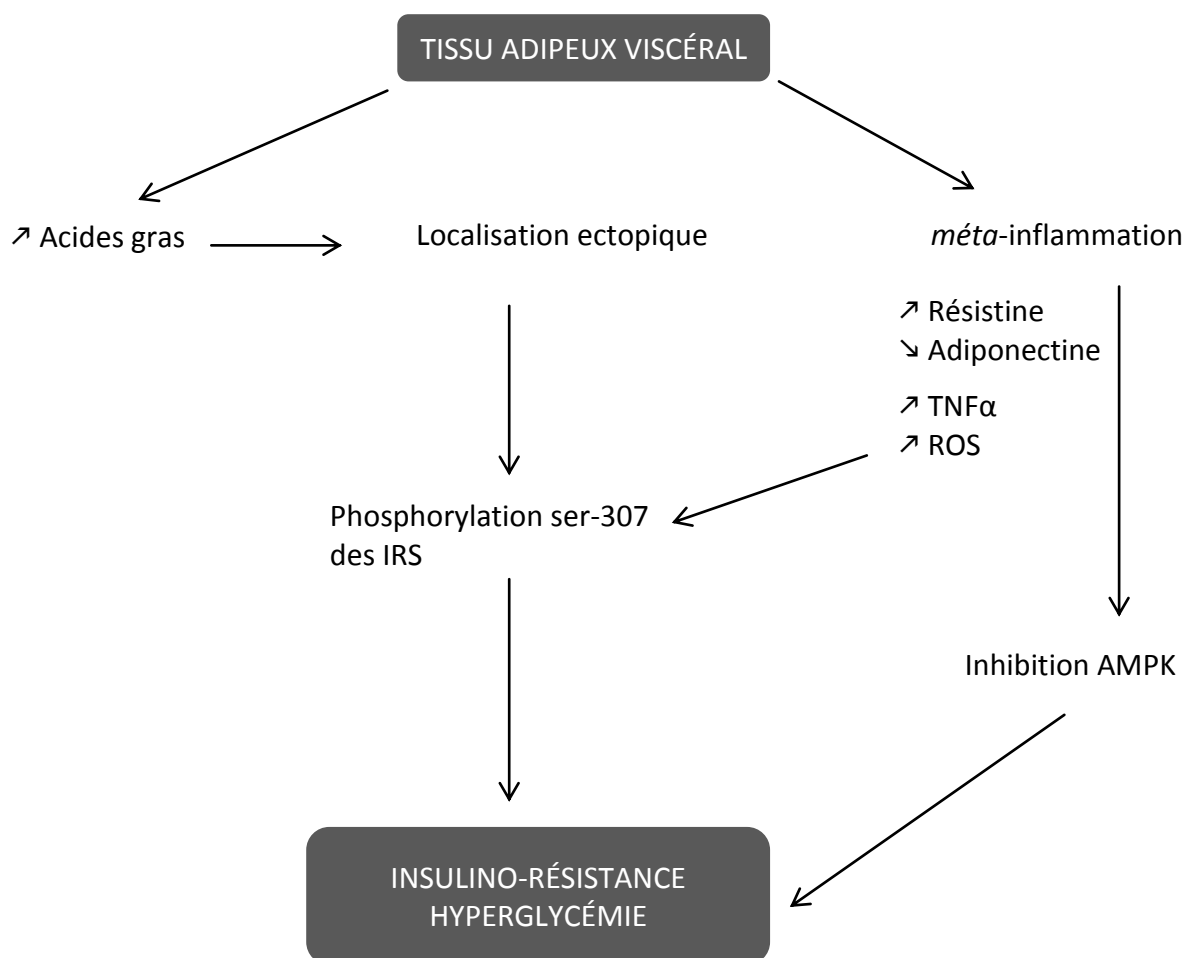


Figure 20 - Physiopathologies de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie

ser-IRS : résidu sérine des substrats à récepteur de l'insuline ; TNFα : facteur de nécrose tumorale *alpha* ; ROS : espèces oxygénées réactives.

3.3.1 - L'inactivation du récepteur à l'insuline

3.3.1.1 - Les lipotoxicités musculaire et hépatique

L'obésité viscérale entraîne une localisation ectopique des acides gras au niveau hépatique et musculaire. Ces tissus n'étant pas adaptés à la mise en réserve des lipides, les métabolismes glucidique et lipidique, étroitement liés, vont être perturbés.

Les acides gras captés par le foie et les muscles squelettiques subissent la β -oxydation. Ceci entraîne une augmentation intracellulaire de l'acétyl-CoA, de l'ATP et du nicotinamide adénine di-nucléotide (NADH), facteurs nécessaires à la NGG hépatique⁵⁶ et exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'oxydation lipidique. S'en suivent deux répercussions :

- l'activation de la synthèse du glucose par l'augmentation de ces facteurs clés dans les hépatocytes⁵⁶ ;
- une diminution de la β -oxydation dans le foie et les muscles.

Par cette inhibition, ces tissus sont inaptes à utiliser tous les acides gras libérés par le tissu adipeux. En conséquence, les lipides simples ainsi que leurs métabolites secondaires s'accumulent dans le cytosol⁴². Ces métabolites, di-acyl glycérol, acyl-CoA et céramides, activent la protéine kinase de type C (PKC) qui a la capacité d'inhiber les IRS en phosphorylant leurs résidus sérine³⁸⁻⁴²⁻⁵⁶. De ce fait, la voie de signalisation de l'insuline est partiellement freinée, ce qui a pour résultats au niveau hépatique une diminution de la glycolyse et la levée de l'inhibition de la NGG. Dans les muscles, la captation du glucose est réduite⁵⁶.

L'hyperglycémie engendrée par l'excès d'acides gras est donc causée par deux mécanismes : l'activation de la NGG par une β -oxydation hépatique importante et l'altération de la signalisation de l'insuline.

3.3.1.2 - Le TNF α et le stress oxydant²⁷⁻⁴²

De la même manière que la localisation ectopique des lipides, la *mé*ta-inflammation, une glycémie élevée et le stress oxydant qui en découle sont délétères pour le récepteur à l'insuline :

- le TNF α , en activant la voie de la JNK, induit une réduction de la synthèse des périlipines⁵⁷ et active ainsi la lipolyse ;
- la production de ROS, du TNF α et de l'IL-6 activent les voies de l'inflammation NF κ B et MAPK (dont la JNK et la kinase régulée par un signal extracellulaire (ERK)). Ces voies engendrent une phosphorylation inhibitrice des résidus sérine-307 des IRS⁴¹.

3.3.2 - La diminution de l'activité de l'AMPK²⁷⁻⁴²

L'AMPK est une kinase impliquée dans les métabolismes glucidique et lipidique, qui dépend, entre autres, de l'adiponectine et de la leptine. Elle permet l'activation de la β -oxydation, l'inhibition de la NGG et l'utilisation du glucose⁵⁸. La diminution de son activité joue un rôle dans l'apparition de l'hyperglycémie.

La sécrétion de l'adiponectine est diminuée chez les sujets obèses, ce qui explique en partie la perte de l'effet de l'AMPK. En ce qui concerne la leptine l'effet observé est contradictoire : les taux de cette hormone sont plus élevés dans les cas d'obésité viscérale, mais ses effets sont amoindris. Cela laisse penser à un état de résistance à ses actions. D'autres facteurs de la *mé*ta-inflammation ont également un rôle dans la diminution de l'activité de l'AMPK : le TNF α , en activant la protéine phosphatase 2C, et la résistine (mais comme pour tous ses autres effets celui-ci n'est pas prouvé chez l'homme).

3.3.3 - Les complications de l'insulino-résistance

L'insulino-résistance est étroitement liée à l'obésité viscérale. C'est une maladie du métabolisme glucidique engendrée par un dysfonctionnement du tissu adipeux. À court terme elle entretient l'obésité et génère des complications cardiovasculaires. À long terme elle provoque l'apparition d'un diabète de type II et une destruction pancréatique.

3.3.3.1 - Le syndrome métabolique

Tout comme l'obésité, l'insulino-résistance est génitrice d'un état inflammatoire : l'hyperglycémie serait également inductrice de la voie du NFκB⁵⁹, prédisposant à des complications cardiovasculaires.

Un lien étroit existe entre l'insulino-résistance et l'obésité viscérale. Il peut être illustré par le cercle vicieux de McGarry (Figure 21⁶⁰) : l'insuline est un facteur activant la transcription des enzymes de la lipogenèse. En favorisant l'apparition de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie, l'obésité viscérale entretient l'hyperlipidémie pathologique et la localisation ectopique des lipides, elle-même entretenant l'insulino-résistance⁶⁰.

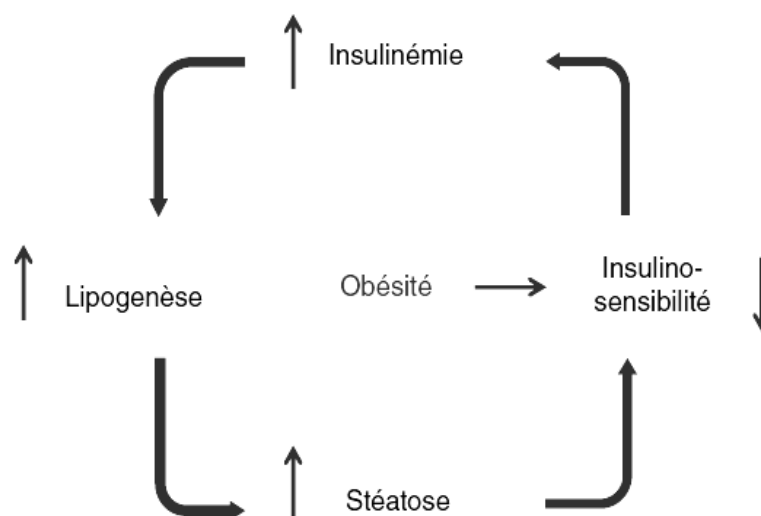


Figure 21 - Cercle vicieux de McGarry

3.3.3.2 - Le diabète de type II et l'altération pancréatique

L'insulino-résistance et l'hyperglycémie qui en découle sont les composants du diabète de type II. Il s'agit d'une pathologie qui engendre de nombreux dommages, tels qu'une neuropathie périphérique, une rétinopathie, une insuffisance rénale, ou encore des complications cardiovasculaires⁶¹.

Maladie évolutive, le diabète de type II se différencie du diabète de type I par son pancréas fonctionnel : en réaction à l'hyperglycémie constante, il accroît sa production ainsi que sa sécrétion d'insuline. Malheureusement, cette compensation ne dure qu'un temps, le pancréas fini par s'épuiser et le diabète devient insulino-requérant⁶².

L'association d'une obésité viscérale au diabète de type II précipite la dysfonction pancréatique mais engendre également des lésions irréversibles :

- La sensibilité des cellules β des îlots de Langerhans au *stimulus* glucidique est diminuée lorsque les pores potassiques sont maintenus en position ouverte. Bien que les lipides soient des facteurs physiologiques activant la libération de l'hormone, le pancréas n'est pas adapté à leur mise en réserve. La présence de lipides en quantité anormale induit l'inhibition de la fermeture des canaux potassiques. En effet, les acides gras et l'acétyl-CoA ont la capacité de se lier aux pores *via* la protéine Kir6.2. Il semblerait également qu'ils aient la propriété de découpler la respiration mitochondriale, ce qui se traduit par la diminution de la synthèse de l'ATP, indispensable à la fermeture des canaux potassiques⁵⁶ ;
- Au long terme, l'accumulation des lipides a une conséquence bien plus grave que la diminution de la sécrétion de l'insuline : la destruction pancréatique. Les acides gras sont transformés en céramides complexes qui induisent un stress oxydant, la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans²⁷⁻⁵⁶.

4 - Dyslipidémies

4.1 - Définition

Les dyslipidémies sont des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides sanguins, ou plus précisément des lipoprotéines qui les transportent⁶³. Leurs étiologies sont nombreuses : alimentation déséquilibrée, pathologies endocriniennes, hépatiques ou rénales, iatrogénie, diabète de types I et II, ou encore infection au virus de l'immunodéficience humaine⁶⁴.

4.2 - Les lipoprotéines⁶³

Les lipoprotéines sont les transporteurs des lipides dans le sang : leur surface hydrophile permet de *solubiliser* les lipides contenus en leur sein hydrophobe. Il s'agit par ordre croissant de densité : des chylomicrons, des VLDL, des lipoprotéines de faible densité (LDL) et des lipoprotéines de haute densité (HDL).

4.2.1 - Les chylomicrons

Les chylomicrons sont synthétisés dans les entérocytes et ont pour fonction de transporter les lipides alimentaires (cholestérol et triglycérides). Ils sont sécrétés dans la lymphe puis rejoignent la circulation sanguine où ils sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL). Les résidus ainsi formés sont ensuite captés par les hépatocytes.

4.2.2 - Les VLDL

Les VLDL sont sécrétées par le foie et ont pour fonction de transporter les triglycérides endogènes (55 à 65 % de leur composition). L'insuline est capable de freiner leur synthèse hépatique par l'inhibition de la production de l'apoprotéine B₁₀₀ et de sa *lipidation*, étape préliminaire à la formation des VLDL. Également substrats de la LPL, les

VLDL sont hydrolysées pour donner des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et des résidus de surface transférés aux HDL.

4.2.3 - Les LDL

Les IDL formées par l'hydrolyse des VLDL sont captées par le foie et remaniées afin de synthétiser les LDL. Ces lipoprotéines sont donc sécrétées par le foie et ont pour fonction de distribuer le cholestérol aux cellules de l'organisme. Cette distribution se fait par l'intermédiaire de la fixation de l'apoprotéine B₁₀₀ au récepteur aux apoprotéines B et E. L'expression de récepteur est contrôlée positivement par l'insuline.

4.2.4 - Les HDL

Les HDL sont sécrétées par le foie et ont pour fonction de capter le cholestérol libre des cellules périphériques pour le restituer aux hépatocytes. Ainsi, pauvre en cholestérol à leur synthèse, leur taille augmente au fur et à mesure qu'elles s'enrichissent. Ce transfert fait appel à un transporteur et une enzyme spécifiques (ATP binding cassette transporteur A1 et lécithine-Cholesterol-acyltransférase).

4.2.5 - Les protéines de transfert

Les lipoprotéines ont la capacité de transférer des lipides d'un type à l'autre grâce à des protéines de transfert. Par exemple, la protéine transférant les esters de cholestérol (CETP) transfère du cholestérol estérifié des HDL et LDL vers les VLDL en échange de triglycérides.

4.3 - La physiopathologie de l'hypertriglycémie du syndrome métabolique

Dans le syndrome métabolique, l'hypertriglycémie (> 1,5 g/L) est l'anomalie lipidique première. Elle engendre la diminution des HDL et la modification du phénotype des LDL, les rendant plus athérogènes³⁰ (Tableau 17⁶³). Sans exclure les étiologies classiques des dyslipidémies, l'obésité viscérale et l'insulino-résistance ont une responsabilité sérieuse dans la mise en place de cette anomalie.

Chez les sujets diagnostiqués comme atteints d'un syndrome métabolique, il a été observé une augmentation de la synthèse hépatique de VLDL³⁰. L'augmentation des substrats et la perte du freinage par l'insuline permettent d'expliquer cet accroissement⁶³ :

- le flux important d'acides gras libres rencontré dans l'obésité viscérale et la lipogenèse amplifiée par l'insulino-résistance induisent une surproduction hépatique de triglycérides ;
- l'insulino-résistance lève l'inhibition de la synthèse et de la *lipidation* des apoprotéines B₁₀₀. La production de VLDL n'est donc plus régulée efficacement.

Ces lipoprotéines sont ainsi synthétisées en quantité anormale et sont enrichies en triglycérides. Cela a pour conséquence l'activation de la CETP, afin de réguler la répartition de ces lipides entre toutes les lipoprotéines de l'organisme⁶³.

Le phénotype des LDL retrouvé dans le syndrome métabolique est la conséquence de cette activation de la CETP : elles sont de petite taille et riches en triglycérides³⁰⁻⁶³. Il est à noter que leur catabolisme est ralenti de par deux phénomènes qui diminuent leur susceptibilité à être captées par les cellules de l'organisme⁶³ :

- l'insulino-résistance a un impact négatif sur l'expression des récepteurs aux apoprotéines B₁₀₀ et E, ce qui se traduit par la diminution des récepteurs à la LDL ;
- le taux anormalement élevé de triglycérides au sein des LDL provoquerait une diminution de la sensibilité des récepteurs pour la LDL.

Le catabolisme des HDL est quant à lui augmenté dans le syndrome métabolique. En effet, l'activité de la CETP provoque une augmentation de leur teneur en triglycérides, ce qui accroît l'affinité de la LPL pour ces lipoprotéines. La diminution de l'adiponectine pourrait également jouer un rôle, mais les causes ne sont pas identifiées⁶³.

Tableau 17 - Principales dyslipidémies du syndrome métabolique

LIPOPROTÉINES	ANOMALIE QUANTITATIVE	ANOMALIES QUALITATIVES
VLDL	Taux plasmatique ↗	VLDL de grande taille
LDL	Taux plasmatique normal	LDL petites et denses Riches en triglycérides ↗ oxydation
HDL	Taux plasmatique ↘ < 0,4 g/L (H) ; < 0,5 g/L (F)	Riches en triglycérides

VLDL : lipoprotéine de très faible densité ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité ; H: hommes ; F : femmes.

Le plus grand risque de ces dyslipidémies réside dans le phénotype des LDL. En effet, leur petite taille ainsi que l'augmentation de leur temps de résidence plasmatique les rendent très athérogènes.

5 - HTA

5.1 - Définition

« L'HTA est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg » selon la haute autorité de santé en 2005⁶⁵. Dans la définition harmonisée du syndrome métabolique de 2009, ces valeurs ont été abaissées à 130 mmHg et 85 mmHg. Dans tous les cas, le diagnostic d'HTA repose sur la supériorité aux valeurs normales de plusieurs mesures successives, sur une période de 3 à 6 mois⁶⁵. Le plus souvent *essentielle*, l'HTA se développe avec l'âge et la prise de poids. Elle peut cependant avoir une origine sous-jacente : iatrogénie, pathologies rénales ou endocriniennes, syndrome d'apnée du sommeil, *etc.*⁶⁶.

5.2 - La physiopathologie de l'HTA dans le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique peut engendrer ou entretenir une HTA préexistante. L'obésité est reconnue comme étant la principale pathologie en cause. En effet, l'HTA va de pair avec une adiposité excessive. Plusieurs éléments permettent d'expliquer ce lien (Figure 22).

Il a été démontré chez le sujet obèse hypertendu que l'utilisation d' α -bloquants diminue plus efficacement la pression artérielle que chez le sujet hypertendu de poids *normal*⁶⁷. Cette expérience permet d'avancer l'hypothèse que le système nerveux sympathique est une cause de l'HTA dans l'obésité. Les catécholamines génèrent une vasoconstriction²⁷ ainsi qu'une augmentation de la réabsorption hydro-sodée rénale⁶⁷. La cause de l'activation de ce système est double : l'important flux d'acides gras libres dans la circulation sanguine²⁷ et la chronicité des taux élevés de leptine⁶⁷.

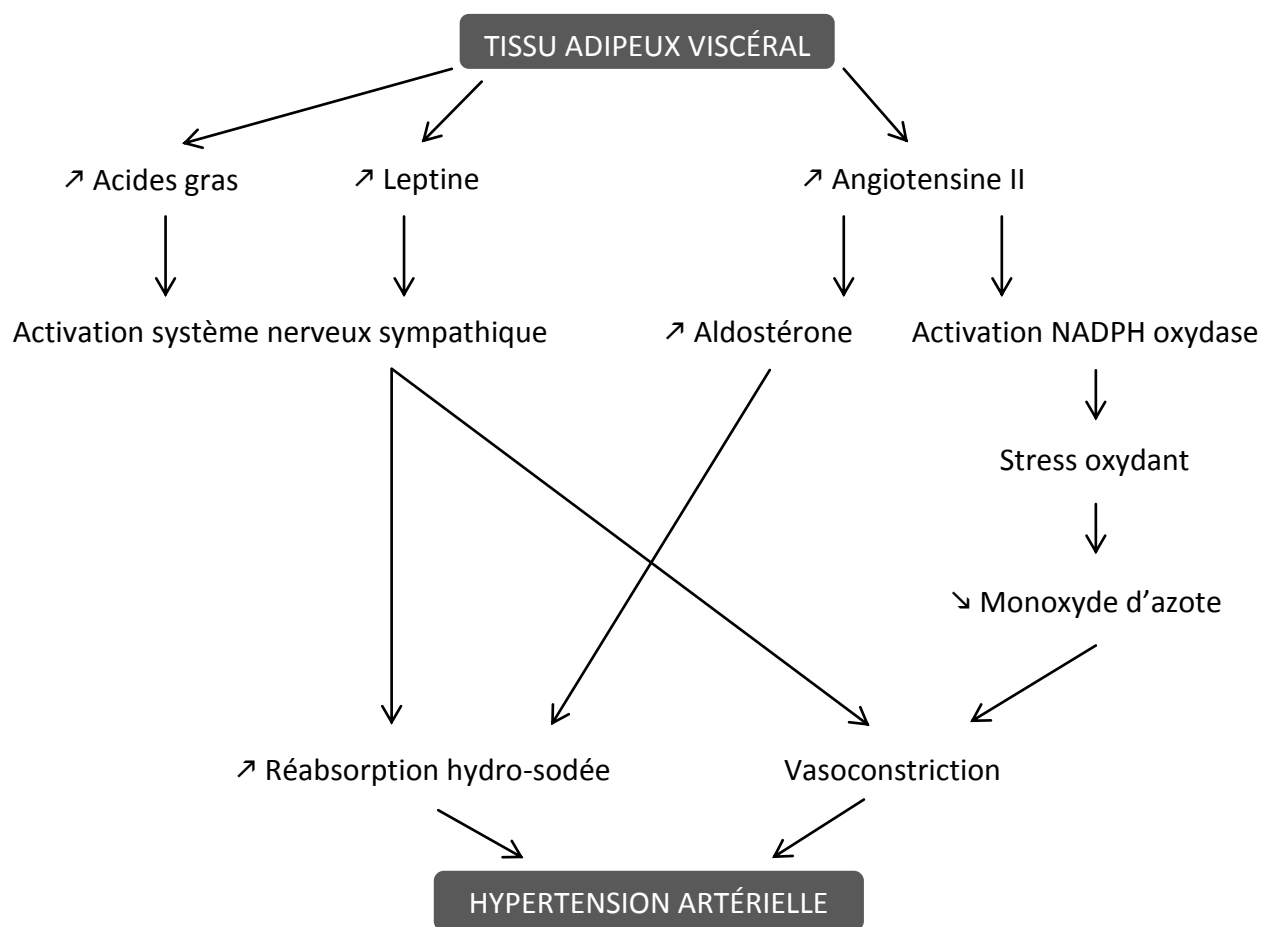


Figure 22 - Physiopathologie de l'HTA dans le syndrome métabolique

NADPH oxydase : nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate oxydase

Une autre cause importante de l'HTA du sujet obèse viscéral est l'élévation du taux de l'angiotensine II⁶⁷. Cette hormone vasoconstrictrice⁶⁷ et activatrice de la production surrénalienne d'aldostérone entraîne l'augmentation de la volémie par une réabsorption hydro-sodée au niveau rénal²⁷⁻⁶⁷.

L'angiotensine II est également capable d'activer la NADPH oxydase⁶⁸ (déjà en suractivité dans l'obésité viscérale) et accroît ainsi la production de ROS. Cette élévation anormale engendre un stress oxydant : les radicaux déjà formés se propagent en réagissant avec des molécules *saines* et le système antioxydant de l'organisme ne parvient pas à les éradiquer⁶⁹. Parmi les réactions de propagation, une est particulièrement importante dans

la genèse de l'hypertension. Elle met en jeu l'anion superoxyde qui réagit avec le NO afin de créer le radical peroxynitrite⁶⁹. La concentration de NO libre est ainsi diminuée. Le NO étant la molécule au pouvoir vasodilatateur le plus puissant de l'organisme, cette réduction induit une vasoconstriction.

En ce qui concerne l'insulino-résistance, son lien avec l'HTA n'est pas encore bien établi. L'insuline possède une propriété vasodilatatrice qui semblerait inhibée par l'insulino-résistance²⁷⁻⁶⁷. Paradoxalement, l'activation du système nerveux sympathique par l'hyperinsulinisme serait conservée malgré la résistance⁶⁷. D'autres études sont donc nécessaires afin de découvrir le rôle de cette pathologie dans la physiopathologie de l'HTA.

Quelle que soit son étiologie, l'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. En augmentant les forces de frottement sur l'endothélium vasculaire, elle favorise le développement de l'athérosclérose et la fragilité des vaisseaux. À terme elle peut entraîner des lésions rétiniennes et des insuffisances cardiaque et rénale⁶⁶.

6 - Athérosclérose

6.1 - Définition

L'athérosclérose est une pathologie silencieuse et complexe, définie par l'OMS comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout s'accompagne d'une modification de la média »⁷⁰. Il s'agit de la complication majeure du syndrome métabolique : l'association de la *mé*ta-inflammation, de l'hyperglycémie, des LDL athérogènes et de l'HTA est le principal facteur de risque. Peuvent y être ajoutés le tabagisme, la sédentarité et une prédisposition génétique⁷¹.

6.2 - La physiopathologie de l'athérosclérose

Les lésions de la paroi artérielle observées dans l'athérosclérose ont été classées en six stades par Stary *et al.* (Tableau 18⁷²) pouvant évoluer au cours du temps.

6.2.1 - La formation de la plaque d'athérome

6.2.1.1 - La pénétration des lipoprotéines dans l'espace sous-endothélial⁷⁰

Le prélude à la formation de la plaque d'athérome est l'accumulation de lipoprotéines au niveau sous-endothélial.

De par leur petite taille, les lipoprotéines ont la capacité de pénétrer dans cet espace par un mécanisme de transcytose, un flux d'entrées et de sorties existant au niveau de l'intima des vaisseaux. En temps normal ce flux est équilibré, ce qui prévient l'accumulation lipidique. Dans le syndrome métabolique, plusieurs points favorisent l'entrée des LDL dans l'endothélium et ainsi déséquilibrent ce flux :

- la petite taille des LDL ;
- l'élévation de la concentration plasmatique en LDL ;
- des lésions de l'endothélium, causées par les forces de frottement de l'HTA ou le monoxyde de carbone de la fumée de cigarette.

Outre ce flux perturbé, les protéoglycanes de la matrice extracellulaire séquestrent les LDL dans l'espace sous-endothélial par des interactions électrostatiques avec les zones basiques des apoprotéines B₁₀₀.

6.2.1.2 - L'oxydation des LDL ⁷⁰

La deuxième étape de la formation de la plaque d'athérome est l'oxydation des LDL, ou plus précisément des lipides qui composent ces lipoprotéines. Dans l'espace sous-endothélial, les LDL sont au contact de cellules endothéliales, de macrophages et de cellules musculaires lisses. Ces cellules ont la propriété de produire des ROS qui peroxydent les acides gras polyinsaturés contenus dans les lipoprotéines. Suite à cette oxydation, plusieurs réactions de propagation s'enchainent et conduisent à la lyse de ces acides gras et à la libération d'aldéhydes. Les aldéhydes se lient ensuite aux apoprotéines B₁₀₀, ce qui engendre une modification de la conformation des LDL. Cette modification interdit la fixation des lipoprotéines au récepteur aux LDL natives, dont l'expression est contrôlée par la concentration en cholestérol intracellulaire.

6.2.1.3 - L'adhésion des monocytes et des lymphocytes

Les LDL-oxydées stimulent l'expression de molécules d'adhésion, comme des sélectines, la molécule d'adhésion des cellules vasculaires -1 (VCAM-1) et la molécule d'adhésion intracellulaire -1 (ICAM-1)⁷⁰. Ces protéines permettent le recrutement et la pénétration des monocytes et des lymphocytes dans la paroi artérielle⁷⁰⁻⁷³.

Les inflammations chroniques de l'obésité viscérale et de l'hyperglycémie jouent également un rôle dans l'adhésion des cellules de l'immunité, puisqu'elles engendrent aussi la synthèse des molécules d'adhésion, mais aussi de facteurs chimiotactiques, comme la MCP-1. Une hyperglycémie et des taux élevés de TNF α induisent une augmentation de l'expression de la VCAM-1⁷⁴⁻⁷⁵. L'élévation de la production de ces molécules est due à l'activation de la voie du NF κ B⁵⁹⁻⁷⁶ par différents moyens :

- l'augmentation de la CRP⁷⁷ suite à l'expression du TNF α , de l'IL-6 et de l'IL-8 ;
- l'hyperglycémie⁷⁵ ;
- l'augmentation des ROS suite à l'activation de la NADPH oxydase⁷⁸.

6.2.1.4 - La formation de cellules spumeuses⁷⁰

Les LDL-oxydées, ne pouvant se lier sur les récepteurs aux LDL natives, sont reconnues par les récepteurs *scavenger* des macrophages, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Le cholestérol des LDL s'accumule ainsi dans ces cellules, formant des cellules spumeuses. Lorsque ces cellules sont trop chargées en lipides, elles se lysent et libèrent le cholestérol dans le milieu extracellulaire.

Tableau 18 - Classification des lésions de l'athérosclérose

STADE I	Lésions initiales	Macrophages spumeux isolés dans l'intima. Absence de lipide extracellulaire.
STADE II	Strie lipidique	Couches de macrophages spumeux. Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides. Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées.
STADE III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires formant de petits agrégats.
STADE IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques extracellulaires massifs et confluents (noyau lipidique).
STADE V	Plaque athéromateuse	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le cœur lipidique, avec calcifications ou majoritairement fibreuse.
STADE VI	Plaque compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse, hémorragie intra-plaque ou thrombose.

6.2.1 - L'évolution

6.2.1.1 - Le développement de la plaque ⁷⁰

Les macrophages infiltrés et les cellules endothéliales sécrètent des substances chimiotactiques qui modifient les propriétés des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle et engendrent un remodelage vasculaire. Ces cellules musculaires lisses se différencient, au profit d'un phénotype sécrétoire, perdent leur fonction contractile, prolifèrent et migrent vers l'intima du vaisseau pour envelopper les lipides infiltrés. Elles sécrètent également des protéines de structure (collagène, glycosaminoglycanes, fibronectines, *etc.*), ce qui entraîne la formation d'une chape fibreuse. Par la suite, la lésion est encapsulée par les cellules endothéliales. Ce processus engendre une augmentation excentrique de l'épaisseur de l'intima de l'artère. Lorsque cette couche atteint 40 % de l'épaisseur totale de la paroi artérielle, le vaisseau ne compense plus et s'élargit concentriquement, diminuant progressivement le diamètre de sa lumière.

6.2.2 - Les complications

Le risque principal du développement de la plaque d'athérome est la formation d'un thrombus, possible par deux mécanismes :

○ La cause principale de la formation d'un thrombus est la rupture de la plaque d'athérome, ou plus précisément de la chape fibreuse. Au sein de la capsule de cellules endothéliales, l'apoptose des macrophages libère des substances apoptotiques et des facteurs tissulaires pro-oxydants. Lors de la rupture de la plaque, ces molécules et les lipides oxydés se retrouvent au contact des éléments sanguins, déclenchant la *cascade de la coagulation*⁷⁰. Il est à noter que toutes les plaques d'athérome n'ont pas la même susceptibilité à se rompre. En effet, les plaques les plus vulnérables sont celles⁷⁰⁻⁷⁹ :

- dont le noyau lipidique excède 40 % de leur surface ;
- dont la chape fibreuse est fine ;
- riches en macrophages et en facteurs pro-inflammatoires qui dégradent la matrice extracellulaire et fragilisent la chape fibreuse ;
- riches en cellules spumeuses, très apoptotiques ;

○ Le second mécanisme met en jeu l'apoptose des cellules endothéliales qui recouvrent la chape fibreuse : les lipides oxydés et les facteurs tissulaires pro-coagulants se retrouvent au contact des éléments sanguins⁷⁰. La conséquence est identique à la rupture, mais la cause de la mort cellulaire n'est pas encore éclaircie.

Le thrombus ainsi formé peut être de trois sortes : solidaire de la paroi et partiellement occlusif, solidaire et totalement occlusif, ou détaché de la paroi et migrant dans les vaisseaux⁷⁰. La gravité repose sur l'artère touchée par l'accident thrombotique. Les plaques d'athérome se forment principalement dans les coronaires et les carotides⁷⁰, les conséquences majeures sont l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi)⁷¹.

LE THÉ ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

1 - Introduction

L'intérêt de la consommation de thé dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique est prouvé par de nombreuses recherches. Au fil des années et des études, l'EGCG a été révélée comme étant le principal responsable de ce bénéfice. De nombreux mécanismes sont établis, étudiés, ou encore seulement envisagés, allant de la *simple* action digestive à la *complexe* action nucléaire, en passant par la régulation directe de plusieurs réactions métaboliques. Il est toutefois important de garder à l'esprit que ces mécanismes sont principalement étudiés *in-vitro*. Ainsi, les actions réelles de l'EGCG qui permettraient d'expliquer les bienfaits observés chez les consommateurs de thé ne sont pas distinguées. En effet, la biodisponibilité de la catéchine étant faible, rien ne prouve que son administration orale lui permette d'agir sur le noyau d'une cellule adipeuse.

2 - Le thé et l'obésité

2.1 - Le thé et la perte de poids

La catéchine la plus abondante du thé, l'EGCG, a une portée positive sur la perte de poids. Les études réalisées sur les animaux soutiennent cette thèse :

- Hasegawa *et al.* ont établi chez le rat que l'administration orale quotidienne de 130 mg de thé vert en poudre se suivait d'une diminution de 5 à 9 % de la masse du tissu adipeux et de 11 % de la masse hépatique⁸⁰ ;
- Park *et al.* ont obtenu chez des souris déficientes en leptine, une diminution de 21 % de la masse du tissu adipeux, de 13 % des lipides hépatiques et de 25 % des transaminases circulantes, après six semaines d'administration quotidienne de 1 % d'extrait de thé vert⁸⁰ ;
- une autre étude montre une réduction de 44 à 87 % de la masse du tissu adipeux viscéral et de 53 à 75 % des triglycérides hépatiques chez des souris obèses supplémentées pendant onze mois en EGCG⁸⁰ ;
- Chen *et al.* ont démontré chez des souris obèses, qu'une alimentation composée de 3,2 g/kg d'EGCG diminuait de 24 % la masse adipeuse viscérale⁸¹.

Les études réalisées chez l'Homme confirment cette efficacité et apportent des précisions sur les modalités de cette activité. Les catéchines agiraient de manière dose-dépendante et en synergie avec l'activité sportive :

- Nagao *et al.* ont obtenu une différence significative dans la diminution du poids total, de l'IMC, du tour de taille et de la masse adipeuse, entre un groupe supplémenté par 22 mg de catéchines par jour et un autre supplémenté par 690 mg⁸² ;
- Maki *et al.* ont démontré que la consommation de 625 mg de catéchines de thé associée à 180 minutes d'exercice par semaine durant 12 semaines entraîne une

diminution de 7,7 % de la masse grasse abdominale (contre 0,3 % chez les non-supplémentés) et de 11,2 % de la triglycéridémie (contre 1,9 %) ⁸².

En conclusion, la consommation régulière de thé serait profitable à la régulation du poids. De l'inhibition de l'absorption des lipides alimentaires à l'influence sur le cycle cellulaire des pré-adipocytes, en passant par la réduction de la synthèse d'enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique, les composants du thé possèdent un large éventail de sites d'action pour lutter contre l'obésité. Néanmoins, l'activité sur ces sites n'est pas encore totalement établie pour une administration orale.

2.2 - Le thé et le métabolisme lipidique

2.2.1 - Les apports exogènes en lipides

L'efficacité du thé sur la diminution de l'absorption intestinale des lipides est prouvée par des études *in-vivo* : elles ont montré une augmentation de l'excrétion des lipides lors de la consommation concomitante de thé ⁸⁰⁻⁸³. Cette aptitude serait conditionnée par l'action de l'EGCG sur diverses cibles, comme la diminution de l'appétit, l'inhibition de la digestion des triglycérides, la précipitation du cholestérol alimentaire, ou encore l'arrêt du transport actif au niveau de la bordure en brosse des entérocytes.

2.2.1.1 - Une influence sur l'appétit ?

L'influence du thé sur l'appétit est une hypothèse évoquée par plusieurs chercheurs, mais les études retrouvées ne montrent qu'un effet minime sur la consommation alimentaire. En effet, certaines études chez l'Homme ne retrouvent aucun effet ⁸⁴ alors que d'autres recensent 8 % de diminution ⁸⁵.

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer ce rôle, mais aucun n'est démontré à l'heure actuelle :

- l'accroissement de la β -oxydation, engendrant une augmentation de la synthèse de l'ATP, exercerait un effet inhibiteur sur l'appétit *via* le système nerveux parasympathique⁸⁵ ;
- l'augmentation de la noradrénaline par l'inhibition de la catéchol-*O*-méthyl-transférase (COMT) serait un activateur de la satiété au niveau hypothalamique⁸⁶ ;
- l'EGCG modulerait l'action de molécules impliquées dans la régulation de l'appétit, comme la ghreline⁸⁷ ;
- l'astringence du thé diminuerait le désir de nourriture⁸⁶.

Des études plus approfondies sont nécessaires afin d'étayer, de compléter ou d'infirmer la portée inhibitrice du thé sur l'appétit.

2.2.1.2 - L'influence sur la digestion des lipides

L'absorption des triglycérides alimentaires étant conditionnée par leur bonne hydrolyse, sa réduction impacte leur biodisponibilité. L'action intestinale des catéchines se traduit par les inhibitions directe et indirecte de l'activité des lipases digestives.

2.2.1.2.1 - L'action sur la phospholipase A2⁸²⁻⁸⁸

La phospholipase A2 est une des enzymes digestives responsables de l'hydrolyse des glycérides alimentaires en acides gras et glycérols. Son activité est indispensable à l'absorption des triglycérides, puisqu'ils ne peuvent être absorbés dans leur état initial.

Il a été établi *in-vitro* que les gallates de catéchine ont la possibilité de se fixer sur la phospholipase A2 et de l'inhiber. La concentration inhibitrice médiane (IC_{50}), c'est-à-dire la concentration nécessaire à l'inhibition de 50 % des phospholipases A2 présentes, est de 1,6

mmol/L pour l'EGCG et de 2,8 mmol/L pour l'ECG. Toutefois, les catéchines non estérifiées sont moins efficaces, leur IC₅₀ étant supérieure à 6,0 mmol/L. L'explication de cette sélectivité est structurale : l'enzyme est pourvue d'un site de régulation allostérique reconnu par le groupement gallate des catéchines. La fixation de l'EGCG à ce site entraîne un changement de conformation de l'enzyme et ainsi l'arrêt de son activité.

Le thé noir aurait également cette propriété inhibitrice : les théaflavines et l'acide gallique auraient des actions synergiques⁸⁹.

2.2.1.2.2 - L'action sur l'émulsification ⁸⁰⁻⁸⁸⁻⁹⁰

Afin d'être digérés, les lipides alimentaires doivent former une émulsion qui améliore leur disponibilité vis-à-vis des enzymes digestives. La phosphatidylcholine est un lipide présent à la surface de cette l'émulsion et dont l'hydrolyse est le prélude de la digestion lipidique⁸⁸.

Des études *in-vitro* ont montré que les groupements hydroxyle de la molécule d'EGCG lui confèrent la propriété de créer des liaisons hydrogène avec ce lipide complexe. En conséquence, la catéchine est capable de modifier les propriétés physico-chimiques de l'émulsion : les ponts hydrogène formés provoquent la coalescence des émulsions lipidiques, c'est-à-dire une augmentation de la taille des particules et une diminution de leur surface. De ce fait, les enzymes digestives ne peuvent accéder à leurs substrats et réaliser l'hydrolyse.

2.2.1.3 - L'influence sur l'absorption des lipides

2.2.1.3.1 - La précipitation du cholestérol

Pour être absorbé, le cholestérol alimentaire doit être inclut dans des micelles d'acides biliaires qui améliorent sa solubilité.

L'EGCG a la capacité de prévenir l'incorporation du cholestérol dans ces micelles et ainsi de le précipiter dans l'intestin⁸⁸⁻⁹¹. L'absorption du cholestérol alimentaire est ainsi compromise. En revanche, les catéchines n'ont aucune activité sur les micelles d'acides gras et de glycérols⁸⁸. Le mécanisme exact n'est pas expliqué dans les différentes études retrouvées, seule l'affirmation de cet effet est exposée.

2.2.1.3.2 - La complexation des transporteurs

Concernant les transporteurs présents à la surface des entérocytes, comme la protéine Niemann Pick C1-like 1 et le récepteur éboueur de type B1, des études ont établi que quelques flavonoïdes ont l'aptitude de se lier au site de fixation de l'ATP et ainsi de moduler l'activité de ces transporteurs⁸⁸.

Le rôle de l'EGCG sur ces transporteurs entérocytaires est hypothétique : la catéchine se complexe avec certains transporteurs de la bordure en brosse *in-vitro*, alors que les études *in-vivo* ne retrouvent aucun signe de malabsorption suite à l'administration orale de thé⁸⁵. D'autres études sont donc nécessaires afin d'éclaircir ce postulat.

2.2.1.4 - L'influence sur la formation des chylomicrons

Lors de la consommation de thé, l'excrétion des chylomicrons dans la lymphe se voit réduite⁸⁸. L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est la diminution de leur formation dans l'entérocyte. En effet, les catéchines du thé seraient des inhibiteurs de l'acyl-CoA-cholesterol-transférase, une enzyme nécessaire à la synthèse des lipoprotéines entérocytaires⁸⁸⁻⁹².

Il a également été avancé un rôle de la caféine qui causerait un retard de sécrétion des chylomicrons. Inhibiteur des PDE, cet alcaloïde provoque l'augmentation de l'AMPc et la diminution transitoire de la production des VLDL hépatiques. Wang *et al.* ont extrapolé

cet effet aux entérocytes après avoir observé une diminution du flux lymphatique des lipoprotéines après l'administration de caféine⁹³.

2.2.2 - La lipogenèse

L'organisme humain possède la capacité de synthétiser des lipides à partir du glucose. Majoritairement hépatique, la lipogenèse peut être réalisée dans les adipocytes et les glandes mammaires en cas de surconsommation en glucides³⁶.

2.2.2.1 - Le mécanisme moléculaire ³⁶

La glycolyse suivie du cycle de Krebs est le prélude indispensable à la formation du précurseur de la synthèse lipidique : l'acétyl-CoA. Dans le tissu adipeux ces voies métaboliques sont initiées à partir du glucose-6-phosphate.

L'acétyl-CoA formé va subir une succession de réactions catalysées par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et l'acide gras synthase (AGS). Les acides gras ainsi synthétisés sont ensuite estérifiés avec une molécule de glycérol pour donner des triglycérides (Figure 23)⁹⁴.

Voici d'autres enzymes engagées dans la lipogenèse :

- l'enzyme malique (ME) et la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) qui génèrent le nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate (NADPH) nécessaire aux réactions de la lipogenèse⁹⁵ ;
- la glycérol-3-phosphate déshydrogénase (G3PDH) est l'enzyme limitante de la réaction de synthèse des triglycérides⁹⁶ ;
- la stearoyl-CoA désaturase 1 (SCD-1) est l'enzyme limitante de la réaction de synthèse des acides gras mono-insaturés⁹⁵.

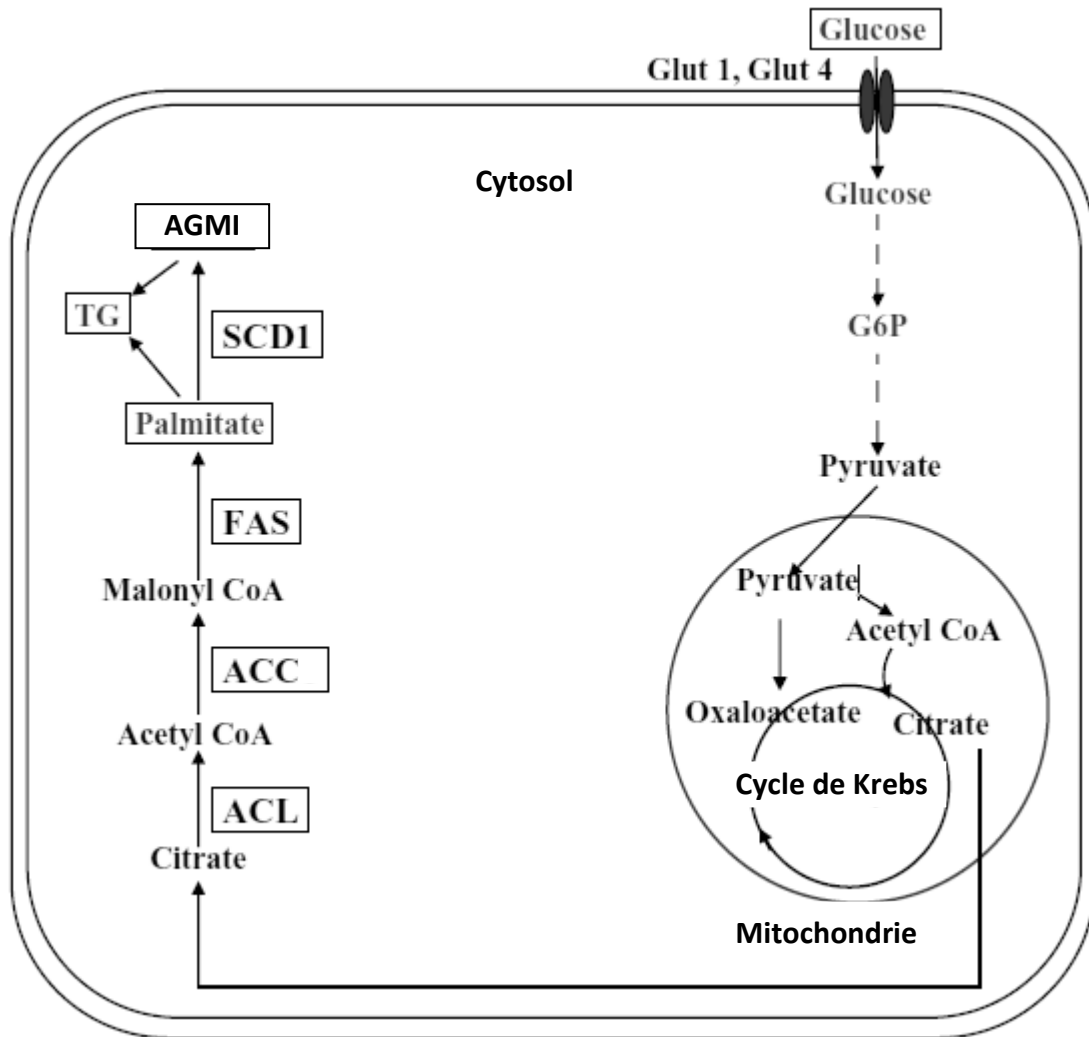


Figure 23 - Schéma de la lipogenèse

GLUT : transporteur du glucose ; G6P : glucose-6-phosphate ; ACL : citrate lyase ; ACC : acétyl-CoA carboxylase ; FAS : acide gras synthase ; AGMI : acides gras mono-insaturés ; TG : triglycérides.

2.2.2.2 - L'influence de l'EGCG

La diminution de la synthèse des lipides endogènes est favorable à la réduction du stockage des triglycérides aux niveaux adipeux et hépatique. Avec une action directe sur les enzymes lipogéniques et en paralysant leur expression, l'EGCG est considérée comme un inhibiteur de la lipogenèse.

2.2.2.2.1 - L'action directe de l'EGCG⁹²⁻⁹⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷

L'EGCG est un inhibiteur direct, rapide et réversible de l'AGS, avec une IC₅₀ *in-vitro* de 52 µmol/L. Cette activité serait médiée par le groupement gallate de la molécule, puisqu'aucun blocage n'a été retrouvé avec les catéchines non estérifiées.

Le mécanisme évoqué est une fixation de l'EGCG sur l'enzyme au niveau du site de fixation du NADPH. L'encombrement stérique ainsi formé s'étendrait au site β-cétoacyl-réductase qui est le lieu de l'activité de l'enzyme.

2.2.2.2.2 - L'action sur la voie du facteur de croissance épidermique (EGF)

Lors de la fixation de l'EGF, son récepteur (EGFR) migre vers un domaine de la membrane plasmique appelé *radeau lipidique*^m, où il se dimérise et s'auto-phosphoryle⁹⁸. Cette activation engendre la voie de signalisation impliquant la PI3K, la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK) et la protéine kinase B (Akt). Grâce à la fixation de facteurs de transcription sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), ces seconds messagers vont induire l'expression de l'AGS⁹²⁻⁹⁷ (Figure 24⁹⁷).

Des études *in-vivo* ont montré que des extraits de thé vert et de thé noir inhibent cette voie de signalisation à la concentration de 120 µg/mL⁹⁷. Adachi *et al.* ont étudié l'effet de l'EGCG sur l'EGFR dans des cellules de colon cancéreuses HT29. Leurs observations aboutirent à la conclusion que l'EGCG inhiberait l'activation de l'EGFR en perturbant la structure des radeaux lipidiques. Cette activité, méritant de plus amples investigations dans les cellules saines, serait contrôlée par le groupement gallate, car aucune variation n'a été observée avec l'épicatéchine⁹⁸.

^m Le domaine appelé *radeau lipidique* est une région riche en cholestérol et sphingolipides qui intervient dans les voies de signalisation cellulaire d'une manière inconnue⁹⁸.

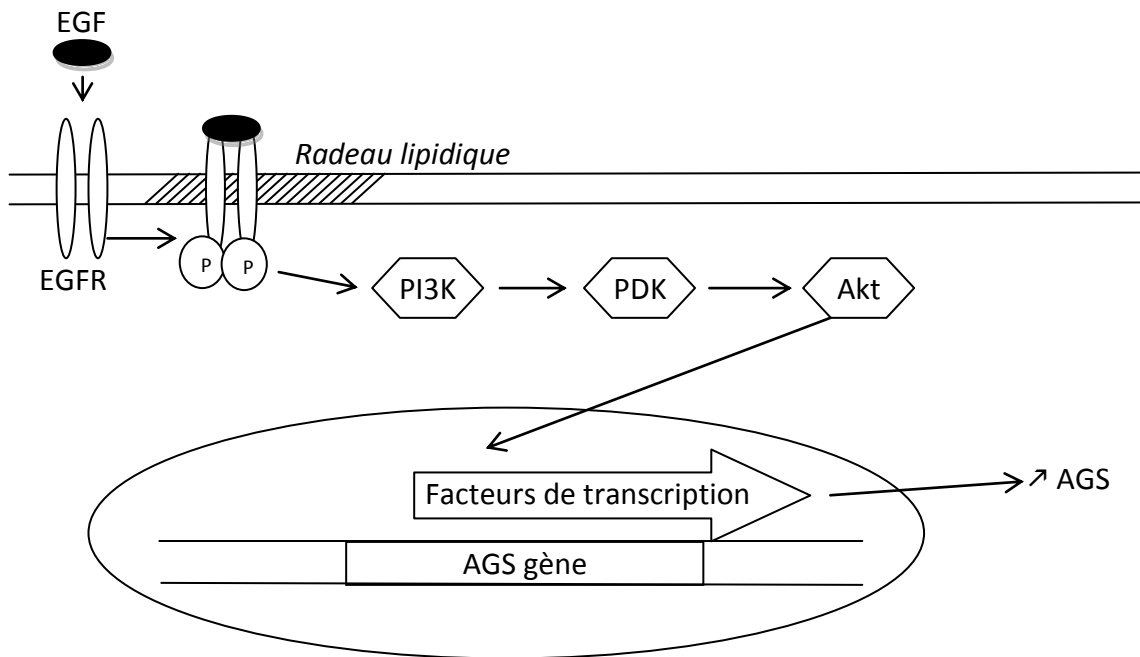


Figure 24 - Expression de l'AGS via la voie EGF/PI3K/Akt

EGF : facteur de croissance épidermique ; EGFR : récepteur au facteur de croissance épidermique ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; PDK : pyruvate déshydrogénase kinase ; Akt : protéine kinase B ; AGS : acide gras synthase.

2.2.2.2.3 - L'action via l'AMPK

L'AMPK est une sérine/thréonine kinase⁹⁹ engagée dans l'homéostasie énergétique. Ses actions au niveau des métabolismes lipidique et glucidique conduisent, *via* diverses phosphorylations, à augmenter le taux d'ATP¹⁰⁰.

- Il s'agit d'un complexe hétérotrimérique, composé d'une sous-unité catalytique α et de deux sous-unités régulatrices β et γ , existant toutes sous différentes isoformes. Ces dernières sont réparties spécifiquement dans les tissus : α_1 dans le tissu adipeux, les reins et les poumons et α_2 dans les muscles squelettiques et le cœur¹⁰¹ ;
- Son activation est conditionnée par la phosphorylation du résidu thréonine-172, possible par deux kinases : la protéine kinase suppresseur de tumeur (LKB1) et la protéine kinase CaMKK β . L'adénosine monophosphate (AMP), en se fixant sur la sous-unité γ , induit

un changement de conformation de l'AMPK, rendant le résidu thréonine disponible à la LKB1ⁿ. La liaison compétitive de l'ATP sur le site de fixation de l'AMP interdit la phosphorylation et inhibe l'enzyme¹⁰¹. De ce fait, la diminution du taux d'ATP induit l'activation de l'enzyme ;

- La lipogenèse est une voie métabolique appartenant aux cibles de l'AMPK :
- précocement, l'AMPK phosphoryle et inhibe l'ACC⁹⁵⁻¹⁰¹ ;
- tardivement, l'AMPK se fixe et phosphoryle le résidu sérine-372 de la protéine-1c se liant à l'élément régulateur des stérols (SREBP-1c), un facteur de transcription impliqué dans l'expression des enzymes de la lipogenèse.

L'EGCG et les théaflavines sont des activateurs de l'AMPK⁹⁹⁻¹⁰². Le mécanisme d'action est encore incertain, mais leur capacité d'auto-oxydation *in-vitro* pourrait être un élément de réponse. En effet, il a été prouvé *in-vitro* que les ROS générées par les catéchines induisent la phosphorylation du LKB1 et l'activation de l'AMPK⁹⁹⁻¹⁰². Cette aptitude à activer le « système senseur du métabolisme énergétique »¹⁰¹ explique de nombreux effets des catéchines sur les pathologies du syndrome métabolique.

Il a été démontré que les gallates de catéchine diminuent l'expression des enzymes de la lipogenèse, comme l'AGS, l'ACC, la ME, la G6PDH, la G3PDH, ou encore la SCD-1⁹⁵. En associant cette activité à la propriété de l'EGCG à activer l'AMPK, il peut être conclu que ce rôle est dépendant de l'inhibition de la translocation de la SREBP-1c vers le noyau par la kinase¹⁰².

ⁿ Le mécanisme d'activation de l'AMPK par la CaMKKβ n'est pas élucidé¹⁰¹.

2.2.3 - La dépense énergétique

Les études réalisées chez l'Homme afin de rechercher un effet favorable du thé sur la lipolyse, la β -oxydation et la dépense énergétique sont contradictoires¹⁰³⁻¹⁰⁴. Une explication à ces disparités est l'absence de consensus dans la méthode utilisée. En effet, de nombreux facteurs inhérents aux sujets examinés varient parmi ces études, comme l'ethnie, la consommation habituelle de caféine ou de lipides, l'IMC, *etc.*, expliquant la variation des résultats.

Malgré l'absence de preuves unanimes de l'efficacité du thé dans ce domaine, le rôle de l'EGCG n'est pas écarté pour autant : de nombreuses recherches menées *in-vitro* et chez des souris obèses ont démontré que la catéchine est capable d'influencer la dépense énergétique. Cependant un autre problème peut se poser : chez le sujet obèse la lipolyse étant déjà élevée et la β -oxydation surmenée, il semble qu'il n'y ait aucun intérêt à l'augmenter encore plus. Cependant, la stimulation de la lipolyse peut constituer un élément de prévention de la surcharge lipidique chez les personnes non obèses.

2.2.3.1 - L'influence sur la lipolyse

La lipolyse est une hydrolyse complète des triglycérides adipocytaires, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves lipidiques lors d'un déficit énergétique. En stimulant ce catabolisme, l'EGCG diminue les réserves lipidiques et induit également une augmentation des substrats énergétiques impliqués dans la thermogénèse.

2.2.3.1.1 - L'action sur la voie β -adrénergique

Les phosphorylations enzymatiques activant les enzymes de la lipolyse requièrent l'augmentation des taux intracellulaires de l'AMPc, produite par l'adényl-cyclase. La fixation des catécholamines à leur récepteur β -adrénergique est essentielle à son activation.

Dans le thé, deux molécules seraient capables d'agir de manière synergique sur cette voie : la caféine et l'EGCG (Figure 25⁹²).

- La caféine étant un inhibiteur bien connu des PDE, elle permet l'arrêt de la dégradation de l'AMPc et ainsi son accumulation dans le cytoplasme des adipocytes⁸⁵⁻⁹² ;
- L'EGCG est un inhibiteur mixte, compétitif et non compétitif^o des COMT¹⁰⁵ grâce à son groupement gallate¹⁰⁶. La catéchine est donc capable de diminuer la dégradation de la noradrénaline⁸⁵⁻⁹². Cependant, il existe un polymorphisme génétique de la COMT, différenciant une enzyme de haute activité retrouvée plutôt chez les asiatiques, d'une enzyme de faible activité chez les caucasiens⁸⁵. L'inhibition n'est encore prouvée que *in-vitro*, avec une IC₅₀ de l'ordre du nano-molaire¹⁰⁵, mais la susceptibilité de chaque individu à répondre favorablement à cette activité serait dépendante de l'allèle porté.

^o L'inhibition non compétitive serait due à l'un des métabolites formés par la COMT : la 4'-4''-diméthylEGCG¹⁰⁵.

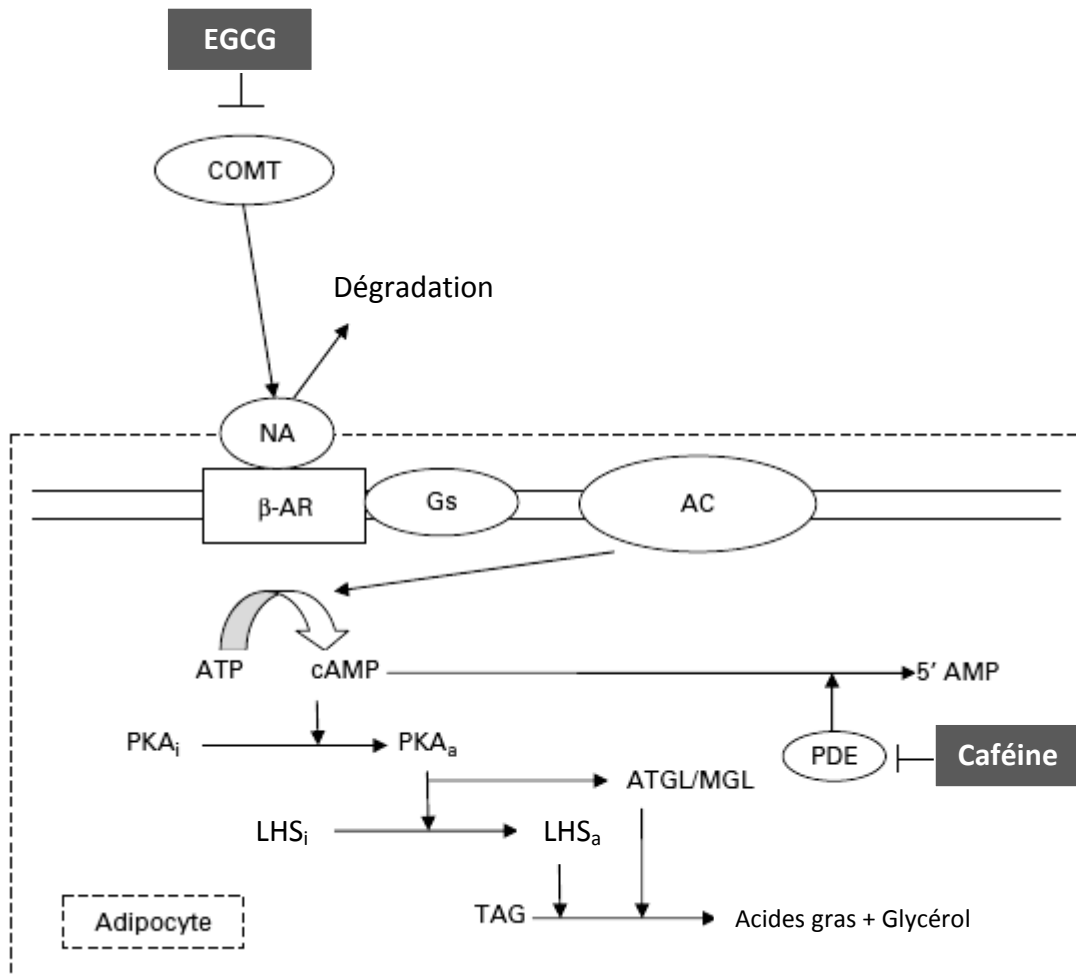


Figure 25 - Inhibition de la lipolyse *via* la voie β-adrénergique

EGCG : épigallocatechine gallate ; COMT : catéchol-O-méthyl-transférase ; NA : noradrénaline ; β-AR : récepteur β-adrénergique ; Gs : protéine G ; AC : adényl-cyclase ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PDE : phosphodiesterase ; PKA_{i/a} : protéine kinase A inactivée/activée ; LHS_{i/a} : lipase hormono-sensible inactivée/activée ; ATGL : adipose triglycérade lipase ; MGL : monoglycérade lipase ; TAG : triglycérades.

2.2.3.1.2 - L'action sur l'UCP-2

Les UCP sont des protéines impliquées dans le contrôle des ROS, la régulation de la synthèse de l'ATP et la thermogénèse¹⁰⁷. L'UCP-2 est un transporteur mitochondrial découplant la phosphorylation oxydative : la respiration mitochondriale ne conduit plus à la production d'énergie, mais uniquement à la libération de chaleur¹⁰⁸. Présente dans le tissu

adipeux et les muscles squelettiques, l'augmentation de son expression serait liée à une augmentation de la lipolyse et de la β -oxydation¹⁰⁹.

L'EGCG augmente l'expression de l'UCP-2 chez des souris obèses et dans des adipocytes *in-vitro*. Le mécanisme d'action est encore inconnu, mais cet accroissement est un argument en faveur de l'action thermogénique de l'EGCG¹⁰⁸.

2.2.3.2 - L'influence sur la β -oxydation

Les acides gras libérés par la lipolyse sont dégradés dans les mitochondries des muscles squelettiques et du foie par la β -oxydation, afin de produire de l'acétyl-CoA. Celui-ci est ensuite engagé dans le cycle de Krebs, dont les produits participent à la formation d'ATP et de chaleur *via* la chaîne mitochondriale. En favorisant la lipolyse, l'EGCG active l'oxydation des acides gras. Toutefois, cette activation ne serait pas uniquement due à l'augmentation de l'apport en substrats.

2.2.3.2.1 - L'action sur l'UCP

Comme dit précédemment, il a été démontré que l'EGCG est capable d'augmenter l'expression de l'UCP-2 chez les souris obèses. Elle augmenterait également l'expression de l'UCP-3 dans le foie de ces souris¹⁰⁹. D'autres études sont nécessaires afin de rechercher cette propriété dans l'organisme humain, mais il s'agit d'une piste intéressante dans l'explication de l'accroissement de la dépense énergétique par l'EGCG.

2.2.3.2.2 - L'action *via* l'AMPK

Régulateur de l'homéostasie énergétique, l'AMPK influe sur la β -oxydation à travers plusieurs mécanismes.

Le malonyl-CoA est une molécule possédant un rôle inhibiteur sur la β -oxydation : elle inhibe le transporteur carnitine acyl-transférase, responsable de l'entrée des acides gras dans la mitochondrie⁹². C'est également un intermédiaire de la lipogénèse synthétisé par l'ACC. L'AMPK, en inhibant l'expression et l'activité de l'ACC, diminue la concentration en malonyl-CoA et lève ainsi l'inhibition sur le transporteur mitochondrial¹⁰¹ (Figure 26⁹²).

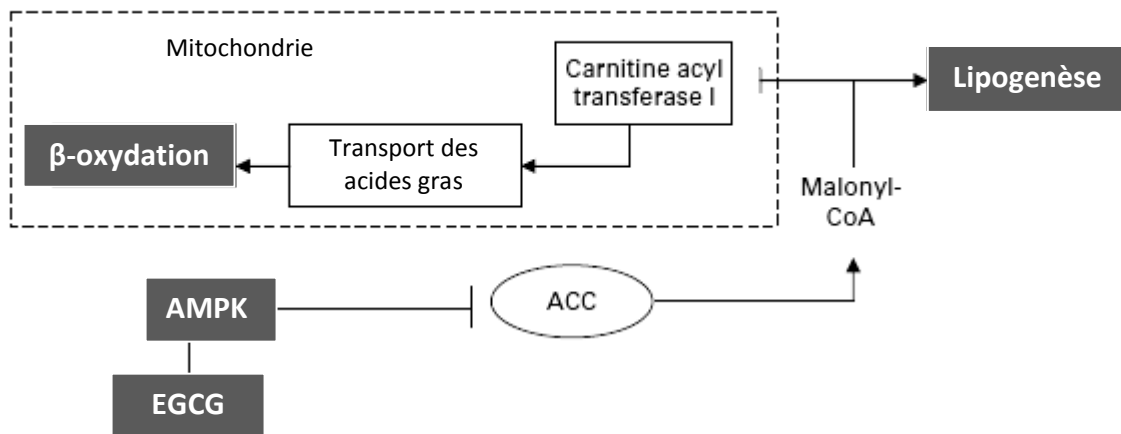


Figure 26 - Inhibition de la β -oxydation via l'acyl-CoA carboxylase

EGCG : épigallocatechine gallate ; AMPK : kinase activée par l'adénosine monophosphate ; ACC : acyl-CoA carboxylase.

Le récepteur PPAR α est présent dans le foie, le cœur et les muscles squelettiques. Il appartient à la famille des récepteurs nucléaires et régule l'expression de nombreux gènes, en particulier ceux impliqués dans le métabolisme lipidique¹¹⁰ tels que ceux codant pour l'acyl-CoA oxydase et l'acyl-CoA déshydrogénase impliquées dans la β -oxydation⁹⁷. Il a été démontré que l'EGCG induit l'expression de ces deux enzymes *via* une action sur le PPAR α ⁸⁵⁻⁹². La participation de l'AMPK^p est envisagée puisque, même si son mécanisme est ignoré, la kinase est connue comme activant le PPAR α ¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

^p L'activation du PPAR α par l'EGCG serait également médiée par l'inhibition du NF κ B⁹²⁻⁹⁷.

2.3 - Le thé, le tissu adipeux et l'inflammation

2.3.1 - La masse adipocytaire

L'action la plus complexe de l'EGCG sur l'obésité viscérale réside dans ses actions sur le développement de l'adipocyte. Elle influe sur un grand nombre de facteurs de transcription et de voies de signalisation engagés dans la croissance des pré-adipocytes.

Son action dose-dépendante peut se résumer de la sorte :

- à de très faibles doses (< 20 μM) elle inhibe l'adipogenèse ;
- à de faibles doses (20 à 100 μM) elle inhibe la mitose ;
- à de fortes doses (> 100 μM) elle induit l'apoptose.

2.3.1.1 - L'influence sur la mitose des pré-adipocytes

Il est prouvé que l'administration d'EGCG induit une diminution de la prolifération des pré-adipocytes. Cette inhibition est dose, temps et phase dépendante⁹⁵. L'activité de la catéchine serait centrée sur deux kinases régulant le cycle cellulaire :

- une action sur la voie engageant Raf, MEK et ERK ;
- une action directe sur les protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK).

2.3.1.1.1 - L'action sur la voie Raf/MEK/ERK

La voie Raf/MEK/ERK contrôle la prolifération et la survie cellulaire. Son activation est dépendante, entre autres, des facteurs de croissance de type Insuline (IGF) : en se fixant sur leurs récepteurs, les IGF conduisent à l'activation de ERK par une cascade de phosphorylations. Cette kinase active à son tour certains facteurs de transcription, des régulateurs de la traduction et d'autres protéines kinases, engagés dans la croissance cellulaire¹¹¹ (Figure 27).

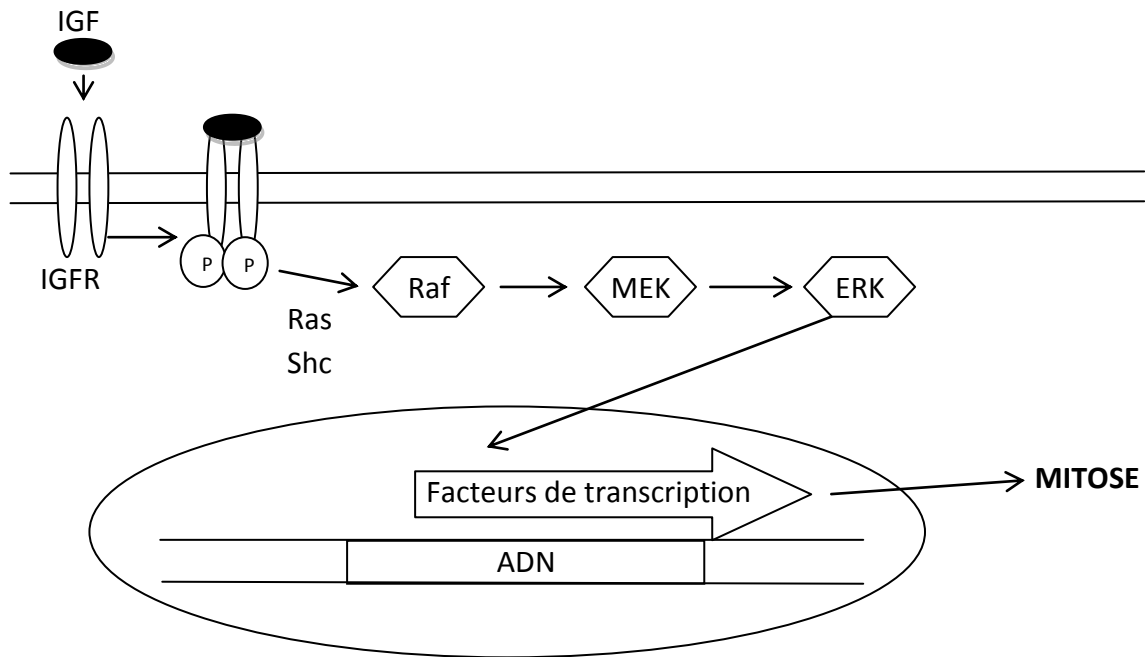


Figure 27 - Activation de la mitose *via* la voie Raf/MEK/ERK

IGF : facteur de croissance de type insuline ; IGF1R : récepteur au facteur de croissance de type insuline ; MEK : MAPK-kinase régulée par un signal extracellulaire ; ERK : kinase régulée par un signal extracellulaire ; ADN : acide désoxyribonucléique.

Il a été constaté *in-vitro* que 20 à 50 μM d'EGCG⁹⁵ entraînent une diminution de la quantité d'ERK phosphorylées dans un modèle de pré-adipocytes 3T3-L1¹¹². Cependant, les quantités totales d'ERK et de MEK restent inchangées⁹⁵⁻⁹⁶. Il en a été conclu que l'EGCG induit une diminution de l'activité mitogène des IGF en interférant sur la cascade des phosphorylations. Ce rôle pourrait être dû au groupement gallate de l'épicatéchine, puisque les catéchines non estérifiées se montrent peu actives sur la voie des IGF¹¹³⁻¹¹⁴.

D'autres recherches ont établi que l'action anti-mitogénique est spécifique du type cellulaire¹¹⁴. Les récepteurs aux IGF étant ubiquitaires, l'inhibition de leur activité par l'EGCG doit être due à un mécanisme spécifique au tissu ciblé. L'hypothèse avancée par les chercheurs est l'interaction de la catéchine avec le récepteur à la laminine de 67 kDa (67-LR)¹¹⁴.

○ Le 67-LR est un hétérodimère appartenant à la famille des récepteurs aux intégrines⁹⁵. Depuis sa découverte dans des cellules cancéreuses, les scientifiques ont mis en évidence la présence de différentes isoformes dans un grand nombre de cellules saines, comme les cellules endothéliales, les cellules intestinales, les hépatocytes, les cellules musculaires⁹⁵, les adipocytes ou encore les pré-adipocytes¹¹³. Dans ces cellules adipeuses, il a également été mis en évidence que l'expression du 67-LR varie en fonction de la localisation du tissu adipeux et de la phase de croissance de la cellule¹¹³ ;

○ Une étude de 2012 sur un modèle de pré-adipocytes a démontré que l'inhibition de l'effet mitogène des IGF par l'EGCG est médiée par son interaction avec le 67-LR¹¹⁴. Cette découverte est soutenue par des recherches antérieures qui avaient établi que l'EGCG interagit avec le 67-LR dans les cellules cancéreuses afin d'inhiber leur prolifération⁹⁵⁻¹¹⁴. Néanmoins, le mécanisme exact de cette interaction reste inconnu.

En résumé, de par son interaction avec l'isoforme du 67-LR des pré-adipocytes, l'EGCG inhibe spécifiquement leur mitose, *via* la perturbation de la voie de signalisation IGF/Raf/MEK/ERK.

2.3.1.1.2 - L'action sur les CDK

Les CDK sont les protéines qui régulent le cycle cellulaire en association avec les cyclines. Chaque couple CDK/cycline est caractéristique d'une phase et permet à la cellule d'entrer dans la phase suivante¹¹¹ (Figure 28¹¹¹) :

- les CDK-4 et -6 contrôlent le passage de la phase de repos à la phase de croissance ;
- la CDK-2 contrôle le passage de la phase de croissance à la phase de réplication de l'ADN ;
- le CDK-1 contrôle l'entrée des cellules dans la phase de mitose.

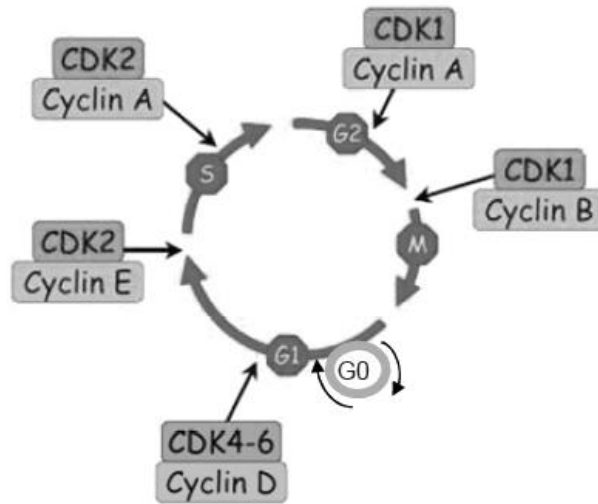


Figure 28 - Régulation du cycle cellulaire par les CDK

G0 : phase de repos ; G1 : phase de croissance ; S : synthèse de l'ADN ; G2 : préparation de la mitose ; M : mitose ; CDK : kinase dépendante des cyclines.

Une action de l'EGCG sur les CDK n'est pas exclue. L'administration dans des pré-adipocytes *in-vitro* de 20 à 100 μM d'EGCG réduit l'activité de la CDK-2 en moins de 24 heures¹¹⁵. Le mécanisme exact n'est pas élucidé, mais l'augmentation de l'expression de protéines inhibitrices (p21 et p27) est envisagée¹¹⁵, ainsi qu'une diminution de la phosphorylation de la kinase¹¹². Dans le même temps, une diminution de l'expression de la cycline D est également observée, empêchant le passage de la cellule en phase de croissance¹¹⁵.

2.3.1.2 - L'influence sur l'apoptose des pré-adipocytes

L'EGCG est capable d'induire l'apoptose des pré-adipocytes à de fortes doses : 100 à 400 μM . Il a été confirmé que de telles concentrations diminuent la viabilité des pré-adipocytes de 15 à 30 %⁹⁵. Cette réduction des précurseurs des adipocytes est due au pouvoir pro-oxydant de la catéchine et à l'inhibition de la CDK-2.

2.3.1.2.1 - L'action pro-oxydante ¹¹⁶

À de fortes doses (> 100 µM), l'EGCG se trouve être une substance pro-oxydante puissante. L'augmentation importante des ROS au sein d'une cellule engendre l'induction des enzymes de l'apoptose (principalement les caspases) et donc la destruction de ladite cellule. Ce pouvoir pourrait être une source de toxicité de l'EGCG, bien que de telles concentrations ne puissent être atteintes par la simple consommation d'une infusion de thé.

Le mécanisme pro-oxydant peut s'expliquer par une diminution du glutathion associée à une augmentation des ROS. Ainsi, il a été rapporté que la présence de 50 µM d'EGCG pendant 8 heures entraîne :

- une diminution de 50 % des taux de glutathion dans les pré-adipocytes et adipocytes ;
- une augmentation de 300 à 500 % des ROS dans les pré-adipocytes et de 180 à 300 % dans les adipocytes.

Cette activité pro-oxydante est donc plus importante dans les pré-adipocytes. Cela s'explique par le fait que le taux initial de glutathion soit plus élevé dans ces cellules. De plus, il a été mis en évidence que le 67-LR est impliqué dans cette production de ROS¹¹⁶.

2.3.1.2.2 - L'action sur la CDK-2

Des concentrations d'EGCG inférieures à 100 µM induisent une diminution de l'activité de la CDK-2. Au-delà, la catéchine influe négativement sur son expression. Cette réduction engendre une modification du potentiel transmembranaire des mitochondries, puis une modification des cytochromes-c et ainsi une modification de l'activité de la caspase-9. Ces variations induisent une activation de la caspase-3, une enzyme impliquée dans la fragmentation de l'ADN⁹⁵.

2.3.1.3 - L'influence sur l'adipogenèse

L'adipogenèse est caractérisée par la différenciation du pré-adipocyte en adipocyte mature : la cellule subit des modifications morphologiques et métaboliques parfaitement contrôlées par de nombreux facteurs de transcription¹¹⁷. Ces modifications se déroulent en deux phases¹¹⁷ :

- la phase précoce est une modification de la matrice extracellulaire et du cytosquelette. Cela permet l'accumulation lipidique et l'augmentation de la taille cellulaire, suivies d'une légère expansion clonale ;
- la phase tardive est caractérisée par l'acquisition de la sensibilité hormonale et des capacités lipolytique, lipogénique et sécrétoire.

Le PPAR γ et la protéine *alpha* de liaison à l'activateur CCAAT (C/EBP α) sont des facteurs de transcription impliqués dans cette différenciation. Le PPAR γ est retrouvé presque exclusivement dans le tissu adipeux et augmente sensiblement lors de l'adipogenèse⁹⁶. Sa présence est indispensable puisque son inhibition conduit à la perturbation de la différenciation¹¹⁷⁻¹¹⁸. Il induit la synthèse de la C/EBP α dans la phase tardive, cette dernière maintenant l'expression du récepteur jusqu'à la fin de la maturation¹¹⁷. Ils seraient tous deux impliqués dans la synthèse de transporteurs du glucose (GLUT-4) et des lipides (aP2) et permettraient ainsi l'accumulation lipidique⁹⁶.

Outre l'inhibition de l'expansion clonale et l'induction de l'apoptose des pré-adipocytes, l'EGCG est également capable d'agir sur leur maturation⁹⁵⁻¹¹⁹⁻¹²⁰. En effet, il est démontré que 10 à 30 μ M d'EGCG réduisent l'expression du PPAR γ et de la C/EBP α ainsi que l'accumulation lipidique (de 25 à 50 %) dans les pré-adipocytes en cours de différenciation⁹⁵⁻⁹⁶. Il est même prouvé que l'EGCG réduit le taux de PPAR γ *in-vivo*⁹⁵. L'inhibition de l'expression de ces facteurs serait le fruit de l'association de plusieurs mécanismes influencés par l'EGCG :

- l'inhibition du facteur de transcription de la famille Forkhead, classe -O1 (Fox-O1) ;
- l'activation de la voie du site d'intégration MMTV de type Wingless/béta-caténine (WNT/ β -catenin) ;
- le rôle de l'AMPK n'est pas exclu, puisqu'elle peut retarder la finalisation de la phase tardive de la maturation par ses capacités d'inhibition des fonctions lipolytique et lipogène⁹⁶⁻¹¹⁸.

2.3.1.3.1 - L'action sur le Fox-O1

Des études contradictoires sont parues sur l'intérêt du Fox-O1 dans l'adipogenèse¹²¹. Aujourd'hui, il est établi que le Fox-O1 est un facteur de transcription indispensable à la différenciation adipocytaire, où il induit la transcription du PPAR γ et de la C/EBP α ¹²². Toutefois, son action serait bénéfique lors des phases très précoce et tardive, alors que sa présence durant la phase médiane serait délétère¹²². Il est activé par les ROS et inactivé par Akt, qui induit sa translocation du noyau vers le cytoplasme suite à sa phosphorylation¹²³.

Le mécanisme d'inhibition de l'EGCG sur ce facteur a lui aussi été longtemps contredit. Au départ, l'hypothèse était que le pouvoir antioxydant de la catéchine entraînait une inhibition du Fox-O1 par la diminution des ROS¹²³. Mais le lien de cause à effet a été inversé, puisque l'utilisation d'un antioxydant, comme la N-acétylcystéine, n'influe pas sur ce facteur¹²¹. Il semblerait en réalité que la diminution des ROS soit une conséquence de l'inhibition de la différenciation et non la cause. L'EGCG inhiberait Fox-O1 en augmentant sa phosphorylation par :

- l'activation d'Akt¹²¹ *via* la voie de l'insuline¹²⁴ et/ou l'AMPK¹²⁵ ;
- l'inhibition directe de la voie MEK/ERK¹²¹ *via* l'activation de la MAPK phosphatase, un inhibiteur de ERK, de JNK et de p38 MAPK¹²⁶.

2.3.1.3.2 - L'action *via* la voie WNT/ β -catenin

La WNT/ β -catenin est impliquée dans un grand nombre de processus de survie et de prolifération mais paradoxalement son rôle sur l'adipogenèse est inhibiteur. En effet, en 2013, Lee *et al.* ont démontré que la β -catenin, dont la voie de signalisation peut être activée par l'EGCG, est un inhibiteur direct de PPAR γ ¹¹². Ainsi, cette voie compromet la synthèse de nombreux gènes de l'adipogenèse.

2.3.1.3.3 - L'action *via* l'AMPK

Il est admis que l'EGCG parvient à activer l'AMPK par l'augmentation des ROS. Or, si l'inhibition de l'adipogenèse était supportée par l'activité anti-oxydante de la catéchine, l'AMPK ne serait pas activée dans les pré-adipocytes. Ainsi, l'action de l'AMPK au niveau pré-adipocytaire supporte la théorie où la diminution des ROS est une conséquence de l'inhibition de la différenciation adipocytaire et non une cause.

2.3.2 - La *méta*-inflammation

Il est affirmé par de nombreuses études qu'une diminution du poids de 30 % chez un sujet obèse conduit à d'importants changements au niveau inflammatoire : l'adiponectine est augmentée, alors que la CRP, IL-6 et -18, VCAM, ICAM, MCP-1 ou encore le TNF α sont significativement réduits. Cette amélioration du profil inflammatoire du tissu adipeux est généralement accompagnée d'une diminution de l'envahissement macrophagique⁴⁹.

Une étude réalisée sur des sujets obèses consommant quatre tasses de thé par jour n'a montré aucune diminution de ces facteurs après 8 semaines. De plus, les sujets n'ont pas perdu significativement de poids, ni de tour de taille¹²⁷. L'EGCG n'agirait donc pas directement sur l'expression des facteurs de l'inflammation. Cependant, au vu de ses

bénéfiques sur la masse adipocytaire, il ne peut être exclu que l'EGCG pourrait jouer un rôle sur l'état inflammatoire.

2.4 - Conclusion

Les bénéfices apportés par l'action de l'EGCG sur le métabolisme lipidique ne se résument pas à l'amélioration de l'obésité viscérale : ils s'étendent au syndrome métabolique en général. La réduction de la localisation ectopique des lipides et la diminution de la *méta*-inflammation favorisent la régression de l'insulino-résistance et la prévention de l'athérosclérose.

La Figure 29 reprend les diverses cibles de l'EGCG dans l'obésité viscérale.

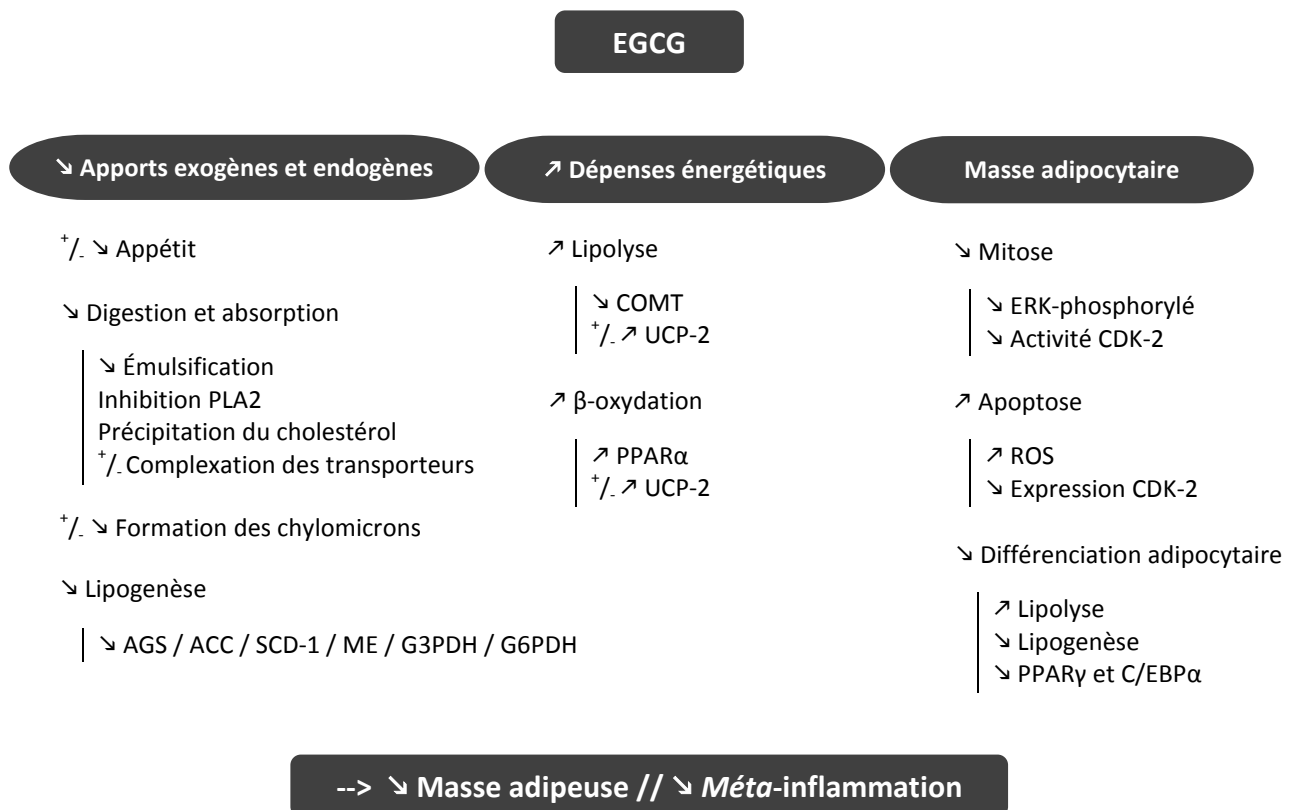


Figure 29 - Cibles de l'EGCG dans l'obésité viscérale

AGS : acide gras synthase ; ACC : acétyl-CoA carboxylase ; SCD-1 : stearoyl-CoA désaturase ; ME : enzyme malique ; G3PDH : glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase ; G6DPH : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; COMT : catéchol-*O*-méthyl transférase ; PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes ; UCP : protéine découplante ; ERK : kinase régulée par un signal extracellulaire ; CDK : kinase dépendante des cyclines ; C/EBPα : protéine *alpha* de liaison à l'activateur CCAAT.

3 - Le thé et l'insulino-résistance

3.1 - Le thé et l'insulino-sensibilité

La sensibilité à l'insuline est un paramètre difficile à évaluer. Il existe ainsi peu d'études chez l'Homme qui explorent l'efficacité du thé à ce niveau. Néanmoins, l'insulino-résistance étant le prélude du diabète de type II, l'incidence de cette pathologie chez les consommateurs de thé est un bon indice de l'efficacité des catéchines sur le métabolisme glucidique. Une étude prospective et deux méta-analyses ont établi une relation inverse entre la consommation quotidienne de thé et le développement d'un diabète de type II :

- l'étude européenne EPIC-InterAct, menée au sein de huit pays et comprenant 16 835 participants âgés de 20 à 79 ans, a démontré que les personnes consommant au moins quatre tasses de thé par jour diminuent leur risque de développer un diabète de type II de 16 % par rapport aux non consommateurs¹²⁸ ;
- Jing *et al.*, après l'analyse de neuf études de cohorte menées sur 5 à 18 ans et regroupant 324 141 personnes de 26 à 88 ans, ont conclu que la consommation quotidienne d'au moins quatre tasses de thé réduit le risque de développer un diabète de type II de 20 % par rapport aux non consommateurs¹²⁹ ;
- Huxley *et al.* arrivent également à la conclusion que les personnes consommant plus de trois à quatre tasses de thé par jour ont 20 % de risque en moins de développer un diabète de type II par rapport aux non consommateurs. Leur recherche reposait sur l'analyse de 20 études de cohorte, menées sur 2 à 20 ans et regroupant 517 325 personnes de 20 à 98 ans¹³⁰.

En conclusion, la consommation régulière de thé serait un élément protecteur vis-à-vis du diabète de type II. Inhibition de l'absorption des glucides alimentaires, arrêt de la NGG, augmentation de la captation musculaire du glucose et rétablissement de l'insulino-

sensibilité : les composants du thé agissent sur l'insulino-résistance et ses conséquences glycémiques.

3.2 - Le thé et le métabolisme glucidique

3.2.1 - Les apports exogènes en glucides

L'influence du thé sur les apports glucidiques est conditionnée par une action controversée sur l'appétit, par l'inhibition de la digestion des glucides complexes et par l'abaissement du transport actif au niveau de la bordure en brosse des entérocytes.

3.2.1.1 - Une influence sur l'appétit ?

Cf. Partie 2, Chapitre 2, 2.2.1.1 - Une influence sur l'appétit ?

3.2.1.2 - L'influence sur la digestion des glucides

Les α -amylases salivaires et pancréatiques, ainsi que les α -glucosidases sont des enzymes digestives qui hydrolysent les liaisons α -1,4-glucose des glucides complexes¹³¹. Sans elles ces oses ne pourraient être libérés et absorbés.

L'EGCG est un inhibiteur de ces enzymes. Son mécanisme d'action est dose-dépendant et non compétitif, probablement dû au groupement gallate¹³²⁻¹³³. *In-vitro*, 20 μ M d'EGCG suffisent pour inhiber 34 % des α -amylases présentes¹³³. Sur les α -glucosidases, son IC_{50} est de 171,1 μ M¹³⁴. En comparaison, l'acarbose, molécule utilisée en thérapeutique, inhibe ces dernières avec une IC_{50} de 3553,0 μ M¹³⁴.

3.2.1.3 - L'influence sur l'absorption des glucides

Le co-transporteur glucose sodium-dépendant -1 (SGLT-1) et le GLUT-2, présents sur la bordure en brosse des entérocytes, sont les deux principaux garants de l'absorption active du glucose au niveau de l'intestin grêle¹³². La liaison du sodium sur le SGLT-1 induit un changement de conformation qui permet au glucose de se fixer sur son transporteur et d'être absorbé avec le cation¹³⁵.

L'EGCG, particulièrement grâce à son groupement gallate¹³⁵, pourrait inhiber compétitivement ce transporteur avec une IC₅₀ de 0,45 mmol/L⁸².

3.2.2 - La NGG hépatique

Afin de réguler au mieux l'équilibre glucidique, le foie possède la capacité de synthétiser du glucose à partir de molécules non glucidiques, comme le pyruvate, le lactate, certains acides aminés et le glycérol¹³¹.

3.2.2.1 - Le mécanisme moléculaire

Exécutée en majorité dans le foie, mais réalisable dans les reins et l'intestin, la NGG peut se résumer comme étant l'inverse de la glycolyse, où les réactions irréversibles sont court-circuitées (Figure 30¹³⁶) : la transformation du pyruvate en phospho-énolpyruvate (PEP), la déphosphorylation du fructose-1-6-bisphosphate et l'hydrolyse du glucose-6-phosphate.

- La transformation du pyruvate en PEP nécessite le passage par une molécule intermédiaire, l'oxaloacétate. La pyruvate carboxylase étant une enzyme mitochondriale, le pyruvate doit entrer dans l'organelle pour être utilisé. L'oxaloacétate empreinte ensuite la navette malate/aspartate afin de rejoindre le cytosol. À ce niveau, il est converti en PEP par la phospho-énolpyruvate carboxykinase (PEPCK)¹³⁶ ;

- La fructose-1-6-bisphosphatase permet la déphosphorylation du fructose-1-6-bisphosphate ;
- La glucose-6-phosphatase permet d'obtenir le glucose après hydrolyse du glucose-6-phosphate.

Ainsi, les enzymes clés de la NGG sont la pyruvate carboxylase, la PEPCCK, la fructose-1,6-bisphosphatase et la glucose-6-phosphatase¹³¹.

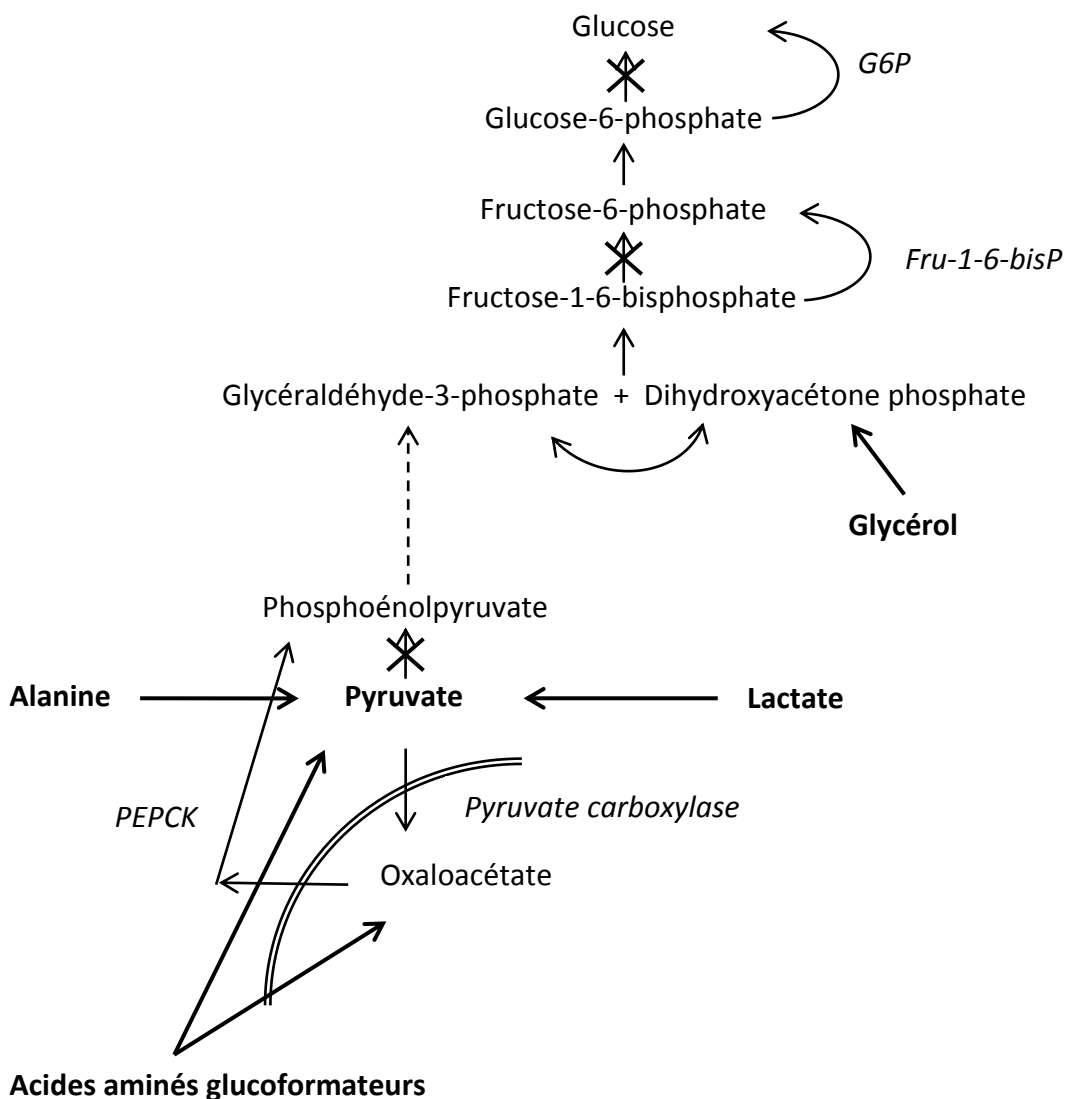


Figure 30 - Schéma de la néoglucogénèse

G6P : glucose-6-phosphatase ; Fru-1-6-bisP : fructose-1-6-bisphosphatase ; PEPCK : phospho-énolpyruvate carboxykinase.

3.2.2.2 - L'influence de l'EGCG

Le facteur nucléaire hépatocytaire *alpha-4* (HNF-4 α) est un récepteur nucléaire orphelin régulant l'homéostasie métabolique. Il est impliqué, entre autres, dans l'expression des enzymes PEPCK et glucose-6-phosphatase¹¹⁻¹³⁷.

À la concentration de 1 μ M, l'EGCG provoque une réduction de l'expression de la synthèse de la PEPCK et de la glucose-6-phosphatase *via* l'activation de l'AMPK et indépendamment de la voie de signalisation de l'insuline¹²⁴. L'AMPK possède des sites de phosphorylation sur le HNF-4 α , notamment sur le résidu sérine-304. La phosphorylation de ce résidu perturbe la dimérisation du facteur. Ne pouvant se lier à l'ADN, il est ensuite dégradé¹⁰¹⁻¹³⁷. En conséquence, la NGG hépatique est compromise par l'absence de ces deux enzymes essentielles.

3.2.3 - Le GLUT-4

L'absorption et l'utilisation du glucose par les cellules sont dépendantes d'une famille de transporteurs membranaires appelés GLUT. Ces transporteurs existent sous de nombreuses isoformes, mais le GLUT-4 est le seul insulino-sensible¹³¹⁻¹³⁸ : la fixation de l'insuline à son récepteur entraîne l'activation de la voie de signalisation IRS-2/PI3K/Akt/PKC λ - ζ (Figure 19). Cette cascade de phosphorylations engendre la translocation de GLUT-4 du cytoplasme vers la membrane plasmique¹³¹⁻¹³⁸. Ce transporteur est retrouvé dans le tissu adipeux, les muscles squelettiques, les reins et le cœur¹³¹⁻¹³⁹.

3.2.3.1 - L'influence sur la translocation musculaire du GLUT-4

Au niveau musculaire, moins de 1 nM d'EGCG suffisent pour augmenter la translocation de GLUT-4 vers la membrane plasmique¹⁴⁰. Indépendant de l'insuline, le

mécanisme exact n'est pas élucidé. L'intervention de l'AMPK n'est pas exclue, puisque cette kinase a la capacité d'activer le transporteur lors d'un effort musculaire¹⁰¹⁻¹⁴⁰.

3.2.3.2 - L'influence sur la translocation adipocytaire du GLUT-4

Au niveau adipocytaire, les catéchines agissent de façon structure-dépendante : les catéchines non estérifiées augmentent la translocation de GLUT-4 indépendamment de l'insuline, alors que les gallates de catéchine l'inhibent¹³⁸. Cette relation structure/activité n'est retrouvée que dans le tissu adipeux et y accroît l'activité anti-lipogénique de l'EGCG.

Cette différence d'action s'explique par deux mécanismes :

- L'inhibition de l'expression de PPAR γ et de C/EBP α lors de l'adipogenèse interfère avec la synthèse adipocytaire du transporteur ;
- Outre la voie de la PI3K/Akt, la phosphorylation de la PKC λ - ζ et la translocation adipocytaire du GLUT-4 peuvent s'effectuer selon une seconde voie complexe, impliquant une hydrolase de la famille Rho des guanosine-triphosphatases : la TC10. La fixation de l'insuline à son récepteur engendre la phosphorylation d'un résidu tyrosine de la protéine Cbl, qui active ensuite la protéine TC10. La phosphatase phosphoryle la PKC λ - ζ qui induit la translocation du GLUT-4¹⁴¹ (Figure 31). La partie gallate de la catéchine inhiberait cette voie, mais le mécanisme reste à étudier¹³⁸.

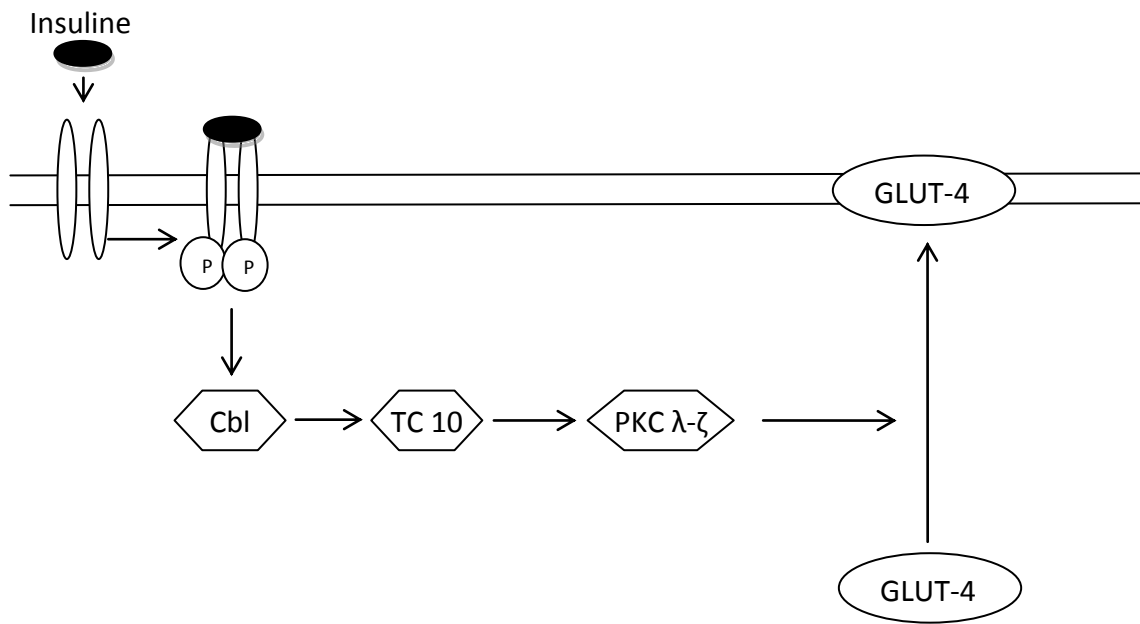


Figure 31 - Activation de la translocation du GLUT-4 *via* la voie Insuline/Cbl/TC10

PKC : protéine kinase de type C ; GLUT-4 : transporteur du glucose -4.

3.3 - Le thé, l'insulino-résistance et la protection pancréatique

3.3.1 - Le récepteur à l'insuline

L'obésité est délétère aux récepteurs à l'insuline : elle entraîne une diminution de leur nombre et les rend inefficaces par la phosphorylation du résidu sérine-307 des IRS-1. L'EGCG réactive et protège cette voie en améliorant l'obésité, en activant l'AMPK et en inhibant les régulateurs négatifs.

3.3.1.1 - L'influence sur la phosphorylation des résidus sérine-307

3.3.1.1.1 - L'action sur la PKC

L'action de l'EGCG sur la localisation ectopique des lipides a pour conséquence de lever leurs effets néfastes sur la signalisation de l'insuline. La diminution du taux de

métabolites secondaires au sein des cytosols musculaire et hépatique entraîne une réduction de l'activité inhibitrice de la PKC sur les IRS-1¹⁴².

3.3.1.1.2 - L'action sur la JNK

La diminution de la *méta*-inflammation observée dans l'obésité, potentialisée par l'activité anti-oxydante de l'EGCG, permettent d'envisager une réduction des ROS, de la JNK et de leur activité phosphorylante des IRS-1¹⁴².

3.3.1.1.3 - L'action *via* l'AMPK

L'activation de l'AMPK se révèle bénéfique pour la signalisation de l'insuline : elle phosphoryle le résidu sérine-789 de l'IRS-1 et protège ainsi la protéine de la phosphorylation inhibitrice. L'activité de l'EGCG au niveau du récepteur à l'insuline semble conditionnée par le bon fonctionnement de l'AMPK. En effet, l'EGCG n'aurait aucune action sur l'inhibition suite à l'inactivation de la kinase¹⁴².

La Figure 32¹⁴² reprend ces mécanismes.

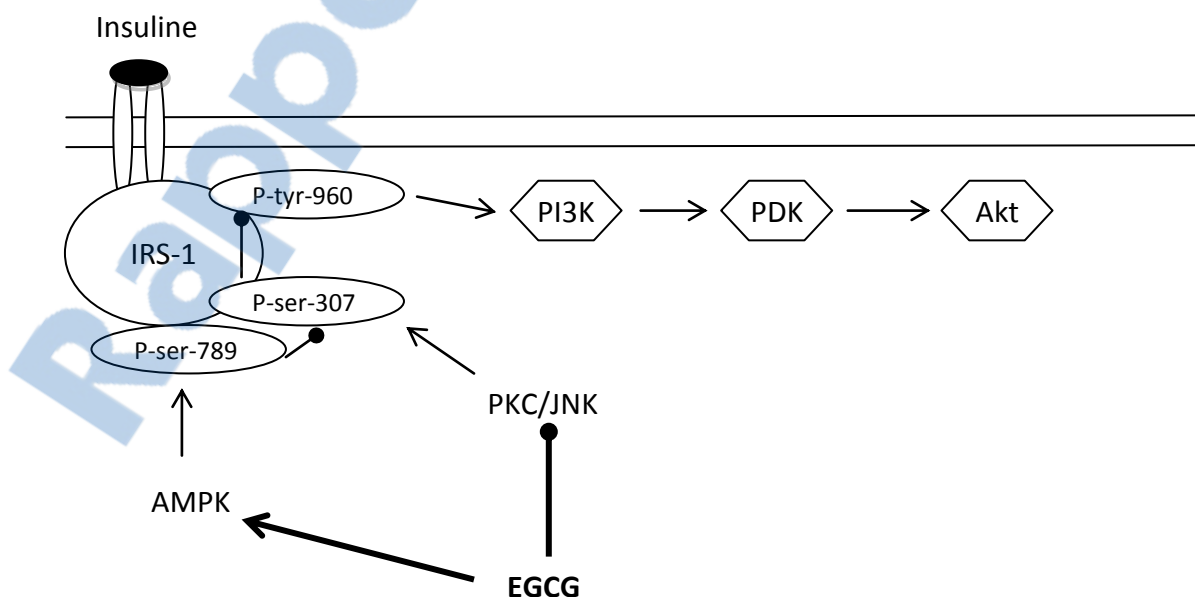


Figure 32 - Inhibition de la phosphorylation inhibitrice de l'IRS-1 par l'EGCG

IRS : substrats du récepteur à l'insuline ; AMPK : protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate ; EGCG : épigallocatechine gallate ; PKC : protéine kinase C ; JNK : c-Jun N-terminal kinase ; PI3K : phosphoinositol-3-kinase ; PDK : pyruvate déshydrogénase kinase ; Akt : protéine kinase B.

3.3.1.2 - L'influence sur l'action des tyrosines phosphatases -1B (PTP-1B)

Les PTP-1B sont des enzymes impliquées dans l'inhibition de la voie de signalisation de l'insuline : elles déphosphorylent les résidus tyrosine du récepteur à l'insuline et des IRS dans le foie et les muscles. Ainsi, elles inhibent la transmission du signal insulinaire¹⁴³.

Ma *et al.* ont démontré que le thé inhibe les PTP-1B avec une IC₅₀ de 0,4 à 4 g de feuilles de thé sèches/L. L'inhibition serait directe et irréversible : les cycles phénoliques des catéchines, proches de la structure de la tyrosine, seraient reconnus par le site actif de l'enzyme et y oxydèrent le résidu cystéine indispensable à l'activité déphosphorylante.

Cependant ce mécanisme reste une hypothèse, l'action de l'EGCG à ce niveau n'est donc pas encore prouvée¹⁴⁴.

3.3.2 - Le pancréas

Grâce à l'amélioration des profils glucidique, lipidique et inflammatoire, l'EGCG préserve les fonctions et l'intégrité pancréatique :

- La dysfonction pancréatique est le fruit d'une hyperglycémie, plus ou moins associée à une accumulation anormale de lipides au sein des cellules β des îlots de Langerhans. L'EGCG prévient une suractivité délétère et la lipotoxicité en corrigeant ces deux anomalies⁶² ;

- La capacité de l'EGCG à activer l'AMPK est également bénéfique à la fonction pancréatique puisque la propriété de la kinase est d'augmenter les taux intracellulaires d'ATP par l'accroissement du métabolisme. Une recherche sur des cellules pancréatiques de rats a prouvé que 10 μ M d'EGCG augmentent significativement ($p=0,01$) le taux d'ATP intracellulaire⁶². Cette élévation entraîne une fermeture des canaux potassiques des cellules β et la sécrétion de l'insuline ;

○ Enfin, l'EGCG préserve l'intégrité du pancréas en diminuant la synthèse de NO, responsable de l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans. Cette propriété serait due à l'inhibition de l'activation de la voie de NF κ B, inductrice de l'oxyde nitrique synthase¹⁴⁵.

3.4 - Conclusion

Tout comme l'amélioration de l'obésité viscérale, le renforcement de la sensibilité à l'insuline impacte sur l'ensemble du syndrome métabolique. La réduction de l'insulinémie engendre la rupture du cercle vicieux de McGarry (et ainsi la stimulation de la lipogenèse), la normalisation du profil lipidique et la prévention de l'athérosclérose par le retour à la normoglycémie.

La Figure 33 reprend les diverses cibles de l'EGCG dans l'insulino-résistance.

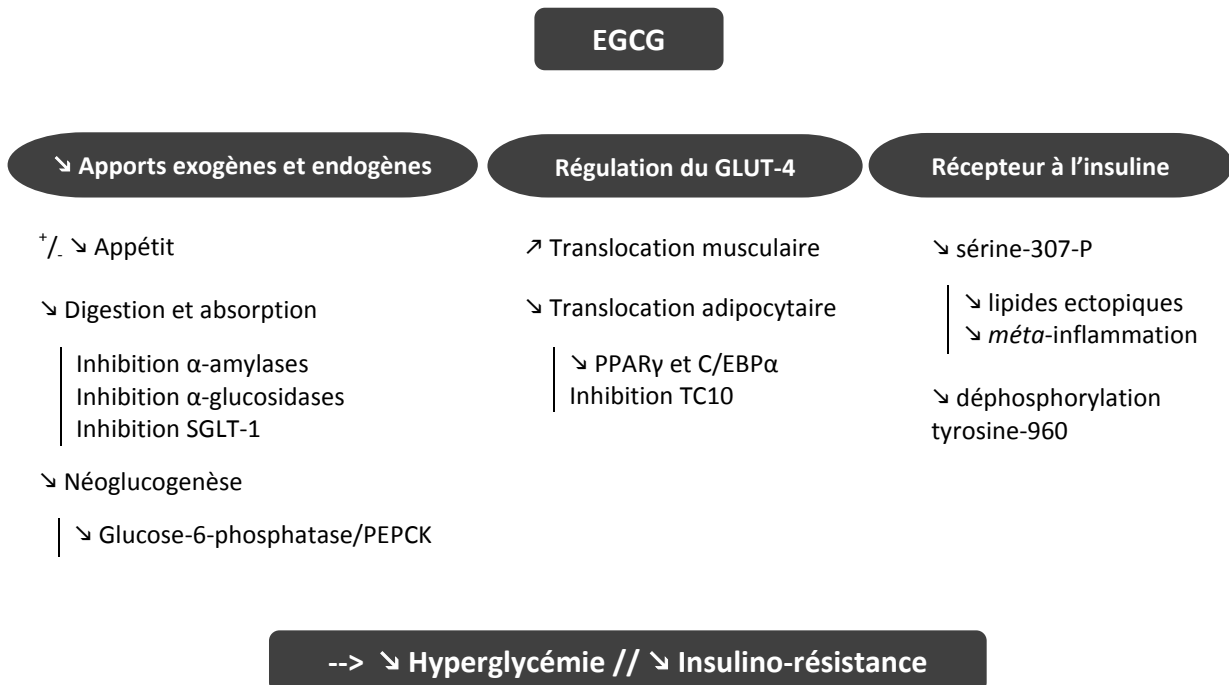


Figure 33 - Cibles de l'EGCG dans l'insulino-résistance

SGLT-1 : co-transporteur glucose sodium-dépendant ; PEPCK : phospho-énolpyruvate carboxylase ; PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes ; C/EBP α : protéine *alpha* de liaison à l'activateur CCAAT.

4 - Le thé et les dyslipidémies

4.1 - Le thé et les lipoprotéïnémies

Les études menées sur la relation entre la consommation de thé et l'évolution des lipoprotéïnémies concluent à une réduction de la cholestérolémie totale, du taux de LDL ainsi que de la triglycéridémie. En revanche, l'éventuelle variation du taux de HDL n'est pas clarifiée :

- Batista *et al.* ont suivi 33 patients, âgés de 21 à 71 ans et atteints d'hypercholestérolémie, pendant seize semaines. Après huit semaines de consommation quotidienne de 250 mg d'extrait de thé vert, la cholestérolémie moyenne des sujets a diminué de 3,9 % ($p=0,006$), le taux de LDL de 4,5 % ($p=0,026$), alors que les taux de HDL et de triglycérides n'ont pas significativement variés¹⁴⁶ ;
- Maron *et al.* ont observé une baisse de 11,3 % de la cholestérolémie totale et de 16 % du taux de LDL. L'étude a été menée sur douze semaines et comptait 240 participants hypercholestérolémiques supplémentés par un mélange 75 mg de théaflavines, 150 mg de catéchines et 150 mg d'autres flavonoïdes de thé⁹¹ ;
- Bahorun *et al.* ont étudié l'évolution des lipidémies chez 77 personnes de 25 à 60 ans, après quinze semaines de consommation quotidienne de trois tasses de thé noir. Résultent de cette prospection, une diminution de 38,6 % de la triglycéridémie masculine, contre 28,6 % chez les femmes ($p>0,01$), une baisse non significative du taux de LDL et une augmentation du taux de HDL de 17 % chez les hommes et de 24 % chez les femmes ($p<0,05$)¹⁴⁷.

En conclusion, la consommation régulière de thé induirait l'amélioration du profil lipidique du sujet. L'obésité et l'insulino-résistance étant deux facteurs qui induisent un déséquilibre lipoprotéique, la perte de poids ainsi que la récupération de l'insulino-sensibilité engendrées par l'EGCG permettent d'expliquer ce bénéfice.

4.2 - Le thé et les lipoprotéines

4.2.1 - Le métabolisme des lipoprotéines

La dyslipidémie majeure du syndrome métabolique est l'hypertriglycéridémie. Elle est responsable de la diminution des HDL et de l'évolution négative du phénotype des LDL. Peu de recherches portent sur le mécanisme d'action de l'EGCG au niveau des lipoprotéines, mais l'amélioration du profil lipidique observé chez les consommateurs de thé pourrait s'expliquer par ses actions sur l'obésité viscérale et l'insulino-résistance.

4.2.1.1 - L'influence sur la synthèse des VLDL

Les VLDL sont responsables du transport des triglycérides remaniés au niveau hépatique. Dans le syndrome métabolique, l'augmentation du taux de triglycérides circulants est due à l'accroissement de leur synthèse.

De par ses actions sur le métabolisme lipidique et l'insulino-résistance, l'EGCG induit une carence en substrats essentiels à la formation des VLDL. En effet, la diminution de l'absorption des lipides exogènes et la baisse du flux d'acides gras libres circulants induisent une réduction de la production hépatique des triglycérides et donc des VLDL. De plus, la récupération de l'insulino-sensibilité hépatique permet le rétablissement de la régulation de la synthèse des VLDL : l'insuline étant inhibitrice de la synthèse et de la lipidation des apoprotéines B₁₀₀, les lipoprotéines sont donc produites en de plus faibles quantités.

4.2.1.2 - L'influence sur le catabolisme des HDL

Dans le syndrome métabolique, l'accroissement des VLDL entraîne l'activation de la CETP afin de réguler la répartition des lipides entre toutes les lipoprotéines de l'organisme. Le catabolisme des HDL est augmenté en réponse à leur enrichissement en triglycérides.

L'influence de l'EGCG sur le taux des HDL n'est pas encore éclaircie. Cependant, au vu des effets du thé sur la triglycéridémie, un mécanisme d'action théorique permet de soutenir l'hypothèse de l'élévation du taux : en permettant la normalisation de la composition des VLDL, l'EGCG rendrait la CETP moins active. De ce fait, les échanges de lipides entre les lipoprotéines seraient moins importants et la teneur en triglycérides au sein des HDL devrait être normalisée. Par ce mécanisme, la catéchine protégerait ces lipoprotéines d'un catabolisme excessif.

4.2.1.3 - L'influence sur le phénotype des LDL

Le phénotype des LDL retrouvé dans le syndrome métabolique est la conséquence de l'activation de la CETP : elles sont de petite taille et riches en triglycérides, ce qui les rend très athérogènes.

De la même manière que pour les HDL, la normalisation de la composition des VLDL devrait rendre la CETP moins active et les échanges de lipides entre les lipoprotéines moins importants. Ainsi, les LDL devraient être moins denses, plus épaisses et perdre de leur pouvoir athérogène.

4.2.2 - Les récepteurs à la LDL

L'insulino-résistance induit une diminution de l'expression des récepteurs à la LDL et le taux anormalement élevé de triglycérides au sein de ces lipoprotéines provoquerait une diminution de la sensibilité de leurs récepteurs. L'augmentation de leur demi-vie plasmatique participe à leur pouvoir athérogène.

Dans les études réalisées, les sujets qui consomment quotidiennement du thé voient leur taux de LDL se réduire. L'EGCG serait responsable de cette baisse, grâce au

rétablissement de la sensibilité des récepteurs à la LDL et à l'augmentation de leur expression :

- le rétablissement de la sensibilité des récepteurs pourrait être dû à la diminution du taux de triglycérides qui composent les LDL ;
- l'augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL⁸⁰⁻¹⁴⁸ pourrait être la conséquence du retour de l'insulino-sensibilité associée à l'action directe de l'EGCG sur le SREBP-2.

Le SREBP-2 est un facteur de transcription impliqué dans la synthèse du récepteur aux LDL, mais aussi des enzymes responsables de la biosynthèse du cholestérol, comme la squalène synthase et la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase. Le catabolisme de ce facteur est effectué dans le protéasome, un complexe enzymatique comportant de nombreuses activités protéolytiques de type chymotrypsine, trypsine et caspase. Kuhn *et al.* ont démontré *in-vitro* que 1 μM d'EGCG augmente le taux de SREBP-2 intracellulaire par inhibition de son catabolisme. En effet, la catéchine inhibe l'activité chymotrypsine du protéasome avec une IC_{50} d'environ 13 μM . Le mécanisme exact n'est pas évoqué, mais la responsabilité du groupement gallate est suspectée¹⁴⁹.

4.3 - Conclusion

Chez un patient atteint d'un syndrome métabolique, l'évolution favorable de l'obésité viscérale et de l'insulino-résistance permet d'améliorer significativement son profil lipidique. Mais l'EGCG agit également directement sur les lipoprotéines en favorisant la synthèse des récepteurs aux LDL. La réduction du taux de LDL et de leur athérogénicité permet à la catéchine de prévenir le développement de l'athérosclérose.

La Figure 34 reprend les diverses cibles de l'EGCG dans l'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique.

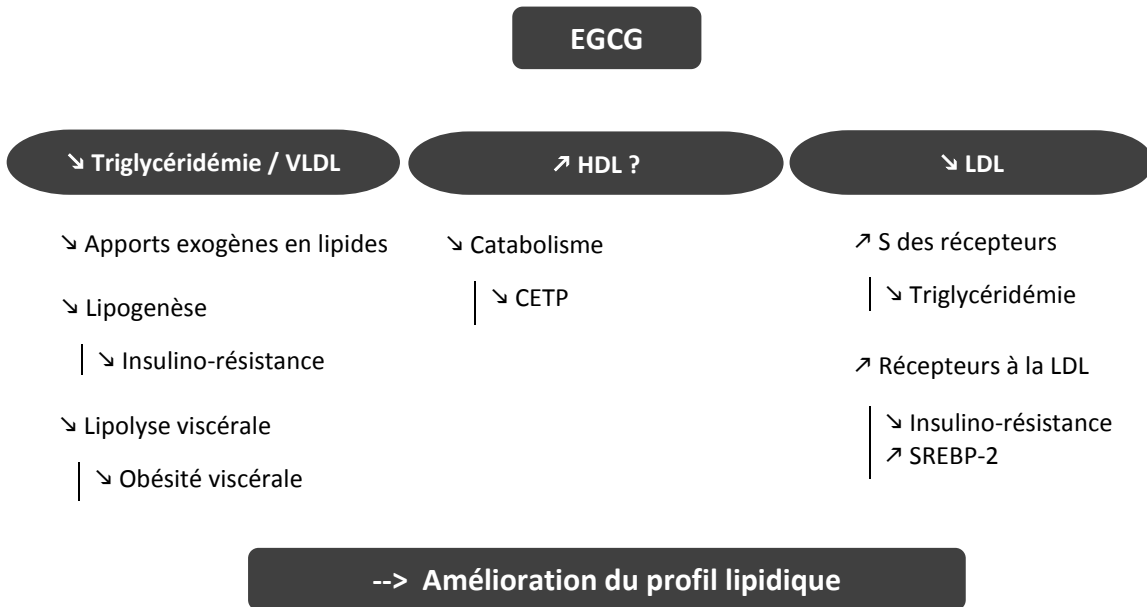


Figure 34 - Cibles de l'EGCG dans l'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique

VLDL : lipoprotéine de très faible densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité ; CETP : protéine transférant les esters de cholestérol ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; S : sensibilité ; SREBP : protéine se liant à l'élément régulateur des stérols.

5 - Le thé et l'HTA

5.1 - Le thé et la pression artérielle

Les études menées sur une éventuelle influence du thé sur la pression artérielle sont contradictoires et « inconsistantes »²¹. Les études qui démontrent une efficacité sont basées sur une consommation quotidienne de 800 mg de catéchines, soit environ huit tasses de thé¹⁵⁰. Une explication à ces contradictions se trouve dans l'origine de l'HTA : même s'il s'agit d'une pathologie favorisée par l'obésité viscérale, elle est le plus souvent essentielle et antérieure au syndrome métabolique. De ce fait, la prévention et l'amélioration des pathologies associées peuvent ne pas influencer sur la pression artérielle.

5.2 - Le thé et la vasodilatation

Malgré le manque de preuves sur l'efficacité du thé, les chercheurs émettent des hypothèses sur le mécanisme d'action de l'EGCG. La catéchine serait une molécule vasodilatatrice par deux moyens : l'augmentation du NO endothélial et la diminution de l'endothéline -1 (ET-1).

5.2.1 - La NO synthase endothéliale (eNOS)

Bien que l'EGCG soit une molécule anti-oxydante, elle est également capable de générer des ROS par un mécanisme d'auto-oxydation. Au niveau endothélial, cette production d'espèces radicalaires de l'oxygène serait responsable de l'induction de la eNOS et ainsi de la vasodilatation des vaisseaux¹⁵.

Kim *et al.* ont démontré *in-vitro* que l'anion superoxyde, généré par l'auto-oxydation de l'EGCG, entraîne un enchainement de phosphorylations activatrices de la voie Fyn/PI3K/Akt (Figure 35)¹⁵¹. L'Akt active ensuite la eNOS en phosphorylant le résidu sérine-

1177 et en déphosphorylant le résidu thréonine-495 de l'enzyme. En conséquence, le taux intracellulaire de NO s'accroît et les vaisseaux sanguins se dilatent¹⁵². Il est à noter que l'insuline serait également activatrice de cette voie¹⁵¹.

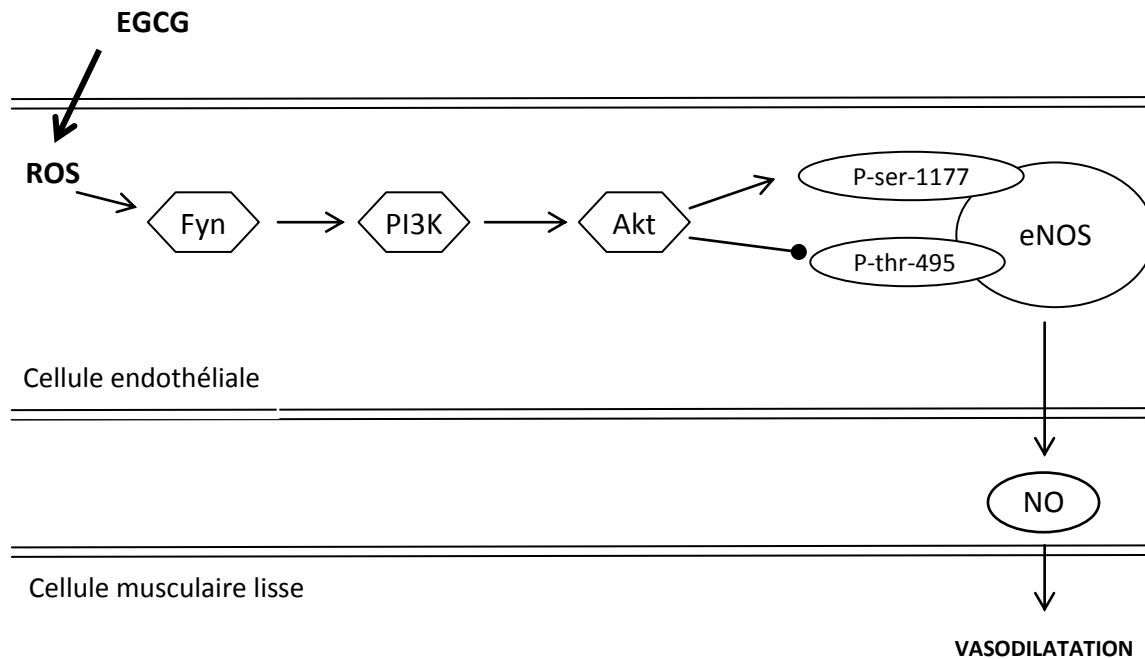


Figure 35 - Activation de la eNOS par l'EGCG via la voie Fyn/PI3K/Akt

ROS : espèces oxygénées réactives ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; Akt : protéine kinase B ; eNOS : monoxyde d'azote synthase endothéliale ; NO : monoxyde d'azote

5.2.2 - L'ET-1

L'ET-1 est une protéine régulant le tonus vasculaire et dont l'activité est médiée par deux récepteurs distincts : ET_A, présent à la surface des cellules musculaires lisses et ET_B, situé sur les cellules endothéliales. Schématiquement, la fixation de l'ET-1 sur ET_A engendre une vasoconstriction, alors que sa fixation à ET_B induit une libération importante de NO et ainsi une vasodilatation. Un déséquilibre dans la répartition de ces deux récepteurs peut rendre l'ET-1 néfaste pour l'organisme¹⁵³.

L'expression de l'ET-1 est dépendante du facteur de transcription Fox-O1. L'EGCG, en activant l'Akt *via* l'AMPK, permet l'inhibition de ce facteur. De par ce mécanisme, l'EGCG inhibe la transcription de l'ET-1 et favorise la vasodilatation médiée par le NO¹²⁵.

5.3 - Conclusion

L'EGCG est une molécule vasodilatatrice agissant sur les molécules du tonus vasculaire les plus puissantes du corps humain : le NO et l'ET-1. Cependant, cette propriété ne semble pas influencer l'HTA. L'origine difficilement connue de cette pathologie peut expliquer l'absence d'efficacité du thé vert. En effet, il s'agit d'une maladie complexe qui ne peut être résolue par la seule dilatation des vaisseaux sanguins.

Rapport-Gratuit.com

6 - Le thé et les complications cardiovasculaires

6.1 - Le thé, l'IDM et l'AVCi

Le thrombus formé par le développement et la rupture de la plaque d'athérome peut engendrer de graves accidents thrombotiques. Plusieurs méta-analyses ont étudié la relation entre la consommation de thé et les incidences de l'IDM et de l'AVCi :

- Peters *et al.* ont analysé dix études de cohorte et sept études cas-témoins, menées entre 1966 et 2000. Ils concluent à une diminution de l'incidence de l'IDM de 11 % pour une consommation de trois tasses de thé par jour^q. Les résultats pour les AVCi et les accidents vasculaires coronariens étaient, quant à eux, trop hétérogènes pour être exploités¹⁵⁴ ;
- Shen *et al.* ont évalué quatorze études, comportant au total 513 804 participants suivis pendant 11,5 ans en moyenne. Ils concluent à une diminution de 13 % de l'incidence des AVCi pour une consommation quotidienne de trois tasses de thé^{r-155} ;
- Wang *et al.* ont regroupé deux études de cohorte et trois études cas-témoins. Ils ont observé qu'une augmentation de la consommation de thé d'une tasse par jour entraîne une diminution de 10 % du risque de développer une coronaropathie^{s-156}.

Il est à noter que les résultats de ces études sont délicats à interpréter car il est difficile dans ce type de recherches d'harmoniser le mode de vie des sujets. La consommation, ou non, de thé n'est pas la seule variable impliquée, l'alimentation globale ainsi que l'activité physique influent également sur la prévention des accidents vasculaires. Cependant l'EGCG est bénéfique à la résolution du syndrome métabolique, facteur de

^q risque relatif : 0,89 - intervalle de confiance à 95 % : [0,79 ; 1,01].

^r risque relatif : 0,87 - intervalle de confiance à 95 % : [0,81 ; 0,94].

^s risque relatif : 0,90 - intervalle de confiance à 95 % : [0,82 ; 0,99].

risque majeur de l'athérosclérose. Associée aux chiffres obtenus dans ces méta-analyses, il peut être envisagé une action bénéfique de la consommation quotidienne de thé vert.

6.2 - Le thé et l'athérosclérose

La réduction de l'adiposité viscérale, la progression de l'insulino-sensibilité ainsi que l'amélioration de l'hypertriglycéridémie participent à la prévention de l'athérosclérose. Outre son action sur les facteurs de risque en amont, l'EGCG agit directement sur le mécanisme physiopathologique de l'athérome.

6.2.1 - Les LDL

6.2.1.1 - L'influence sur la pénétration des LDL dans l'espace sous-endothélial

L'accumulation de LDL dans l'espace sous-endothélial est le prélude de l'athérosclérose. Leur petite taille associée à un taux anormalement élevé et à un endothélium fragilisé favorise ce phénomène.

La réduction de l'hypertriglycéridémie, la modification du phénotype des LDL et la diminution de leur taux permettent à l'EGCG de prévenir le déséquilibre du flux des lipoprotéines au niveau de l'intima des vaisseaux. La catéchine n'évite pas directement la pénétration, mais diminue les facteurs de risque : des lipoprotéines en moindre quantité et de taille plus importante seront moins infiltrantes.

6.2.1.2 - L'influence sur l'oxydation des LDL

Le pouvoir antioxydant de l'EGCG est primordial dans la protection des LDL contre l'oxydation. En piégeant les ROS et en inhibant leur formation par la chélation des ions fer et cuivre libres, la catéchine réduit le nombre d'inducteurs de la peroxydation lipidique¹⁵⁷.

Cependant cette activité nécessite une concentration sanguine suffisante, difficilement atteinte par la consommation d'une infusion de thé.

6.2.2 - L'inflammation

Les inflammations chroniques de l'obésité viscérale et de l'hyperglycémie jouent un rôle dans l'adhésion des cellules de l'immunité à l'endothélium. De plus, l'accumulation de ces cellules entretient l'inflammation endothéliale, le développement de l'athérome et le risque de rupture de la plaque.

6.2.2.1 - L'influence sur les voies activant le NFκB

L'EGCG réduit l'expression de VCAM-1 et de la CRP de deux manières. Indirectement en améliorant la *métabolisme*-inflammation de l'obésité et l'inflammation induite par l'hyperglycémie, et directement en agissant sur l'expression de ces molécules au niveau endothélial. Plusieurs voies de signalisation impliquant NFκB sont visées, en particulier celle de l'angiotensine II.

L'angiotensine II joue un rôle important dans la physiopathologie de l'athérosclérose puisqu'elle active la NADPH oxydase suite à sa fixation à son récepteur de type I. Les ROS ainsi produites enclenchent de nombreuses voies de signalisation qui aboutissent à l'activation de NFκB⁴⁷. Ce facteur de transcription induit ensuite l'expression de VCAM-1 et de la CRP, impliquées dans l'adhésion des cellules de l'immunité à l'endothélium.

Il est admis que l'EGCG a une action inhibitrice sur la voie de l'angiotensine II. De nombreux chercheurs affirment que le pouvoir antioxydant de la catéchine est responsable de cet effet¹⁵⁸⁻¹⁵⁹. Cependant, Ahn *et al.* ont démontré en 2010 que, bien que l'EGCG ait une action positive sur les ROS, celle-ci n'est pas suffisante pour avoir un impact sur l'athérosclérose⁴⁶. En réalité, l'EGCG agirait en aval des ROS en activant la MAPK

phosphatase¹²⁶ : il a été démontré *in-vitro* que 50 µM d'EGCG permettraient de supprimer la phosphorylation des kinases p38 MAPK et ERK¹⁶⁰⁻¹⁶¹.

6.2.2.2 - L'influence sur l'hème oxygénase-1

L'hème oxygénase-1 est une enzyme anti-oxydante protégeant les cellules endothéliales de l'inflammation. Son expression est dépendante du facteur nucléaire apparenté à l'érythroïde -2 (Nrf2), molécule impliquée dans la régulation de la réponse au stress oxydant¹⁶². À l'état inactif, ce facteur est lié à la protéine Kelch de type ECH (Keap-1) dans le cytoplasme¹⁶³.

L'EGCG active Nrf2 en favorisant sa dissociation du Keap-1 et sa migration vers le noyau.

- La production de ROS par l'EGCG est un phénomène inducteur de la cascade de phosphorylations activatrices des MAPK. p38 MAPK, JNK, ou encore ERK ont la propriété de phosphoryler Nrf2, ce qui la libère de l'emprise de la Keap-1⁷⁴⁻¹⁶³. Cependant, ce mécanisme est court-circuité par l'activation concomitante de la MAPK phosphatase, inhibiteur de ces kinases. Il n'est donc pas suffisamment efficace pour expliquer l'activation de l'hème oxygénase-1 par l'EGCG ;

- Le pouvoir pro-oxydant de l'EGCG la conduit à modifier sa structure pour donner l'EGCG-quinone. Cette molécule se lie à l'un des résidus cystéine de la Keap-1, ce qui induit la dissociation du complexe et l'activation du Nrf2¹⁶³.

6.3 - Conclusion

Chez un patient atteint d'un syndrome métabolique, l'évolution favorable de l'obésité viscérale, de l'insulino-résistance et de l'hypertriglycéridémie permet de prévenir le développement de l'athérosclérose et ses complications.

En outre, l'utilisation de l'EGCG dans la phase aiguë de l'IDM ou de l'AVCi protègerait les cellules des conséquences de l'ischémie et réduirait ainsi les séquelles des accidents vasculaires¹⁶⁴⁻¹⁶⁵.

CONCLUSION

La consommation régulière de thé est réputée comme étant bénéfique pour la santé. L'EGCG, sa principale catéchine, est reconnue comme étant l'élément majeur de cette action bienfaisante.

Ce travail permet de mieux comprendre les différents modes d'actions qui aboutissent aux bienfaits du thé. Il y est également mis en évidence que la biodisponibilité des catéchines du thé n'est pas parfaite. La consommation de trois tasses de thé par jour ne permet pas d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes pour une action nucléaire. Mais l'efficacité est bien là ! Ces faits permettent d'envisager la portée préventive de l'infusion de thé sur le syndrome métabolique. Les effets de l'EGCG peuvent potentialiser ceux d'un mode de vie sain, alliant activité physique régulière et alimentation saine et équilibrée. *Mangez, bougez et buvez du thé !* pourrait être un nouveau slogan du programme national nutrition-santé.

Un mode de vie équilibré est également recommandé comme adjuvant aux traitements des anomalies du syndrome métabolique. Les effets de l'EGCG par la consommation d'infusions de thé ne permettent pas d'affirmer son efficacité en tant que traitement. Mais elle peut être considérée comme une prévention de l'aggravation des pathologies, comme une aide aux traitements.

L'EGCG est potentiellement très active à de fortes concentrations. Elle possède possiblement des propriétés curatives à de fortes doses. Cette thèse a permis de regrouper une grande partie de ses effets sur le syndrome métabolique. La conclusion qui en ressort est que le pouvoir antioxydant des catéchines n'est pas le principal atout de l'EGCG. C'est une molécule pluripotente dont certains mécanismes sont très proches de ceux de médicaments qui existent sur le marché. Dans l'obésité, elle reprend l'action de Orlistat® au niveau du tube digestif. Dans l'insulino-résistance ses finalités sont proches de celles de la

metformine, des sulfamides hypoglycémiants et des inhibiteurs des α -glucosidases. Dans les dyslipidémies elle cible la synthèse des lipoprotéines et a les mêmes conséquences thérapeutiques que les fibrates en engendrant l'activation des PPAR α . À ces actions s'ajoutent ses propriétés d'influencer l'expression de nombreux gènes et le cycle cellulaire. Bien sûr ses actions les plus pointues ne sont pas encore prouvées *in-vivo* chez l'Homme. Mais elles laissent très bien imaginer tout le potentiel de cette molécule.

À l'état naturel, l'EGCG n'est pas suffisamment biodisponible *per os* pour effectuer toutes ces opérations. Mais elle peut être considérée à juste titre comme une molécule d'avenir sur laquelle il mérite de se pencher. Avec une biodisponibilité suffisante, l'EGCG peut se révéler comme une thérapeutique efficace et intéressante dans le traitement des anomalies du syndrome métabolique : une seule molécule et une multitude de cibles d'actions. Un médicament à base de cette catéchine permettrait de diminuer les principes actifs utilisés et ainsi d'augmenter l'observance et de diminuer les interactions. Reste à optimiser sa structure tout en gardant à l'esprit l'importance de son groupement gallate.

Néanmoins, ses cibles nucléaires et son pouvoir pro-oxydant ne sont-ils pas également des facteurs de risque d'effets indésirables ? Peu d'études portent sur les méfaits de l'EGCG à forte dose sur l'organisme humain. Comme tout principe actif elle comporte sûrement des effets secondaires. Pourtant cela ne l'empêche pas d'être une molécule d'avenir.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
GLOSSAIRE	11
INTRODUCTION	16
PARTIE I : LE THÉ	18
<i>CAMELLIA SINENSIS</i> : BOTANIQUE, CULTURE ET PRODUCTION DU THÉ	19
1 - UN PEU DE BOTANIQUE...	19
1.1 - Classification botanique	19
1.2 - Description botanique succincte	20
2 - CULTURE ET PRODUCTION DU THE	22
2.1 - La culture des plants de théiers	22
2.1.1 - Les conditions géographiques et climatiques	22
2.1.2 - La plantation et la taille des plants	23
2.1.3 - La cueillette des feuilles	23
2.1.3.1 - Les périodes de cueillette	23
2.1.3.2 - Les types de cueillette	23
2.1.3.2.1 - La cueillette impériale	24
2.1.3.2.2 - La cueillette fine	24
2.1.3.2.3 - La cueillette classique	24
2.1.4 - Les traitements des feuilles fraîches	25
2.1.5 - L'obtention du thé noir	26
2.1.5.1 - Le flétrissage	26

2.1.5.2 - Le roulage	26
2.1.5.3 - La fermentation	26
2.1.5.4 - La dessiccation	27
2.1.5.5 - Le tamisage	27
2.1.6 - L'obtention du thé vert	27
3 - GRADES DU THE	28
3.1 - Les grades du thé noir	28
3.1.1 - Les thés à feuilles entières	28
3.1.1.1 - Les grades <i>Flowery Orange Pekoe</i>	28
3.1.1.2 - Le grade <i>Orange Pekoe</i>	28
3.1.1.3 - Le grade <i>Pekoe</i>	29
3.1.1.4 - Le grade <i>Souchong</i>	29
3.1.1.5 - Le grade <i>Pekoe Souchong</i>	29
3.1.2 - Les thés à feuilles brisées	29
3.1.2.1 - Les grades <i>Broken Orange Pekoe</i>	29
3.1.2.2 - Le grade <i>Broken Pekoe</i>	30
3.1.2.3 - Le grade <i>Broken Pekoe Souchong</i>	30
3.1.3 - Les thés à fragments de feuilles	30
3.1.3.1 - Le grade <i>Fanning</i>	30
3.1.3.2 - Le grade <i>Dust</i>	30
3.2 - Les grades du thé vert	31
CAMELLIA SINENSIS : CHIMIE DES FEUILLES ET DE L'INFUSION	32
1 - LES FEUILLES DE THE	32
1.1 - Composition des feuilles de thé fraîches	32
1.1.1 - Les polyphénols	33
1.1.1.1 - Les flavonoïdes	33
1.1.1.1.1 - Les flavanols	34
1.1.1.1.2 - Les flavonols	36

1.1.1.2 - Les acides phénoliques	37
1.1.1.3 - Les tanins	38
1.1.2 - Les méthyl-xanthines	39
1.1.3 - Les protéines	40
1.1.4 - Les glucides	40
1.1.5 - Les lipides	41
1.1.6 - Les vitamines et minéraux	41
1.1.7 - Les pigments liposolubles	41
1.1.8 - Les composés volatils	41
1.2 - Composition des feuilles de thé après traitements	42
1.2.1 - Composition du thé vert	42
1.2.1.1 - La « stabilisation »	43
1.2.1.2 - Le développement des arômes	43
1.2.1.3 - La perte vitaminique	43
1.2.2 - Composition du thé noir	43
1.2.2.1 - L'action des enzymes	44
1.2.2.1.1 - La synthèse de nouveaux polyphénols	44
1.2.2.1.2 - Les conséquences sur les polyphénols « initiaux »	46
1.2.2.2 - Le développement des arômes	46
1.2.2.3 - La perte vitaminique	46
2 - L'INFUSION DU THE	47
2.1 - Modalité de préparation	47
2.2 - Composition des infusions	48
2.3 - Biodisponibilité des catéchines de l'infusion	49
PARTIE II : LE THÉ ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE	52
PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE	53
1 - INTRODUCTION	53

1.1 - Définition	53
1.1.1 - Les critères de diagnostic	53
1.1.1.1 - Organisation Mondiale de la Santé (OMS - 1999)	54
1.1.1.2 - Le panel de traitement chez l'adulte du Programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP ATP III - 2001)	55
1.1.1.3 - Fédération internationale du diabète (IDF - 2005)	56
1.1.1.4 - La définition harmonisée (2009)	58
1.1.2 - « L'origine » du syndrome métabolique	59
1.2 - Épidémiologie	59
2 - OBESITE VISCERALE	62
2.1 - Les origines et définition	62
2.2 - Le tissu adipeux	63
2.2.1 - La fonction métabolique	63
2.2.1.1 - La mise en réserve	64
2.2.1.1.1 - Le stockage des lipides exogènes	64
2.2.1.1.2 - Les lipides endogènes	65
2.2.1.2 - La lipolyse	65
2.2.1.2.1 - Le mécanisme moléculaire	65
2.2.1.2.2 - Le devenir des acides gras libres, l'importance des mitochondries	67
2.2.2 - La fonction endocrine	67
2.2.2.1 - La leptine	68
2.2.2.2 - L'adiponectine	69
2.2.2.3 - La résistine	70
2.2.2.4 - Le TNF α	70
2.2.2.5 - L'IL-6	71
2.2.2.6 - Les substances chimiotactiques	72
2.2.2.7 - L'angiotensine II	72
2.3 - La physiopathologie de l'obésité viscérale	72

2.3.1 - L'installation de l'obésité viscérale	73
2.3.1.1 - Les facteurs responsables de l'obésité	73
2.3.1.2 - L'importance de la localisation viscérale	74
2.3.2 - La <i>mé</i> ta-inflammation	75
2.3.3 - Le remodelage du tissu adipeux	77
2.3.3.1 - La réorganisation cellulaire	77
2.3.3.1.1 - Les lymphocytes	77
2.3.3.1.2 - Les macrophages	78
2.3.3.1.3 - Les pré-adipocytes	79
2.3.3.2 - La fibrose du tissu adipeux	80
2.3.4 - Les complications de l'obésité viscérale	80
3 - INSULINO-RESISTANCE ET HYPERGLYCEMIE	82
3.1 - Définition	82
3.2 - L'insuline	83
3.2.1 - Les effets pléiotropes de l'insuline	83
3.2.2 - La synthèse et la sécrétion de l'insuline	84
3.2.3 - La voie de signalisation de l'insuline	85
3.3 - Physiopathologies de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie	86
3.3.1 - L'inactivation du récepteur à l'insuline	87
3.3.1.1 - Les lipotoxicités musculaire et hépatique	87
3.3.1.2 - Le TNF α et le stress oxydant	88
3.3.2 - La diminution de l'activité de l'AMPK	88
3.3.3 - Les complications de l'insulino-résistance	89
3.3.3.1 - Le syndrome métabolique	89
3.3.3.2 - Le diabète de type II et l'altération pancréatique	90
4 - DYSLIPIDEMIES	91
4.1 - Définition	91
4.2 - Les lipoprotéines	91

4.2.1 - Les chylomicrons	91
4.2.2 - Les VLDL	91
4.2.3 - Les LDL	92
4.2.4 - Les HDL	92
4.2.5 - Les protéines de transfert	92
4.3 - La physiopathologie de l'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique	93
5 - HTA	95
5.1 - Définition	95
5.2 - La physiopathologie de l'HTA dans le syndrome métabolique	95
6 - ATHEROSCLEROSE	98
6.1 - Définition	98
6.2 - La physiopathologie de l'athérosclérose	98
6.2.1 - La formation de la plaque d'athérome	98
6.2.1.1 - La pénétration des lipoprotéines dans l'espace sous-endothélial	98
6.2.1.2 - L'oxydation des LDL	99
6.2.1.3 - L'adhésion des monocytes et des lymphocytes	99
6.2.1.4 - La formation de cellules spumeuses	100
6.2.1 - L'évolution	101
6.2.1.1 - Le développement de la plaque	101
6.2.2 - Les complications	102
LE THE ET LE SYNDROME METABOLIQUE	103
1 - INTRODUCTION	103
2 - LE THE ET L'OBESITE	104
2.1 - Le thé et la perte de poids	104
2.2 - Le thé et le métabolisme lipidique	105
2.2.1 - Les apports exogènes en lipides	105
2.2.1.1 - Une influence sur l'appétit ?	105

2.2.1.2 - L'influence sur la digestion des lipides	106
2.2.1.2.1 - L'action sur la phospholipase A2	106
2.2.1.2.2 - L'action sur l'émulsification	107
2.2.1.3 - L'influence sur l'absorption des lipides	107
2.2.1.3.1 - La précipitation du cholestérol	107
2.2.1.3.2 - La complexation des transporteurs	108
2.2.1.4 - L'influence sur la formation des chylomicrons	108
2.2.2 - La lipogenèse	109
2.2.2.1 - Le mécanisme moléculaire	109
2.2.2.2 - L'influence de l'EGCG	110
2.2.2.2.1 - L'action directe de l'EGCG	111
2.2.2.2.2 - L'action sur la voie du facteur de croissance épidermique (EGF)	111
2.2.2.2.3 - L'action <i>via</i> l'AMPK	112
2.2.3 - La dépense énergétique	114
2.2.3.1 - L'influence sur la lipolyse	114
2.2.3.1.1 - L'action sur la voie β -adrénergique	114
2.2.3.1.2 - L'action sur l'UCP-2	116
2.2.3.2 - L'influence sur la β -oxydation	117
2.2.3.2.1 - L'action sur l'UCP	117
2.2.3.2.2 - L'action <i>via</i> l'AMPK	117
2.3 - Le thé, le tissu adipeux et l'inflammation	119
2.3.1 - La masse adipocytaire	119
2.3.1.1 - L'influence sur la mitose des pré-adipocytes	119
2.3.1.1.1 - L'action sur la voie Raf/MEK/ERK	119
2.3.1.1.2 - L'action sur les CDK	121
2.3.1.2 - L'influence sur l'apoptose des pré-adipocytes	122
2.3.1.2.1 - L'action pro-oxydante	123
2.3.1.2.2 - L'action sur la CDK-2	123

2.3.1.3 - L'influence sur l'adipogenèse	124
2.3.1.3.1 - L'action sur le Fox-O1	125
2.3.1.3.2 - L'action <i>via</i> la voie WNT/ β -catenin	126
2.3.1.3.3 - L'action <i>via</i> l'AMPK	126
2.3.2 - La <i>mé</i> ta-inflammation	126
2.4 - Conclusion	127
3 - LE THE ET L'INSULINO-RESISTANCE	128
3.1 - Le thé et l'insulino-sensibilité	128
3.2 - Le thé et le métabolisme glucidique	129
3.2.1 - Les apports exogènes en glucides	129
3.2.1.1 - Une influence sur l'appétit ?	129
3.2.1.2 - L'influence sur la digestion des glucides	129
3.2.1.3 - L'influence sur l'absorption des glucides	130
3.2.2 - La NGG hépatique	130
3.2.2.1 - Le mécanisme moléculaire	130
3.2.2.2 - L'influence de l'EGCG	132
3.2.3 - Le GLUT-4	132
3.2.3.1 - L'influence sur la translocation musculaire du GLUT-4	132
3.2.3.2 - L'influence sur la translocation adipocytaire du GLUT-4	133
3.3 - Le thé, l'insulino-résistance et la protection pancréatique	134
3.3.1 - Le récepteur à l'insuline	134
3.3.1.1 - L'influence sur la phosphorylation des résidus sérine-307	134
3.3.1.1.1 - L'action sur la PKC	134
3.3.1.1.2 - L'action sur la JNK	135
3.3.1.1.3 - L'action <i>via</i> l'AMPK	135
3.3.1.2 - L'influence sur l'action des tyrosines phosphatases -1B (PTP-1B)	136
3.3.2 - Le pancréas	136
3.4 - Conclusion	137

4 - LE THE ET LES DYSLIPIDEMIES	138
4.1 - Le thé et les lipoprotéïnémies	138
4.2 - Le thé et les lipoprotéines	139
4.2.1 - Le métabolisme des lipoprotéines	139
4.2.1.1 - L'influence sur la synthèse des VLDL	139
4.2.1.2 - L'influence sur le catabolisme des HDL	139
4.2.1.3 - L'influence sur le phénotype des LDL	140
4.2.2 - Les récepteurs à la LDL	140
4.3 - Conclusion	141
5 - LE THE ET L'HTA	143
5.1 - Le thé et la pression artérielle	143
5.2 - Le thé et la vasodilatation	143
5.2.1 - La NO synthase endothéliale (eNOS)	143
5.2.2 - L'ET-1	144
5.3 - Conclusion	145
6 - LE THE ET LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	146
6.1 - Le thé, l'IDM et l'AVCi	146
6.2 - Le thé et l'athérosclérose	147
6.2.1 - Les LDL	147
6.2.1.1 - L'influence sur la pénétration des LDL dans l'espace sous-endothélial	147
6.2.1.2 - L'influence sur l'oxydation des LDL	147
6.2.2 - L'inflammation	148
6.2.2.1 - L'influence sur les voies activant le NFkB	148
6.2.2.2 - L'influence sur l'hème oxygénase-1	149
6.3 - Conclusion	150
CONCLUSION	151
TABLE DES MATIÈRES	155

INDEX DES TABLEAUX	165
INDEX DES FIGURES	167
BIBLIOGRAPHIE	169

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 - Composition chimique des feuilles de thé fraîches.....	32
Tableau 2 - Composition en polyphénols du thé vert et du thé noir.....	42
Tableau 3 - Composition chimique de l'infusion d'une feuille de thé vert	48
Tableau 4 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'OMS (1999)	54
Tableau 5 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la NCEP ATP III (2001) 55	
Tableau 6 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'AHA (2005)	56
Tableau 7 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon l'IDF (2005)	57
Tableau 8 - Définition de l'obésité viscérale en fonction de l'origine ethnique	57
Tableau 9 - Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon la définition harmonisée (2009)	58
Tableau 10 - Fréquence du syndrome métabolique en France selon la définition du NCEP ATP III.....	60
Tableau 11 - Prévalence chez l'adulte des critères définissant le syndrome métabolique selon l'étude DÉsir.....	60
Tableau 12 - Classification OMS de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC.....	62
Tableau 13 - Modulation des sécrétions du tissu adipeux au cours de l'obésité	76
Tableau 14 - Différents types de macrophages et caractéristiques	78

Tableau 15 - Complications de l'obésité (non exhaustif)	81
Tableau 16 - Voies du métabolisme du glucose altérées en situation d'insulino-résistance	82
Tableau 17 - Principales dyslipidémies du syndrome métabolique.....	94
Tableau 18 - Classification des lésions de l'athérosclérose.....	101

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Classification botanique du théier	20
Figure 2 - <i>Camellia sinensis</i> (L.) O Kuntze	21
Figure 3 - Les types de cueillette des feuilles de thé	24
Figure 4 - Les étapes du traitement des feuilles du théier après récolte	25
Figure 5 - Structure de base des flavonoïdes, 2-phénylchromane	34
Figure 6 - Structures de la catéchine et des catéchines du thé	35
Figure 7 - Mécanismes possibles pour l'auto-oxydation et la dimérisation de l'EGCG.....	36
Figure 8 - Structures des flavonols du thé.....	37
Figure 9 - Structures des acides phénoliques du thé	38
Figure 10 - Structure du procyanidol B2	39
Figure 11 - Structures des méthyl-xanthines du thé.....	39
Figure 12 - Structure de la théanine.....	40
Figure 13 - Formation des théaflavines.....	45
Figure 14 - Absorption et digestion des catéchines du thé.....	50
Figure 15 - Schéma du transport des lipides alimentaires.....	64
Figure 16 - Mécanismes moléculaires de la lipolyse.....	66

Figure 17 - Effets pléiotropes de l'insuline	83
Figure 18 - Sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose	84
Figure 19 - Principales voies de signalisation de l'insuline : PI3K (A) et MAPK (B)	85
Figure 20 - Physiopathologies de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie.....	86
Figure 21 - Cercle vicieux de McGarry.....	89
Figure 22 - Physiopathologie de l'HTA dans le syndrome métabolique	96
Figure 23 - Schéma de la lipogenèse	110
Figure 24 - Expression de l'AGS <i>via</i> la voie EGF/PI3K/Akt.....	112
Figure 25 - Inhibition de la lipolyse <i>via</i> la voie β -adrénergique	116
Figure 26 - Inhibition de la β -oxydation <i>via</i> l'acyl-CoA carboxylase.....	118
Figure 27 - Activation de la mitose <i>via</i> la voie Raf/MEK/ERK.....	120
Figure 28 - Régulation du cycle cellulaire par les CDK	122
Figure 29 - Cibles de l'EGCG dans l'obésité viscérale.....	127
Figure 30 - Schéma de la néoglucogenèse	131
Figure 31 - Activation de la translocation du GLUT-4 <i>via</i> la voie Insuline/Cbl/TC10	134
Figure 32 - Inhibition de la phosphorylation inhibitrice de l'IRS-1 par l'EGCG	135
Figure 33 - Cibles de l'EGCG dans l'insulino-résistance	137
Figure 34 - Cibles de l'EGCG dans l'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique	142
Figure 35 - Activation de la eNOS par l'EGCG <i>via</i> la voie Fyn/PI3K/Akt.....	144

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ McKENNA D.J., JONES K., HUGHES K., *et al.* - *Botanical medicines : The Desk Reference for Major Herbal Supplements.* - 2^e Édition - Binghamton : The Haworth Press, 2002. p. 597-656.
- ² MAILLET F. - *Les vertus médicinales du thé (Camellia sinensis, Ternstroemiaceae) du mythe à la réalité* - 174 pages - Thèse d'exercice : Pharmacie, Nantes, 2003.
- ³ KRIEPS M. - *Le thé : origine, actualité et potentialités* - 213 pages - Thèse d'exercice : Pharmacie, Nancy, 2009.
- ⁴ SCHÖPKE T. - *Koehler's medicinal-plants - English species names* - [En ligne], adresse URL : <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koehler/koeh-eng.htm> (Consulté le 23 mai 2013).
- ⁵ COVES S. - *Le thé : de la feuille à la tasse* - *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2000, 35 supplément I, p. 9-11.
- ⁶ MOSSION A. - *Étude de la composition minérale et organique des liqueurs de thé et de leurs caractéristiques organoleptiques : Influence des paramètres physico-chimiques de l'eau* - 204 pages - Doctorat : Science des agroressources, Toulouse, 2007 ; 2567.
- ⁷ BALENTINE D.A., WISEMAN S.A., BOUWENS L.C.M., *et al.* - *Chimie des flavonoïdes du thé* - *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2000, 35 supplément I, p. 13-31.
- ⁸ LUCZAJ W. et SKRZYDLEWSKA E. - *Antioxidative properties of black tea* - *Preventive medicine*, 2005, 40, p. 910-918.
- ⁹ VUONG Q.V., GOLDING J.B., NGUYEN M., *et al.* - *Extraction and isolation of catechins from tea* - *Journal of Separation Science*, 2010, 33, p. 3415-3428.
- ¹⁰ BRUNETON J. - *Pharmacognosie, Phytochimie : Plantes médicinales* - 4^e Édition - Paris : TEC & DOC, Cachan : Éditions Médicales Internationales, 2009. 1269 pages.
- ¹¹ SUZUKI Y., MIYOSHI N. et ISEMURA M. - *Health-promoting effects of green tea* - *Proceedings of the Japan Academy - Series B*, 2012, 88, p. 88-101.
- ¹² MITSCHER L.A., JUNG M., SHANKEL D., *et al.* - *Chemoprotection : A review of the potential therapeutic antioxidant properties of green tea (Camellia sinensis) and certain of its constituents* - *Medicinal Research Review*, 1997, 17 (4), p. 327-365.
- ¹³ MANACH C., AZAÏS-BRAESCO V., REMESY C., *et al.* - *Biodisponibilité des polyphénols du thé* - *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2000, 35 supplément I, p. 46-55

-
- ¹⁴ WISEMAN S.A., BALENTINE D.A., FREI C., *et al.* - *Les antioxydants du thé - Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2000, 35 supplément I, p. 23-33.
- ¹⁵ AUGER C., KIM J.H., CHABERT P., *et al.* - *The EGCG-induced redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase and relaxation are critically dependent on hydroxyl moieties - Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 393, p. 162-167.
- ¹⁶ HOU Z., SANG S., YOU H., *et al.* - *Mechanism of action of (-)-epigallocatechin-3-gallate : auto-oxidation-dependent inactivation of epidermal growth factor receptor and direct effects on growth inhibition in human esophageal cancer KYSE 150 cells - Cancer Research*, 2005, 65 (17), p. 8049-8056.
- ¹⁷ SHIMING L., CHIH-YU L., MIN-HSIUNG P., *et al.* - *Black tea : chemical analysis and stability - Food & Function*, 2013, 4, p. 10-18.
- ¹⁸ SAMANIEGO-SANCHEZ C., INURRETA-SALINAS Y., QUESADA-GRANADOS J.J., *et al.* - *The influence of domestic culinary processes on the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity of green tea infusions - Journal of Food Composition and Analysis*, 2011, 24, p. 79-86.
- ¹⁹ KOMES D., HORZIC D., BELSCAK A., *et al.* - *Green tea preparation and its influence on the content of bioactive compounds - Food Research International*, 2010, 43, p. 167-176.
- ²⁰ HORZIC D., KOMES D., BELSCAK A., *et al.* - *The composition of polyphenols and methylxanthines in teas and herbal infusions - Food Chemistry*, 2009, 115, p. 441-448.
- ²¹ CABRERA C., ARTACHO R. *et* GIMENEZ R. - *Beneficial effects of green tea - A review - Journal of the American College of Nutrition*, 2006, 25 (2), p. 79-99.
- ²² FERRUZZI M.G. - *The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea - Physiology & Behavior*, 2010, 100, p. 33-41.
- ²³ RENOUF M., REDEUIL K., LONGET K., *et al.* - *Plasma pharmacokinetics of catechin metabolite 4'-O-Me-EGC in healthy humans - European Journal of Nutrition*, 2011, 50, p. 575-580.
- ²⁴ DEL RIO D., CALANI L., CORDERO C., *et al.* - *Bioavailability and catabolism of green tea flavan-3-ols in humans - Nutrition*, 2010, 26, p. 1110-1116.
- ²⁵ JUNQUERO D. *et* RIVAL Y. - *Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? - Médecine/Sciences*, 2005, 21, p. 1045-1053.
- ²⁶ KUHN E., FEVE B. *et* LOMBES M. - *Nouveaux mécanismes physiopathologiques du Syndrome Métabolique : implication des récepteurs nucléaires orphelins ? - Annales d'Endocrinologie*, 2012, 73, p. S9-S16.
- ²⁷ PRESINET E. - *Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire associé - 301 pages - Thèse d'exercice : Pharmacie, Limoges*, 2011.

-
- ²⁸ LEJEUNE H. et DESCAZEAUD A. - *Le syndrome métabolique : épidémiologie et physiopathologie* - *Sexologies*, 2007, 16, p. S1-S5.
- ²⁹ GIRERD X. et HANSEL B. - *Hypertension artérielle chez les patients obèses : physiopathologie et prise en charge* - *La Presse Médicale*, 2010, 39, p. 609-613.
- ³⁰ SCHLIENGER J-L. - *Conséquences pathologiques de l'obésité* - *La Presse Médicale*, 2010, 39, p. 913-920.
- ³¹ ESCHWEGE E. - *Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ?* - *Annales d'Endocrinologies*, 2005, 66 (2) Cahier 2, p. 1S32-1S44.
- ³² OMS (Organisation Mondiale de la Santé). - *Obésité et surpoids* - [En ligne], adresse URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/> (Consulté le 25 juin 2013).
- ³³ INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). - *Obésité* - [En ligne], adresse URL : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/obesite> (Consulté le 25 juin 2013).
- ³⁴ OMS (Organisation Mondial de la Santé). - *Global Database on Body Mass Index* - [En ligne], adresse URL : www.apps.who.int/bmi/index.jsp (Consulté le 20 août 2013).
- ³⁵ ROCHE. - *ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids* - [En ligne], adresse URL : www.roche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nationale_obepi_2012.html (Consulté le 20 août 2013).
- ³⁶ DE BARROS S. - *Les métalloprotéases matricielles 2 et 9 et la différenciation des cellules progénitrices du tissu adipeux humain* - 104 pages - Thèse de recherche : Innovation pharmacologique, Toulouse, 2007.
- ³⁷ BOULOUMIE A., LAFONTAN M. et LANGIN D. - *Les cellules de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux humain : caractérisation et rôles* - *Obésité*, 2006, 1, p. 79-86.
- ³⁸ MOOR C. - *Modulations physiologiques et physiopathologiques de la lipolyse chez l'homme* - *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2012, 47, p. 227-233.
- ³⁹ NOUETTE-GAULAIN K., QUINART A., LETELLIER T., et al. - *La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation* - *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2007, 26, p. 319-333.
- ⁴⁰ CLEMENT K. et GUERRE-MILLO M. - *Que devient le tissu adipeux dans l'obésité ?* - *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2011, 46, p. 224-229.
- ⁴¹ JULLIEN D. - *Physiopathologie du syndrome métabolique* - *Annales de Dermatologie*, 2008, 135 supplément 4, p. S243-S248.

-
- ⁴² BARQUISSAU V. et MORIO B. - *Physiopathologie de l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales* - *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2011, 25, p. 114-130.
- ⁴³ BELTOWSKI J. - *Leptin and atherosclerosis* - *Atherosclerosis*, 2006, 189 (1), p. 47-60.
- ⁴⁴ TEOH H., SZMITKO P.E. et VERMA S. - *Vascular biology of adiponectin* - *Canadian Journal of Cardiology*, 2008, 24 supplement C, p. 18C-21C.
- ⁴⁵ CAWTHORN W.P. et SETHI J.K. - *TNF α and adipocyte biology* - *Metabolic Disease*, 2008, 582 (1), p. 117-131.
- ⁴⁶ AHN H.Y., KIM C.H. et HA T.S. - *Epigallocatechin-3-gallate regulates NADPH oxidase expression in human umbilical vein endothelial cells* - *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2010, 14, p. 325-329.
- ⁴⁷ GARRIDO A.M. et GRIENGLONG K.K. - *NADPH oxidase and angiotensin II receptor signaling* - *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 302 (2), p. 148-158.
- ⁴⁸ DUBERN B. et CLEMENT K. - *Les aspects génétiques de l'obésité* - *Médecine des maladies Métaboliques*, 2007, 1 (2), p. 22-27.
- ⁴⁹ CLEMENT K. et VIGNES S. - *Inflammation, adipokines et obésité* - *La Revue de médecine interne*, 2009, 30, p. 824-832.
- ⁵⁰ SHARMA P. - *Inflammation and the metabolic syndrome* - *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2011, 26 (4), p. 317-318.
- ⁵¹ MONTEIRO R. et AZEVEDO I. - *Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome* - *Mediators of Inflammation*, 2010, 2010, 10 pages.
- ⁵² LICHTNEKERT J., KAWAKAMI T., PARKS W.C., *et al.* - *Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves* - *Current Opinion in Pharmacology*, 2013, 13, p. 555-564.
- ⁵³ DIVOUX A., MOSBAH H., TORDJMAN., *et al.* - *Fibrose du tissu adipeux : la matrice en mouvement* - *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2012, 6 (3), p. 203-207.
- ⁵⁴ CAPEAU J. - *Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance* - *Médecine/Sciences*, 2003, 19, p. 834-839.
- ⁵⁵ MAGNAN C. et KTORZA A. - *Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique* - *EMC-Endocrinologie*, 2005, 2, p. 241-264.
- ⁵⁶ GIRARD J. - *Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité* - *Médecine/Sciences*, 2003, 19, p. 827-833.
- ⁵⁷ RYDEN M., ARVIDSSON E., BLOMQVIST L., *et al.* - *Targets of TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes* - *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 318, p. 168-175.

-
- ⁵⁸ FORETZ M., TALEUX N., GUIGAS B., *et al.* - *Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK - Médecine/Sciences*, 2006, 22, p. 381-388.
- ⁵⁹ ANANDH BADU P.V., SI H. et LIU D. - *Epigallocatechin gallate reduces vascular inflammation in db/db mice possibly through an NF- κ B-mediated mechanism - Molecular Nutrition & Food Research*, 2012, 56, p. 1424-1432.
- ⁶⁰ KUHN E., FEVE B. et LOMBES M. - *Nouveaux mécanismes physiopathologiques du Syndrome Métabolique : implication des récepteurs nucléaires orphelins ? - Annales d'Endocrinologie*, 2012, 73, p. S9-S16.
- ⁶¹ OMS (Organisation Mondiale de la Santé). - *Diabète* - [En ligne], adresse URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr> (Consulté le 30 août 2013).
- ⁶² CAI E.P. et LIN J.K. - *Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic β cells - Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57, p. 9817-9827.
- ⁶³ VERGES B. - *Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2 - Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2007, 21, p. 9-16.
- ⁶⁴ FREDENRICH A. - *Dyslipidémies secondaires - EMC-Endocrinologie-Nutrition*, 2010, 368, p. 1-9.
- ⁶⁵ COHN-ZANCHETTA E. et MIDY F. - *Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique* - Saint-Denis La Plaine : HAS (Haute Autorité de Santé), 2010. 37 pages.
- ⁶⁶ INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). - *Hypertension artérielle* - [En ligne], adresse URL : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle> (Consulté le 10 juillet 2013).
- ⁶⁷ GIRERD X. et HANSEL B. - *Hypertension artérielle chez les patients obèses : physiopathologie et prise en charge - La Presse Médicale*, 2009, 38, p. 609-613.
- ⁶⁸ GOMEZ-GUZMAN M., JIMENEZ R., SANCHEZ M., *et al.* - *Epicatechin lowers blood pressure, restores endothelial function, and decreases oxidative stress and endothelin-1 and NADPH oxidase activity in DOCA-salt hypertension - Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52, p. 70-79.
- ⁶⁹ ROBERT C.K. et SINDHU K.K. - *Oxydative stress and metabolic syndrome - Life Sciences*, 2009, 84, p. 705-712.
- ⁷⁰ PAUL J.L. et BAUDIN B. - *Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces - Revue Francophone des Laboratoires*, 2009, 409, p. 41-50.

-
- ⁷¹ INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). - *Athérosclérose* - [En ligne], adresse URL : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose> (Consulté le 11 juillet 2013).
- ⁷² MESNIER N. - *Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose : contribution à l'étude des contraintes résiduelles* - 300 pages - Thèse de recherche : Docteur en mécanique, Grenoble, 2011.
- ⁷³ LEE E.S., PARK S.H., KIM M.S., *et al.* - *Caffeic acid disturbs monocyte adhesion onto cultured endothelial cells stimulated by adipokine resistin* - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60, p. 2730-2739.
- ⁷⁴ PULLIKOTIL P., CHEN H., MUNIYAPPA R., *et al.* - *Epigallocatechin gallate induces expression of heme oxygenase-1 in endothelial cells via p38 MAPK and Nrf-2 that suppresses proinflammatory actions of TNF- α* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23, p. 1134-1145.
- ⁷⁵ YANG J., HAN J., CHEN C., *et al.* - *EGCG attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammation by suppression of PKC and NF- κ B signaling in human umbilical vein endothelial cells* - *Life Sciences*, 2013, 92, p. 589-597.
- ⁷⁶ YUNG L.M., LEUNG F.P., WONG W.T., *et al.* - *Tea polyphenols benefit vascular function* - *Inflammopharmacology*, 2008, 16, p. 230-234.
- ⁷⁷ RAMESH E., GERALDINE P. et THOMAS P.A. - *Regulatory effect of epigallocatechin gallate on the expression of C-reactive protein and other inflammatory markers in an experimental model of atherosclerosis* - *Chemico-Biological Interactions*, 2010, 183, p. 125-132.
- ⁷⁸ AHN H.U. et KIM C.H. - *Epigallocatechin-3-gallate regulates inducible nitric oxide synthase expression in human umbilical vein endothelial cells* - *Laboratory Animal Research*, 2011, 27 (2), p. 85-90.
- ⁷⁹ AKOUDAD H. et BENAMER H. - *Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde* - *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2004, 1, p. 49-67.
- ⁸⁰ SAE-TAN S., GROVE K.A. et LAMBERT J.D. - *Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea* - *Pharmacological Research*, 2011, 64, p. 146-154.
- ⁸¹ CHEN Y.K., CHEUNG C., REUHL K.R., *et al.* - *Effects of green tea polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice* - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59, p. 11862-11871.
- ⁸² GROVE K.A. et LAMBERT J.D. - *Laboratory, epidemiological, and human intervention studies show that tea (*Camellia sinensis*) may be useful in the prevention of obesity* - *The Journal of Nutrition*, 2010, 140 (3), p. 446-453.
- ⁸³ UCHIYAMA S., TANIGUCHI Y., SAKA A., *et al.* - *Prevention of diet-induced obesity by dietary black tea polyphenols extract in vitro and in vivo* - *Nutrition*, 2011, 27, p. 287-292.

⁸⁴ CHEN N., BEZZINA R., HINCH E., *et al.* - *Green tea, black tea, and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet* - *Nutrition Research*, 2009, 29, p. 784-793.

⁸⁵ RAINS T.M., AGARWAL S. *et MAKI K.C.* - *Antiobesity effects of green tea catechins : a mechanistic review* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22, p. 1-7.

⁸⁶ JOSIC J., OLSSON A.T., WICKEBERG J., *et al.* - *Does green tea affect postprandial glucose, insulin and satiety in healthy subjects : a randomized controlled trial* - *Nutrition Journal*, 2010, 9 (63), 8 pages.

⁸⁷ PANICKAR K.S. - *Effects of dietary polyphenols on neuroregulatory factors and pathways that mediate food intake and energy regulation in obesity* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013, 57, p. 34-47.

⁸⁸ KOO S.I. *et NOH S.K.* - *Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids : potential mechanism for its lipid-lowering effect* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2007, 18, p. 179-183.

⁸⁹ OI Y., HOU I.C., FUJITA H., *et al.* - *Antiobesity effects of chinese black tea (Pu-erh tea) extract and gallic acid* - *Phytotherapy Research*, 2012, 26, p. 475-481.

⁹⁰ KOBAYASHI M., ICHITANI M., SUZUKI Y., *et al.* - *Black-tea polyphenols suppress postprandial hypertriacylglycerolemia by suppressing lymphatic transport of dietary fat in rats* - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57, p. 7131-7136.

⁹¹ TRAUTWEIN E.A., DU Y., MEYNEN E., *et al.* - *Purified black tea theaflavins and theaflavins/catechin supplements did not affect serum lipids in healthy individuals with mildly to moderately elevated cholesterol concentrations* - *European Journal of Nutrition*, 2010, 49, p. 27-35.

⁹² THAVANESAN N. - *The putative effects of green tea on body fat : an evaluation of the evidence and a review of the potential mechanisms* - *British Journal of Nutrition*, 2011, 106, p. 1297-1309.

⁹³ WANG S., NOH S.K. *et KOO S.I.* - *Epigallocatechin gallate and caffeine differentially inhibit the intestinal absorption of cholesterol and fat in ovariectomized rats* - *The Journal of Nutrition*, 2006, 136, p. 2791-2796.

⁹⁴ LARGE V., PERONI O., LETEXIER D., *et al.* - *Metabolism of lipids in human white adipocyte* - *Diabetes & Metabolism*, 2004, 30, p. 294-309.

⁹⁵ KAO Y.H., CHANG H.H., LEE M.J., *et al.* - *Tea, obesity, and diabetes* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2006, 50, p. 188-210.

⁹⁶ MOON H.S., LEE H.G., CHOI Y.J., *et al.* - *Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity* - *Chemico-Biological Interactions*, 2007, 167, p. 85-98.

-
- ⁹⁷ LIN J.K. et SHIAU S.Y. - *Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2006, 50, p. 211-217.
- ⁹⁸ ADACHI S., NAGAO T., INGOLFSSON H.I., et al. - *The inhibitory effect of (-)-epigallocatechin gallate on activation of the epidermal growth factor receptor is associated with altered lipid order in HT29 colon cancer cells* - *Cancer Research*, 2007, 67 (13), p. 6493-6501.
- ⁹⁹ MURASE T., MISAWA K., HARAMIZU S., et al. - *Catechin-induced activation of the LKB1/AMP-activated protein kinase pathway* - *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78, p. 78-84.
- ¹⁰⁰ NARBONNE P. et ROY R. - *La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) protège les réserves énergétiques* - *Médecine/Sciences*, 2009, 25 (6-7), p. 565-566.
- ¹⁰¹ FORETZ M., TALEUX N., GUIGAS B., et al. - *Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK : une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques* - *Médecine/Sciences*, 2006, 22, p. 381-388.
- ¹⁰² LIN C.L., HUANG H.C. et LIN J.K. - *Theaflavins attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells* - *Journal of Lipid Research*, 2007, 48, p. 2334-2343.
- ¹⁰³ THIELECKE F., RAHN., BÖHNKE J., et al. - *Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers : a pilot study* - *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 64, p. 704-713.
- ¹⁰⁴ HURSEL R., VIECHTBAUER W., DULLOO A.G., et al. - *The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation : a meta-analysis* - *Obesity reviews*, 2011, 12, p. e573-e581.
- ¹⁰⁵ CHEN D., WANG Y.W., LAMBERT J.D., et al. - *Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites : structure-activity relationship and molecular-modeling studies* - *Biochemical Pharmacology*, 2005, 69, p. 1523-1531.
- ¹⁰⁶ LU H., MENG X. et YANG C.S. - *Enzymology of methylation of tea catechins and inhibition of catechol-O-methyltransferase by (-)-epigallocatechin gallate* - *Drug Metabolism & Disposition*, 2003, 31 (5), p. 572-579.
- ¹⁰⁷ KLAUS S., PÜLTZ S., THÖNE-REINEKE C., et al. - *Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation* - *International Journal of Obesity*, 2005, 29, p. 615-623.
- ¹⁰⁸ LEE M.S. et KIM Y. - *(-)-Epigallocatechin-3-gallate enhances uncoupling protein 2 gene expression in 3T3-L1 adipocytes* - *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2009, 73 (2), p. 434-436.

-
- ¹⁰⁹ SAE-TAN S., GROVE K.A., KENNETT M.J., *et al.* - (-)-Epigallocatechin-3-gallate increases the expression of genes related to fat oxidation in the skeletal muscle of high fat-fed mice - *Food & Function*, 2011, 2, p. 111-116.
- ¹¹⁰ LEE W.J., KIM M., PARK H.S., *et al.* - AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1 - *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2006, 340, p. 291-295.
- ¹¹¹ SAAB F. - *Synthèse de composés à structure 4-azaindolique et évaluation de leur efficacité par la mise au point de tests TR-FRET* - 277 pages - Thèse de recherche : Interface en chimie-biologie, Orléans, 2010.
- ¹¹² LEE H., BAE S. et YOON Y. - *The anti-adipogenic effects of (-)-epigallocatechin gallate are dependent on the WNT/ β -catenin pathway* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24 (7), p. 1232-1240.
- ¹¹³ KU H.C., CHANG H.H., LIU H.C., *et al.* - *Green tea (-)-epigallocatechin gallate inhibits insulin stimulation of 3T3-L1 preadipocyte mitogenesis via the 67-kDa laminin receptor pathway* - *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 2009, 297, p. C121-C132.
- ¹¹⁴ KU H.C., LIU H.S., HUNG P.F., *et al.* - *Green tea (-)-epigallocatechin gallate inhibits IGF-I and IGF-II stimulation of 3T3-L1 preadipocyte mitogenesis via the 67-kDa laminin receptor, but not AMP-activated protein kinase pathway* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2012, 56, p. 580-592.
- ¹¹⁵ HUNG P.F., WU B.T., CHEN H.C., *et al.* - *Antimitogenic effect of green tea (-)-epigallocatechin gallate on 3T3-L1 preadipocytes depends on the ERK and Cdk2 pathways* - *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 2005, 288, p. C1094-C1108.
- ¹¹⁶ WANG C.T., CHANG H.H., HSIAO C.H., *et al.* - *The effects of green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate on reactive oxygen species in 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes depend on the glutathione and 67 kDa laminin receptor pathways* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009, 53, p. 349-360.
- ¹¹⁷ FEVE B. et MERCIER N. - *Adipocyte, une cellule en devenir* - *Médecine Thérapeutique Cardio*, 2007, 3 (1), p. 6-17.
- ¹¹⁸ MOON H.S., CHUNG C.S., LEE H.G., *et al.* - *Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on lipid accumulation of 3T3-L1 cells* - *Obesity*, 2007, 15, p. 2571-2582.
- ¹¹⁹ FURUYASHIKI T., NAGAYASU H., AOKI Y., *et al.* - *Tea catechin suppresses adipocyte differentiation accompanied by down-regulation of PPAR γ 2 and C/EBP α in 3T3-L1 cells* - *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2004, 68 (11), p. 2353-2359.
- ¹²⁰ CHAN C.Y., WEI L., CASTRO-MUNOZLEDO F., *et al.* - *(-)-epigallocatechin-3-gallate blocks 3T3-L1 adipose conversion by inhibition of cell proliferation and suppression of adipose phenotype expression* - *Life Sciences*, 2011, 89, p. 779-785.

-
- ¹²¹ KIM H. et SAKAMOTO K. - (-)-epigallocatechin gallate suppresses adipocyte differentiation through the MEK/ERK and PI3K/Akt pathways - *Cell Biology International*, 2012, 36, p. 147-153.
- ¹²² MUNEKATA K. et SAKAMOTO K. - Forkhead transcription factor Foxo1 is essential for adipocyte differentiation - *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 2009, 45, p. 642-651.
- ¹²³ KIM H., HIRAISHI A., TSUCHIYA K., et al. - (-)-epigallocatechin gallate suppresses the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes through transcription factors FoxO1 and SREBP1c - *Cytotechnology*, 2010, 62, p. 245-255.
- ¹²⁴ COLLINS Q.F., LIU H.Y., PI J., et al - Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5'-AMP-activated protein kinase - *The Journal of Biochemical Chemistry*, 2007, 282 (41), p. 30143-30149.
- ¹²⁵ REITER C.E.N., KIM J. et QUON M.J. - Green tea polyphenol epigallocatechin gallate reduces endothelin-1 expression and secretion in vascular endothelial cells : roles for AMP-activated protein kinase, Akt, and FoxO1 - *Endocrinology*, 2010, 151, p. 103-114.
- ¹²⁶ KIM S.J., JEONG H.J., LEE K.M., et al. - Epigallocatechin-3-gallate suppresses NF- κ B activation and phosphorylation of p38 MAPK and JNK in human astrocytoma U373MG cells - *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2007, 18 (9), p. 587-596.
- ¹²⁷ BASU A., DU M., SANCHEZ K., et al. - Green tea minimally affects biomarkers of inflammation in obese subjects with metabolic syndrome - *Nutrition*, 2011, 27, p. 206-213.
- ¹²⁸ InterAct Consortium - Tea consumption and incidence of type 2 diabetes in Europe : the EPIC-InterAct case-cohort study - *PLoS ONE*, 2012, 7 (5), 8 pages.
- ¹²⁹ JING Y., HAN G., HU Y., et al. - The consumption and risk of type 2 diabetes : a meta-analysis of cohort studies - *Journal of General Internal Medicine*, 2009, 24 (5), p. 557-562.
- ¹³⁰ HUXLEY R., YING LEE C.M., BARZI F., et al. - Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus : a systematic review with meta-analysis - *Archives of Internal Medicine*, 2009, 169 (22), p. 2053-2063.
- ¹³¹ HANHINEVA K., TORRONEN R., BONDIA-PONS I., et al. - Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism - *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11, p. 1365-1402.
- ¹³² WILLIAMSON G. - Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013, 57, p. 48-57.
- ¹³³ FORESTER S.C., GU Y. et LAMBERT J.D. - Inhibition of starch digestion by the green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2012, 56, p. 1647-1654.

-
- ¹³⁴ LI D.Q., QIAN Z.M. et LI S.P. - *Inhibition of three selected beverage extracts on α -glucosidase and rapid identification of their active compounds using HPLC-DAD-MS/MS and biochemical detection* - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58, p. 6608-6613.
- ¹³⁵ KOBAYASHI Y., SUZUKI M., SATSU H., et al. - *Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism* - *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48, p. 5618-5623.
- ¹³⁶ MOUSSARD C. - *Biochimie structurale et métabolique* - 3^e Édition - Bruxelles : Éditions De Boeck Université, 2006. Chapitre 9, La néoglucogénèse, p. 119-130.
- ¹³⁷ HOG Y.H., VARANASI U.S., YANG W., et al. - *AMP-activated protein kinase regulates HNF4 α transcriptional activity by inhibiting dimer formation and decreasing protein stability* - *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 (30), p. 27495-27501.
- ¹³⁸ UEDA M., FURUYASHIKI T., YAMADA K., et al. - *Tea catechins modulate the glucose transport system in 3T3-L1 adipocytes* - *Food & Function*, 2010, 1, p. 167-173.
- ¹³⁹ KARNIELI E et ARMONI M. - *Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene : from physiology to pathology* - *The American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 2008, 285, p. E38-E45.
- ¹⁴⁰ UEDA M., NISHIUMI S., NAGAYASU H., et al. - *Epigallocatechin gallate promotes GLUT4 translocation in skeletal muscle* - *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 377, p. 286-290.
- ¹⁴¹ KANZAKI M., MORA., HWANG J.B., et al. - *Atypical protein kinase C (PKC ζ / λ) is a convergent downstream target of the insulin-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and TC10 signaling pathways* - *The Journal of Cell Biology*, 2004, 164 (2), p. 279-290.
- ¹⁴² LIN C.L. et LIN J.K. - *Epigallocatechin gallate (EGCG) attenuates high glucose-induced insulin signaling blockage in human hepG2 hepatoma cells* - *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008, 52, p. 930-939.
- ¹⁴³ MA Y.M., TAO R.Y., LIU Q., et al. - *PTP1B inhibitor improves both insulin resistance and lipid abnormalities in vivo and in vitro* - *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, 357, p. 65-72.
- ¹⁴⁴ MA J., LI Z., XING S., et al. - *Tea contains potent inhibitors of tyrosine phosphatase PTP1B* - *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 407, p. 98-102.
- ¹⁴⁵ HAN M.K. - *Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, suppresses cytokine-induced pancreatic β -cell damage* - *Experimental and Molecular Medicine*, 2003, 35 (2), p. 136-139.
- ¹⁴⁶ BATISTA G.A.P., PEREIRA DA CUNHA C.L., SCARTEZINI M., et al. - *Prospective double-blind crossover study of *Camellia sinensis* (green tea) in dyslipidemias* - *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2009, 93 (2), p. 121-127.

-
- ¹⁴⁷ BAHORUN T., LUXIMON-RAMMA A., NEERGHEEN-BHUJUN V.S., *et al.* - *The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population - Preventive Medicine*, 2012, 54, p. S98-S102.
- ¹⁴⁸ BOGDANSKI P., SULIBURSKA J., SZULINSKA M., *et al.* - *Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients - Nutrition Research*, 2012, 32, p. 421-427.
- ¹⁴⁹ KUHN D.J., BURNS A.C., KAZI A., *et al.* - *Direct inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway by ester bond-containing green tea polyphenols is associated with increased expression of sterol regulatory element-binding protein 2 and LDL receptor - Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2004, 1682 (1-3), p. 1-10.
- ¹⁵⁰ BROWN A.L., LANE J., HOLYOAK C., *et al.* - *Health effects of green tea catechins in overweight and obese men : a randomized controlled cross-over trial - British Journal of Nutrition*, 2011, 106, p. 1880-1889.
- ¹⁵¹ KIM J., FORMOSO G., LI Y., *et al.* - *Epigallocatechin gallate, a green tea polyphenol, mediates NO-dependent vasodilatation using signaling pathways in vascular endothelium requiring reactive oxygen species and Fyn - The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282 (18), p. 13736-13745.
- ¹⁵² SCHINI-KERTH V.B., AUGER C., KIM J.H., *et al.* - *Nutritional improvement of the endothelial control of vascular tone by polyphenols : role of NO and EDHF - European Journal of Physiology*, 2010, 459, p. 853-862.
- ¹⁵³ FORNI V., WUERZNER G., PRUIJM M., *et al.* - *Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont-ils une place dans le traitement de l'hypertension artérielle ? - Revue Médicale Suisse*, 2011, 7, p. 1751-1756.
- ¹⁵⁴ PETERS U., POOLE C., ARAB L. - *Does tea affect cardiovascular disease ? A meta-analysis - American Journal of Epidemiology*, 2001, 154 (6), p. 495-503.
- ¹⁵⁵ SHEN L., SONG L.G., MA H., *et al.* - *Tea consumption and risk of stroke : a dose-response meta-analysis of prospective studies - Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*, 2012, 13 (8), p. 652-662.
- ¹⁵⁶ WANG Z.M., ZHOU B., WANG Y.S., *et al.* - *Black and green tea consumption and the risk of coronary artery disease : a meta-analysis - The American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 93 (3), p. 506-515.
- ¹⁵⁷ OSADA K., TAKAHASHI M., HOSHINA S., *et al.* - *Tea catechins inhibit cholesterol oxidation accompanying oxidation of low density lipoprotein in vitro - Comparative Biochemistry and Physiology Part C : Toxicology & Pharmacology*, 2001, 128 (2), p. 153-164.
- ¹⁵⁸ PENG N., LIU J.T., GUO F., *et al.* - *Epigallocatechin-3-gallate inhibits interleukin-6 and angiotensin II-induced production of C-reactive protein in vascular smooth muscle cells - Life Sciences*, 2010, 86, p. 410-415.

¹⁵⁹ LI M., LIU J.T., PANG X.M., *et al.* - *Epigallocatechin-3-gallate inhibits angiotensin II and interleukin-6-induced C-reactive protein production in macrophages* - *Pharmacological Reports*, 2012, 64, p. 912-918.

¹⁶⁰ WON S.M., PARK Y.H., KIM H.J., *et al.* - *Catechins inhibit angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation via mitogen-activated protein kinase pathway* - *Experimental and Molecular Medicine*, 2006, 38 (5), p. 525-534.

¹⁶¹ CHAE Y.J., KIM C.H., HA T.S., *et al.* - *Epigallocatechin-3-gallate inhibits the angiotensin II-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cell via inhibition of MAPK pathways* - *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2007, 20, p. 859-866.

¹⁶² ZHENG Y., MORRIS A., SUNKARA M., *et al.* - *Epigallocatechin-gallate stimulates NF-E2-related factor and heme oxygenase-1 via caveolin-1 displacement* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23, p. 163-168.

¹⁶³ NA H.K. *et* SURH Y.J. - *Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG* - *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46 (4), p. 1271-1278.

¹⁶⁴ PARK J.W., HONG J.S., LEE K.S., *et al.* - *Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate reduces matrix metalloproteinase-9 activity following transient focal cerebral ischemia* - *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2010, 21, p. 1038-1044.

¹⁶⁵ KIM C.J., KIM J.M., LEE S.R., *et al.* - *Polyphenol (-)-epigallocatechin gallate targeting myocardial reperfusion limits infarct size and improves cardiac function* - *Korean Journal of Anesthesiology*, 2010, 58 (2), p. 169-175.