



N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET

MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : TOXICOLOGIE

THEME

Investigation sur la toxicité du thé sur la santé

Présenté Par :

M^{elle} CHOUIA Aya
M^{elle} HALOUADJI Djamila
M^{elle} ZEGHDI Djoumana
M^{elle} WALLABI Sara

Membres du jury :

Grade : Université

Présidente : SAADI Hamza

M.A.A

Echahid Hamma Lakhdar-El Oued.

Examineur : MADJOUR Abdelhak

M.A.A

Echahid Hamma Lakhdar-El Oued.

Encadreur : OTMANI Hadjer

M.C.B

Echahid Hamma Lakhdar-El Oued.

Remerciement

Au début, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

On tient à remercier tout particulièrement **Mme OTMANI Hadjer** qui nous a encadrés tout au long de la réalisation de ce mémoire, nous la remercions pour ces précieux conseils et ces encouragements continus.

Ce mémoire n'aurait jamais pu voir le jour sans le soutien actif de tous les membres: cliniques médicales privées (**dr.Rahmani mossaab/ dr.Mahmoudi faissal/ dr.Khlif amar/ dr. Gharissi Abdelkader**).

Nous tenons également à exprimer une reconnaissance aux membres de jury d'avoir bien accepté d'examiner et d'évaluer le contenu du présent travail.

Nous n'oublions pas non plus tous les professeurs de la Faculté des sciences naturelles et de la vie, en particulier du Département de biologie cellulaire et moléculaire, pour l'aide et le soutien qu'ils nous ont apportés tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin on tient à exprimer vivement nos remerciements avec une profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation surtout nos parents qu'ils nous ont toujours encouragé moralement et matériellement et à qui on tient à les remercier, car un projet ne peut pas être le fruit d'une seule personne.

Dédicaces

(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، الحمد لله ما تم جهد ولا ختم سعي إلا بفضلله وما تخطى العبد من عقبات وصعوبات إلا بتوفيقه ومعونته بفضل من الله أتممت مذكرة تخرجي، فله الشكر كله أن وفقني لهذه اللحظة، فاللهم أنفعني بما علمتني وأنفع بي والحمد لله على حسن التمام والختام.

أهدي ثواب هذا البحث إلى صاحب السيرة العطرة، والفكر المستنير، إلى من لا ينفصل اسمي عن اسمه، فلقد كان له الفضل الأول في بلوغي التعليم العالي بعد توفيق الله (والدي الحبيب: ميلود شوية) أطال الله في عمره.

وأهدي ثمرة جهدي ودراستي وفرحتي المنتظرة إلى من وضعتني على طريق الحياة وغمرتني بحبها وحنانها إلى من مهدت لي طريق العلم، إلى من شجعتني في بلوغي للخوض في ميادين العلم ودراسة الماجستير، إلى من كانت ملجأ في هذه الرحلة إلى من لهج لسانها بالدعاء لي (أمي الغالية شوية الزهرة) حفظها الله

وإلى الشموع التي تنير حياتي (إخواني وأخواتي)

أخواني: يوسف، عادل، صلاح الدين، إسلام شرف الدين أنتم مصدر الضوء في عمري

أخواتي: نور الهدى، هناء، إيمان، نريمان، كوثر... ضمادات، ضمانات، ضروريات، أنتم حصن وحرز وحب وسعادات

إلى أختي وزوجها وفلذات كبدها إلى من لقبوني "بالخلوة" (أسيل، راكان، ليان)

إلى روح جدتي الغالية التي تمننت وصولي دوماً إلى أعلى المراتب "دادة عيشة" طيب الله ثراها

إلى اللواتي سعدت برفقتهم وتقاسمت معهن المشوار الدراسي بحلوه ومره: جميلة، سارة، جمانة.

إلى كل من ساندني من قريب أو من بعيد إلى طاقم مكتبة الإتقان (عمر، عبد القادر) دمت في خدمة العلم والطلبة.

إلى طاقم المسجد الكبير الذين تفاعلوا في خدمتي ومساعدتي

إلى الذين مهدوا عثرات مسيرتي بدعائهم وأنسوا صعباتها بحبهم

وإلى جميع أساتذتي الكرام ممن لم يتوانوا في مد يد العون لي

أهدي إليكم جميعاً ثواب هذا الجهد والبحث فقد كنتم على الدوام ملهمي فعلى خطاكم أسير، وبعلمكم أفتدي، فجزاكم الله كل خير وأثابكم خير الجزاء.

وأخيراً إلى كل من ساعدني لإنجاز هذا العمل.

Dédicaces

الحمد لله الذي سخر لنا هذا وما كنا له مقرنين والحمد لله الذي ألهمنا الصبر والتوفيق لإنهاء مذكرة التخرج، الحمد لله حمداً طيباً مباركاً فيه. إلى بؤرة النور التي عبّرت بي نحو الأمل، واتّسع قلبه ليحبل حُلّمي حين ضاقت الدنيا، فرَوّض الصِّعاب من أجلي وقد أرضاني الله فيك يا أبي فهلاًّ رضيت عني. إلى من تتسابق الكلمات لتخرج معبرة عن مكنون ذاتها، إلى التي تمتن الحب وطالما كانت دعواتها عنوان دربي، إلى من أفضّلها على نفسي، كيف لا وقد ضحّت من أجلي اليك يا أمي أهديك نجاحي لتهديني الرضى والدعاء. إلى رفقاء البيت الطاهر، من كان لهم بالغ الأثر في كثير من العقبات والصعاب إخوتي: خليل، ياسر، المعتز بالله، سيف الدين وأخواتي: أحلام، سارة، فاطمة،

أدام الله عزّهم.

إلى من سكنوا همسات الروح واستوطنوا القلب أفراد عائلتي الأعزاء حفظهم الله .

إلى أولئك الذين يفرحهم نجاحنا، ويحزنهم فشلنا، إلى الأقارب قلباً ودماً ووفاءً .

إلى السند والصديقة والأخت، إلى اللتان طالما جعلتما من العسر يسراً: [عبلة] و [فداء].

إلى من تقاسمت معهم أجمل اللحظات وعبروا معي المشوار الدراسي وسعدت برفقتهم: آية، سارة، جمانة. إلى كل من جمعني بهم القرآن الكريم، ومن جمعتني بهم مقاعد الدراسة يوماً ما.

أخيراً إلى كل فرد ساعدني لتحقيق هذا العمل.

جميلة



Dédicaces

عظم المراد فهان الطريق فجاءت لذة الوصول... لتمحي مشقة السنين.. اهدي هذا العمل
إلى من قال فيهما الله سبحانه وتعالى (واخفض لهما جناح الذل من الرحمة وقل رب
ارحمهما كما ربياني صغيرا) الى من احمل اسمه بكل فخر إلى من حصد الأشواك عن دربي
ليمهد لي طريق العلم إلى ابي الغالي " محمد الصالح " الى اليد الخفية التي أزالته عن طريقي
الأشواك ،ومن تحملت كل لحظة ألم مررت بها وساندتني عند ضعفي وهزلي إلى أمي
الحبيبة "نصيرة" الى صديقة الايام والخطوة الاولى الى من كانت في الأيام العجاف سحابة
ممطرة... اختي دعاء الى قدوتي ومن كان لهم بالغ الأثر في كثير من العقبات... اخوتي غسان
،عبد المهيمن ،عبد القدوس ،اياد .الى رفيق الدرب، والايام جميعا بحلوها ومرها... خطيبي
بشير الى من تحلو بالود... وتميزوا بالوفاء والصدق والعطاء... إلى من برفقتهم سعدت
...ومن كانوا معي على طريق النجاح والخير إلى كل من كان سندي من قريب أو بعيد.

جمانة



Dédicaces

الحمد لله وكفى والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله ومن وفى أما بعد:

الحمد لله الذي وقفني لتأمين هذه الخطوة في مسيرتي الدراسية بمذكرتي هذه

ثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى مهداة إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله

وأدامهما نورا لدربي

لكل العائلة الكريمة التي ساندتني ولا تزال من إخوة وأخوات

إلى رفيقات المشوار اللاتي قاسمني لحظاته رعاهم الله ووفقهم:

آية، جميلة، جمانة

إلى كل قسم علم السموم وإدارة كلية البيولوجيا وجميع دفعة 2023

جامعة الشهيد حمه لخضر، وادي سوف.

إلى كل من كان لهم أثر على حياتي،

وإلى كل من أحبهم قلبي ونسيهم قلبي

سارة

Résumé

Résumé

Le thé vert, provenant de la plante *Camellia sinensis*, est considéré comme l'une des boissons les plus sûres et saines à consommer. Cependant, il existe quelques effets secondaires associés à sa consommation, en particulier chez les personnes allergiques à la caféine ou à la théine. La plupart des buveurs de thé ne souffrent que de légers effets secondaires, voire d'aucun, lorsqu'ils en boivent. Cependant, il est recommandé de le consommer avec modération et d'éviter cette boisson si vous êtes sensible à la caféine. Le thé est généralement disponible sous trois formes principales : le thé vert, le thé noir et le thé noir chinois. Récemment, il y a eu un intérêt croissant pour comprendre les bienfaits du thé sur le cœur, les vaisseaux sanguins et le métabolisme des composés flavonoïdes polyphénoliques présents dans le thé, qui peuvent être utilisés comme compléments alimentaires pour les patients. Certaines études ont décrit certains effets bénéfiques du thé ou des polyphénols sur des conditions médicales telles que l'hypertension, l'athérosclérose, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'obésité, grâce à leurs propriétés antioxydantes, anticoagulantes, anti-inflammatoires, hypotensives et hypocholestérolémiantes. Notre étude vise à examiner la toxicité du thé à El -Oued en identifiant les facteurs de risque qui y sont associés. Les résultats ont montré que la consommation de thé était plus répandue chez les femmes que chez les hommes (60% de femmes contre 40% d'hommes), notamment dans la tranche d'âge de 40 ans et plus (50% des individus). La consommation de thé vert était la plus courante (95%), tandis que le thé noir représentait 5% des cas. L'analyse des données a révélé qu'environ 34% des personnes consommaient plus d'une tasse de thé par jour en moyenne, d'une capacité de 60 ml. Après des entretiens avec les individus, il est devenu évident que le principal facteur de toxicité du thé n'était pas directement lié à la consommation de cette boisson, mais plutôt aux comportements et au mode de vie.

Mots clés: Thé vert, *Camellia sinensis*, toxicité du thé, maladies cardiovasculaires.

Abstract

Green tea, derived from the *Camellia sinensis* plant, is considered one of the safest and healthiest beverages for consumption. However, there are some side effects associated with its consumption, especially in individuals who are sensitive to caffeine or theophylline. Most tea drinkers experience few or no side effects when consuming it. Nevertheless, it is recommended to consume it moderately and avoid this beverage if you are sensitive to caffeine. Tea is usually available in three main forms: green tea, black tea, and Chinese black tea. Recently, there has been increasing interest in understanding the cardiovascular, metabolic, and dietary benefits of polyphenolic flavonoid compounds found in tea, which can be used as dietary supplements for patients. Some beneficial effects of tea or polyphenols on medical conditions such as hypertension, atherosclerosis, diabetes, high blood cholesterol, and obesity have been described, thanks to their antioxidant, anticoagulant, anti-inflammatory, hypotensive, and cholesterol-lowering properties. Our study aims to examine the toxicity of tea in El -Oued by identifying the associated risk factors. The results showed that tea consumption was more prevalent among women than men (60% women and 40% men), particularly in the age group of 40 years and older (50% of individuals). Green tea consumption was the most common (95%), while black tea accounted for 5% of cases. When analyzing the data, we found that approximately 34% of people consumed more than one cup of tea daily on average, with a capacity of 60 ml. After interviews with individuals, it became clear that the main factor contributing to tea toxicity was not directly related to the consumption of this beverage, but rather to lifestyle behaviors.

Key words: Tea green, *Camellia sinensis*, toxicity tea, cardiovascular diseases.

ملخص

الشاي الأخضر، القادم من نبات *Camellia sinensis*، يعتبر من أكثر المشروبات أماناً وصحة للاستهلاك. إلا أن هناك بعض الآثار الجانبية المرتبطة باستهلاكها، خاصة عند الأشخاص الذين يعانون من حساسية من الكافيين أو العفص. يعاني معظم شارب الشاي من آثار جانبية قليلة أو معدومة عند شربه. ومع ذلك، يوصى بتناوله باعتدال وتجنب هذا المشروب إذا كنت حساساً للكافيين. يتوفر الشاي عادة في ثلاثة أشكال أساسية: الشاي الأخضر والشاي الأسود والشاي الصيني الاسود. في الآونة الأخيرة، ظهر اهتمام متزايد لفهم فوائد القلب والأوعية الدموية والتمثيل الغذائي لمركبات الفلافونويد البوليفينولية الموجودة في الشاي، والتي يمكن استخدامها كمكمل غذائي للمرضى. تم وصف بعض الآثار المفيدة للشاي أو البوليفينول على الحالات المرضية، مثل ارتفاع ضغط الدم وتصلب الشرايين والسكري وفرط كوليسترول الدم والسمنة، وذلك بفضل خصائصها المضادة للأكسدة ومضادات التخثر والمضادة للالتهابات وخافضة للضغط وخفض الكوليسترول. تهدف دراستنا إلى فحص سمية الشاي في الوادي من خلال تحديد عوامل الخطر المرتبطة به. أظهرت النتائج: أن استهلاك الشاي كان أكثر انتشاراً بين النساء منه بين الرجال (60 % من النساء و 40 % من الرجال)، وخاصة في الفئة العمرية 40 سنة فما فوق (50% من الأشخاص). كان استهلاك الشاي الأخضر هو الأكثر شيوعاً (95%)، بينما كان الشاي الأسود يمثل 5 % من الحالات. عند تحليل البيانات، وجدنا أن حوالي 34 % من الناس يستهلكون أكثر من كوب واحد من الشاي يوميا في المتوسط سعة 60 مل. بعد المقابلات مع الأفراد، أصبح من الواضح أن العامل الرئيسي لسمية الشاي لا يرتبط ارتباطاً مباشراً باستهلاك هذا المشروب، بل بسلوكيات نمط الحياة.

الكلمات المفتاحية: الشاي الأخضر، سمية الشاي، أمراض القلب والأوعية الدموية، *Camellia*

sinensis

Sommaire

Sommaire

Remerciement	
Dédicaces	
Dédicaces	
Dédicaces	
Dédicaces	
Sommaire.....	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des Figures	
Introduction générale	1

PARTIE 1: Revue bibliographique

Chapitre I:Le thé: de la feuille à la tasse

1. Histoire:	4
2. Botanique et culture:	5
3.Chimie de thé:	6
3.1. Composition chimique du thé:	6
3.2. Les composition minéraux du thé:	9
4.Le types de thé (couleur):	10
5. Principales différences thé vert/thé noir:	13
6.Métabolisme et biodisponibilité:	14
6.1. Influence d'additifs tels que le jus de citron ou le lait dans le thé de boisson sur la biodisponibilité de ses constituants:	14
6.2. Le thé modifie la biodisponibilité de certains nutriments:	14

Chapitre II: Thé et Pathologies Cardiovasculaires

2.1 Notion de facteurs de risque	18
2.2 Physiopathologie de l'athérosclérose	18
2.2.1 Constitution de la plaque d'athérosclérose.	19
2.2.2 Complications de l'athérosclérose	20

2.3 Thé et MCV : études épidémiologiques	20
2.4 Thé et MCV: évaluation des marqueurs biochimiques.....	24
2.5 Thé et lipides.....	26
2.5.1 Thé et profil lipidique.....	26
2.5.2 Thé et oxydation des LDL.....	26
2.6 Thé et fonction de la cellule endothéliale	27
2.7 Thé et hypertension.....	27
2.8 Autres hypothèses mécanistiques	27
2.8.1 Thé et réactions inflammatoires	27
2.8.2 Thé et hémostase:	30

Chapitre III: THE ET PATHOLOGIES CANCEREUSES

3.1 Rappels sur la cancérogénèse.....	34
3.1.1 1° Phase : l'initiation.....	34
3.1.2 2° Phase : la promotion	35
3.1.3 3° Phase: la progression	36
3.2 Thé et cancer de l'œsophage	36
3.3 Thé et cancer de l'estomac	37
3.4 Thé et cancer de l'intestin.....	37
3.5 Thé et cancer du pancréas	38
3.6 Thé et cancers du sein, de l'ovaire	38
3.7 Thé et cancers cutanés	38
3.8 Autres hypothèses mécanistiques proposes	39
3.8.1 Thé et inhibition de l'urokinase	39
3.8.3 Thé et action antioxydante sur l'ADN	40
3.8.4 Thé et modulation d'activité enzymatique.....	40
3.8.5 Thé et modulation de la réponse aux chimiothérapies	41

Chapitre IV: Auters pistes de recherche

4.1 Thé et diabète:.....	43
4.2 Thé et ostéoporose	43

4.3 Thé et micro-organismes	44
-----------------------------------	----

Chapitre V: Le thé à l'officine

5.1 Thé : un antioxydant:	47
5.2 Thé et asthme	47
5.3 Thé et minceur:	48
5.4 Thé et carie:	48

PARTIE 2: Etude Statistique

Chapitre I : Matériel et Méthodes

1. Matériels et méthodes	52
1.1. Milieu d'étude :	52
1.2. Cadre de l'étude :	52
1.3. Type et durée de l'étude :	52
1.4. Population d'étude :	52
2. Etude statistique:	53
3. Les facteurs de risques:	53
3.1. Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables):	53
3.2. Les facteurs de risque modifiables:	53

Chapitre II : Résultats et Discussion

1-Résultats:	55
2-Discussion:	66
Conclusion et perspectives	70
Références bibliographiques.....	74
Annexes.....	80

Liste des abréviations

EC : épicatechine

ECG : gallate d'épicatechine

EGC : épigallocatechine

EGCG: gallate d'épigallocatechine

MCV: maladies cardiovasculaires

RLO: radicaux libres de l'oxygène

MPX: myeloperoxydase

DOX: doxorubicine

RR: risque relatif

IDM: infarctus du myocarde

PIP2: phosphatidyl inositol

PLC: phospholipase C

DG: diacylglycérol

TXA2: thromboxane A2

IP3: inositol triphosphate

PLA2: phospholipase A2

AA: acide arachidonique

AOM: Azoxyméthane.

Liste des tableaux

N° des tableaux	Titres des tableaux	pages
Tableau 01	Le Pourcentage de la matière sèche.	7
Tableau 02	Absorption du fer au cours des différents repas (%)	16
Tableau 03	Les calculs de risques relatifs (RR)	23
Tableau 04	Évalué les liens qui existaient entre la consommation en flavonoïdes et les décès toutes causes confondues)	24
Tableau 05	Une relation inverse entre la consommation de thé et la concentration plasmatique en homocystéine	26

Liste des Figures

N° des Figures	Titres des Figures	pages
Figure 01	Trois grandes familles de thé	6
Figure 02	Les différents types de thé (couleur)	11
Figure 03	Thé blanc –yin zhen–	11
Figure 04	Thé vert –lungching-	12
Figure 05	Thé jaune -ha shan huangya-	12
Figure 06	Thé oolong- dong ding-	12
Figure 07	Thé noir – keemun-	13
Figure 08	Galette de thé pu-Erth	13
Figure 09	Forme de théaflavines	14
Figure 10	Les composition du thé noir /vert	14
Figure 11	Le mécanisme de formation de l'athérosclérose	21
Figure 12	Consommation de thé à différents niveaux d'athérosclérose aortiqu	25
Figure 13	Mécanismes l'action anti-inflammatoire du thé	30
Figure 14	Les phases de l'hémostase	32
Figure 15	Structure méthylxanthine	47
Figure 16	Prévalence de la consommation de thé selon le sexe	55
Figure 17	Prévalence de la consommation de thé en fonction des tranches d'âge	56
Figure 18	Les différentes classes des types du thé	57
Figure 19	Variations de la marque dans le thé consommable	58
Figure 20	Variations de la quantité de thé consommée	59
Figure 21	Classements des personnes selon la méthode de préparation du thé	60
Figure 22	Taux de maladie chez les personnes	61
Figure 23	Classements de personnes selon le Temps de consommation de thé	62
Figure 24	Pourcentage des personnes fumeurs	63
Figure 25	Les effets secondaires du thé	64
Figure 26	Variations des valeurs du sucre qui a été mis dans le thé	65

Introduction générale

Le théier, dont le nom scientifique est *Camellia sinensis*, est un arbuste originaire d'Extrême-Orient, de la famille des Théacées. Il est cultivé pour ses feuilles qui fois séchées et plus ou moins oxydées, servent à la préparation par infusion du thé C'est une espèce voisine du camélia horticole (**LYDIA, 2012**).

Le thé, obtenu par infusion des feuilles de théier ou *Camellia sinensis*, est après l'eau la boisson la plus consommée dans le monde entier (**AHMED et al.,2008**).

De nombreuses méta-analyses d'études épidémiologiques ont examiné les relations entre consommation de thé vert et risque d'apparition de divers cancers. De plus, aucune étude clinique chez l'Homme n'a montré de réduction de risque de cancer.

Des études ont montré que le thé réduit l'absorption du fer, et elles ont également prouvé que les boissons très chaudes comme le thé (plus de 65 degrés Celsius) augmentent le risque de cancer de l'œsophage. Ils ont également conclu qu'il n'y a aucun avantage connu associé à la consommation de thé vert pendant le traitement du cancer. A l'inverse, on sait que le thé vert peut augmenter la toxicité des traitements de chimiothérapie et diminuer l'efficacité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Dans ce contexte, nous nous sommes principalement concentrés sur la vérification de la toxicité de différents types de thé sur la santé de l'homme et sa relation avec les maladies cardiovasculaires, qui sont la première cause de décès dans le monde, le cancer, le diabète, l'anémie et de nombre

uses maladies qui y sont liées.

La première partie de notre travail portera sur l'identification des types et des composants du thé et des méthodes de préparation. Ainsi que son rôle dans l'exacerbation des maladies cardiovasculaires, du cancer et autres.

La deuxième partie de ce travail est également détaillée pour l'étude expérimentale avec une description de la méthodologie en plus d'analyser les résultats obtenus et les discuter et d'atteindre des points de vue qui clôtureront cette thèse (**AHMED et al.,2008**).

PARTIE 1:
Revue bibliographique

Chapitre I

Le thé : de la feuille à la tasse

1. Histoire:

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

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

Sous la dynastie Tang (618-904 après J.C.), les Chinois commencèrent à boire suffisamment de thé pour assurer la célébrité d'un ouvrage lui étant consacré : le "ChaChing" ou "Livre du thé" écrit par LuYu, philosophe.

C'est lui qui a, en quelque sorte, instauré le culte du thé, décrivant comment le cultiver, le produire et l'apprécier. C'est sous la dynastie Song (960-1280) que les raffinements de la culture du thé s'épanouirent à la fois en Chine et au Japon.

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

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

Le thé a été importé en Europe en 1610 par les Hollandais, grâce à leur Compagnie des Indes occidentales. Les rumeurs qui attribuaient la longévité des Chinois à la consommation du thé firent accepter plus facilement son prix élevé.

Petit à petit, le thé devient une boisson à consommer en public, il faut boire du thé pour être à la mode. La première grande maison de thé londonienne est fondée en 1657, les grandes dynasties du thé se succèdent: Sir Thomas Lipton, Thomas Twinning ... Vers 1650, les Hollandais importèrent le thé en Amérique, mais les Anglais reprirent rapidement ce commerce et imposèrent des droits très élevés. Le thé devint rapidement un symbole de l'oppression imposée par les Britanniques aux colonies américaines, à tel point qu'en décembre 1773, des colons révoltés jetèrent des caisses de thé dans le port de Boston : c'est la "Boston Tea Party" et le début de la guerre d'indépendance des Etats-Unis.

Actuellement, le thé est la boisson la plus consommée dans le monde après l'eau. Le plus gros consommateur en Europe, avec 3 kg par an et par personne, est l'Irlande ; en France, la consommation moyenne est de 150 g par an et par personne (**YIS *etal.*,1983;D'après Unilever Research Laboratorium pour Lipton, 2016).**

2. Botanique et culture:

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

C'est un arbuste à feuilles persistantes pouvant atteindre 10-15 m de haut. Les feuilles sont dentelées, elliptiques : la face supérieure est d'un vert brillant tandis que la face inférieure est mate, d'un vert plus clair. Les jeunes pousses et les bourgeons sont recouverts d'un duvet blanchâtre (d'où la dénomination "pekoe" donnée aux bourgeons, qui signifie "duvet" en dialecte cantonnais)(YIS *et al.*,1983).

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

1) La cueillette: du thé est plus complexe qu'il n'y paraît : les feuilles ne doivent pas être arrachées par poignées mais tirées l'une après l'autre ; c'est pour cette raison que la cueillette se fait toujours à la main. Le nombre de feuilles cueillies à chaque passage est à prendre en compte pour déterminer la qualité du thé(ALBIN Michel,1999).

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

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

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

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

L'arôme se dégage et la couleur vire au brun-roux (HUBERT *et al.*, 2000 ; BOULLARD,2001).

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

6) Le triage et l'emballage : les feuilles sont tamisées afin d'effectuer un tri selon la taille. Le thé est ensuite conservé et emballé à l'abri de l'humidité : il est en effet très sensible à l'humidité ambiante et aux odeurs extérieures qu'il fixerait rapidement (**BOULLARD,2001**).

A partir de ce schéma général, on obtient trois grandes familles de thé:

- **Le thé noir** : les six étapes sont respectées; il s'agit d'un thé fermenté, de couleur sombre.
- **Le thé oolong** : l'étape 4 de fermentation est raccourcie, il s'agit d'un thé semi-fermenté.
- **Le thé vert** : ce thé n'a pas subi l'étape 4 de fermentation, il s'agit d'un thé non-fermenté.

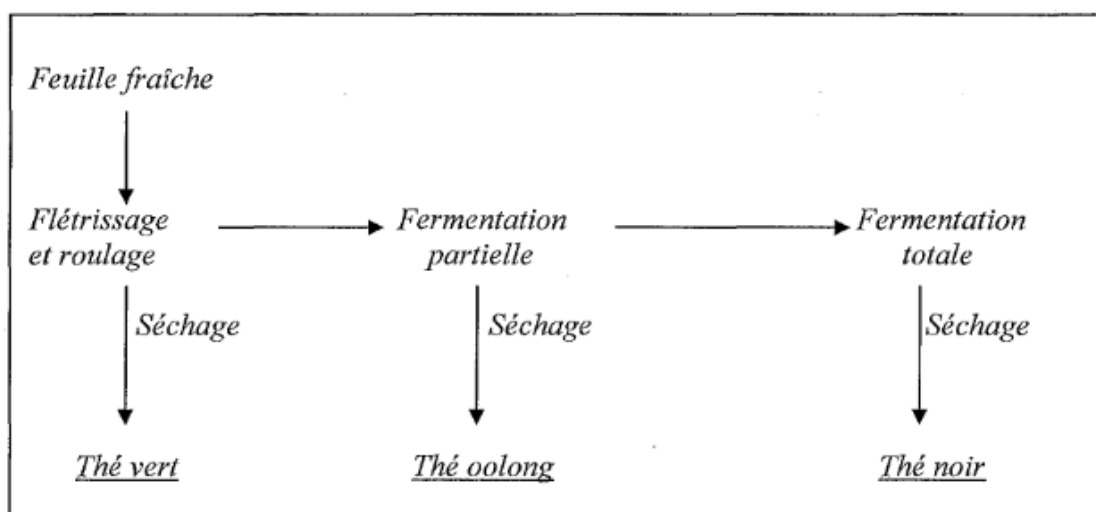


Figure01: Trois grandes familles de thé (BOULLARD, 2001)

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

3. Chimie de thé:

3.1. Composition chimique du thé:

Compte-tenu des effets bénéfiques potentiels traditionnellement attribués au thé, les scientifiques ont étudié de la composition de sa feuille. L'identification et la quantification de ses constituants se basent sur des méthodes analytiques classiques :

Spectre d'absorption, temps de rétention par rapport à des substances témoins dans des conditions identiques, chromatographie liquide haute performance (HPLC)(**COVES,1998**).

En croisant différentes études on évalue la composition moyenne d'une feuille de thé vert aux valeurs annoncées dans le tableau suivant (ces valeurs varient selon la nature du sol de culture, le climat.....):(BRONNER *et al.*,1998; BALENTINE, 1997; HARBOWY *et al.*,1997)

Tableau 01: La Pourcentage de la matiere seche (BRONNER *et al.*,1998)

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

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

Les flavonoïdes sont répartis en six classes (flavones, flavanones, isoflavones, flavonols, flavanols, anthocyanines), dérivés du 2-phényl-benzopyrane: Dans le thé, les principales classes représentées sont les **flavanols** et les **flavonols**(30% de la masse sèche):

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

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

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

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

❖ **Les tanins** La composition chimique du thé inclut des tanins, une famille chimique regroupant certains polyphénols ayant la propriété de se condenser avec un sucre ou une autre molécule à fort poids moléculaire.

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

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

Ce dernier est un produit de l'hydroxylation d'une flavanone. Alors que la plupart des dimères se lient au niveau des carbones C4 et C8 ou C2 et C7, les procyanidols du thé sont issus de l'association de deux carbones en C6 des catéchols. A côté, on a pu isoler des O- et C-glucosides de procyanidols au niveau de *Camellia sinensis*.

Ces tanins ont la propriété de se désagréger en présence d'eau bouillante, libérant leurs différents composés, alors qu'ils forment une solution colloïdale dans l'eau froide. En présence de sels ferriques, les tanins hydrolysables donnent un précipité bleu-noir, alors que le précipité des procyanidols est brun verdâtre (**BALENTINE *et al.*,2000**).

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

-la caféine ou théine, un alcaloïde retrouvé aussi dans le café et les boissons à base de cola, est responsable des propriétés stimulantes du thé (**D'après Unilever Research Laboratorium pour Lipton, 2016**).

La teneur en théine dans une tasse de thé est fonction des conditions d'infusion : durée, température, taille des feuilles et quantité de thé.

-la théobromine

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

❖ **Les acides aminés** (19 au total, dont la théanine ou γ -n-éthyl-glutamine) et les **acides organiques** (acides gallique, oxalique, malique, citrique, iso-citrique et cinchoninique) sont en partie responsables de la libération des multiples arômes des différentes variétés de thé.

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

❖ Egalelement:

-des éléments minéraux : phosphore, potassium, soufre surtout (teneur de l'ordre de 2mg/g de thé), magnésium, manganèse, fluor, aluminium, sodium (de 0.5 à 2 mg/g), fer, arsenic, cuivre, nickel, silicium, zinc, bore (de 0.005 à 0.5 mg/g), molybdène, plomb, cadmium, cobalt, sélénium, brome, iode, chrome, titane (< 0.005 mg/g) (nota : les composés potentiellement toxiques sont en très faibles quantités et surtout sont très peu biodisponibles, d'où l'absence de risque).

-des vitamines : C, E, B₁, B₂, B₃, B₅ et B₁₁. La vitamine E, étant liposoluble, n'est pas retrouvée dans l'infusion de thé (par contre, les vitamines B et C sont hydrosolubles). Quant à la vitamine C, elle n'est présente que dans le thé vert car elle est détruite par le processus de fermentation, mais, sensible à la chaleur, elle est aussi détruite lors de l'infusion (HOLLMAN, 1997).

3.2. Les composition minéraux du thé:**. Le potassium:**

Parmi les minéraux entrant dans la composition de la feuille de thé, ainsi que de l'infusé, on peut majoritairement citer le potassium. On dose des concentrations de l'ordre de 20 milligrammes (mg)/g ou 9000-34000 ppm (HOLLMAN, 1997).

. Le fluor:

D'autre part, on note une abondance de l'ion fluorure, de l'ordre de 3-200 ppm, la teneur étant proportionnelle à l'âge de la feuille. En moyenne, une tasse d'infusion de thé de 225 millilitres (ml) contient 1 mg de fluor. On en déduit les effets protecteurs du thé envers la formation de caries (HOLLMAN, 1997).

. L'aluminium:

On a dosé des concentrations de 20-11000 ppm d'ion aluminium. Les connaissances sur la neurotoxicité, ainsi que l'éventuelle implication de cet ion dans le développement de la maladie d'Alzheimer inquiète les chercheurs. Or, des recherches ont démontré la faible concentration de l'ion Al³⁺ au niveau de l'infusé, ainsi qu'une absorption intestinale de 0,1% de la quantité journalière d'aluminium ingéré. Cette faible présence d'ion libre résulte de la complexation avec, entre autres, les polyphénols de l'infusé (HOLLMAN, 1997).

. Les éléments minéraux à concentration mineure:

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

- calcium
- magnésium
- manganèse
- fer

D'autres minéraux sont présents à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/g}$

- zinc
- cuivre
- nickel

4. Le types de thé (couleur):

Vous allez à présent découvrir qu'il existe différents types de thé, six au total. On parle des couleurs de thé, puisque chacun des types de thé est nommé d'après la couleur qui le caractérise. Cependant, vous verrez aussi que, quel que soit la couleur du thé, son origine est la même, le *Camellia sinensis*, seule change la méthode de traitement des feuilles de thé. Autrement dit, une même feuille de thé cueillie peut devenir un thé blanc ou un thé vert, noir... (KAKUZO, 2006)



Figure 02: Les différents types de thé (couleur) (Site Web 02)

a. Le thé blanc:

Juste cueilli, il est flétri au soleil puis séché au four. Il passe presque directement du théier à la théière ! Cependant, il s'agit d'une méthode de transformation difficile à maîtriser.



Figure 03 : Thé blanc –yin zhen–(Site Web 02)

b. Le thé vert:

Pour l'élaboration d'un thé vert, la feuille ne subit pas d'oxydation; elle est chauffée de façon à arrêter le processus d'oxydation naturelle. Les Chinois chauffent ces feuilles à haute température (au wok par exemple), les Japonais utilisent la vapeur chaude (KAKUZO, 2006)



Figure 04: Thé vert –lungching- (Site Web 02)

c. Le thé jaune:

Cette couleur de thé est assez rare. Il s'agit d'un thé très légèrement fermenté sous une couche de paille.



Figure 05: Thé jaune -ha shanhuangya-(Site Web 02)

d. Le thé bleu-vert:

Aussi appelé Oolong ou Wulong, il s'agit d'un thé semi-oxydé. Il peut être peu oxydé, moyennement oxydé ou fortement oxydé. L'oxydation est stoppée au moment souhaité (KAKUZO, 2006)



Figure 06: Thé oolong- dong ding-(Site Web 02)

e. Le thé noir (ou rouge):

Il s'agit d'un type de thé dont la feuille est complètement oxydée. Les occidentaux l'appellent thé noir car sa feuille, complètement oxydée, est de couleur noire ; alors que les Chinois le nomment thé rouge puisqu'ils attribuent une couleur au thé non pas sur la base de la couleur de la feuille mais sur celle de la liqueur (issue de l'infusion des feuilles).



Figure 07: Thé noir – keemun-(Site Web 02)

f. Le thé sombre:

Egalement nommés Pu Erh, Pu Er ou thés post-fermentés, ils sont présentés en vrac ou en galette, crus ou cuits. Il s'agit de thé vieillis en cave (ou dont le vieillissement a été accéléré) qui développent des notes de sous bois, voire des notes animales. Le pu-Erh est le seul type de thé qui peut se bonifier avec l'âge (KAKUZO, 2006).



Figure 08: Galette de thé pu-Erth (Site Web 02)

5. Principales différences thé vert/thé noir:

Outre cette perte de vitamines, la fermentation entraîne d'autres modifications dans la Composition du thé. Les catéchines incolores du thé vert sont transformées en différents produits, de couleur orange-jaune à rouge-brun, par une série de réactions de **condensation oxydative** conduisant à la formation d'un grand nombre de composés polyphénoliques organoleptiques volatiles. C'est par ce mécanisme que le thé noir, et à un degré moindre le thé oolong, acquiert sa couleur, son arôme et modifie son astringence. L'oxydation des catéchines en **quinones** actives est la première modification observée au cours de la fermentation, catalysée par la polyphénol oxydase.

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

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

L'acide gallique peut être oxydé en **quinone d'acide gallique** par la même enzyme, il réagit avec les quinones de catéchine pour former des acides théaflaviques, ou avec les quinones de gallocatéchines pour former les théaflagallines. Ainsi, la principale modification à l'origine de la différence thé vert/thé noir est la disparition des catéchines (85%) au cours de la fermentation, on en retrouve 10% sous.

Forme de théaflavines et d'acides théaflaviques, et 5 % se condensent pour donner naissance à des molécules polyphénoliques non identifiées, hydrosolubles (pigment brun à noir du thé) (**BALENTINE et al., 1997**).

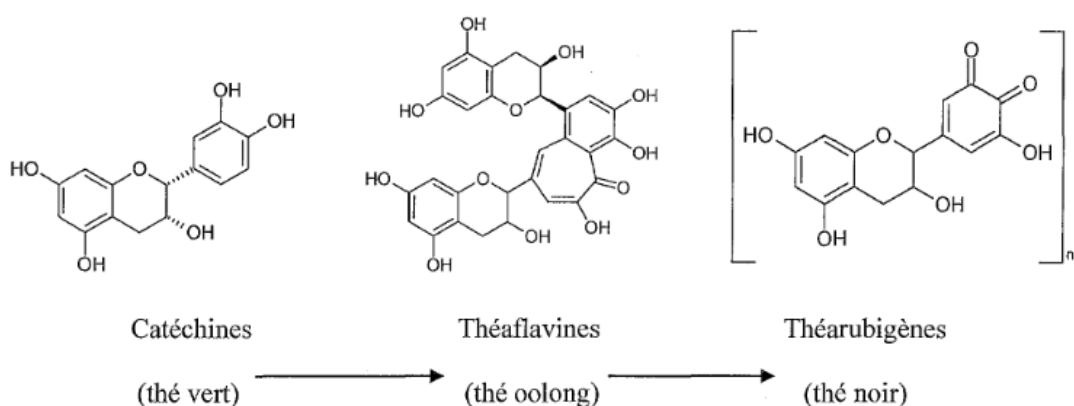


Figure 09: Forme de théaflavines (BALENTINE et al., 1997).

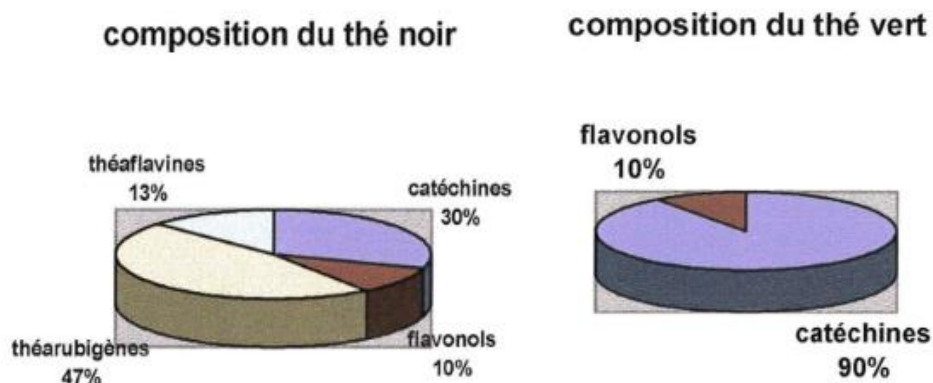


Figure 10: Les composition du thé noir /vert(BOULLARD *et al.*,2001)

6.Métabolisme et biodisponibilité:

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

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

L'étude de Van het Hofa comparé les taux sanguins de catéchines totales après absorption de thé noir et de thé noir + lait. Les résultats obtenus montrent que les taux sanguins en catéchines totales ne sont pas modifiés après addition de lait. Cette étude confirme les résultats d'autres auteurs (VAN HET *et al.*,1999).

Aucune étude n'évoque une éventuelle modification de la biodisponibilité des constituants du thé par le jus de citron.

6.2. Le thé modifie la biodisponibilité de certains nutriments:

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

Les polyphénols ont en effet une structure qui leur permet de chélater les minéraux (il y a formation d'un complexe entre les flavonoïdes du thé et les minéraux, grâce aux fonctions hydroxyles des cycles aromatiques (MANACH *et al.*,2000).

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

La consommation de thé peut entraîner une baisse de l'absorption du fer non héminique, voire même du statut en fer : de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme sont

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

Il semble en fait que le thé n'interfère pas avec le fer héminique inhibiteur ne concernerait que l'absorption du fer non-héminique de la viande, son effet Pour restaurer une absorption martiale normale, il est préconisé d'associer à la prise de thé une prise de vitamine C, en ajoutant par exemple un jus de citron au thé : en effet, l'acide ascorbique stimule l'absorption du fer et compense ainsi l'inhibition par le thé (**HAMDAOUI *et al.*,1996;JBRUNE *et al.*, 1989; DISLER P.B., LYNCH *et al.*,1975).**

Rossander *et al* ont mesuré l'absorption du fer au cours d'un repas test composé de 15 g de fromage avec un café ou un thé (150 ml dans les deux cas), associé ou non à un jus d'orange (correspondant à un apport de 70 mg d'acide ascorbique) ou à 50 g de bacon avec un œuf (le jaune d'œuf inhibe également l'absorption du fer) (**JROSSANDER *et al.*,1975).**

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 02:Absorption du fer au cours des différents repas (%) (JROSSANDER *et al.*, 1975)

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

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

L'acide ascorbique du jus d'orange permet de s'opposer à cette inhibition. Il semble que l'inhibition de l'absorption du fer par le thé est d'environ 60- 70% si le thé est consommé simultanément à des aliments donneurs de fer (indépendamment de la force du thé : étude menée avec différentes concentrations en flavonoïdes du thé) alors qu'elle est de 20% si le thé est consommé à distance (**HERCBERG *et al.*,2000).**

D'une manière générale, on peut dire que, chez les personnes ayant un statut normal en fer avec des apports alimentaires suffisants, la consommation de thé n'est pas néfaste.

On conseillera cependant aux sujets à risques (statut marginal en fer, femmes enceintes, enfants en période de croissance, végétaliens dont l'apport en fer se fait exclusivement sous forme non-héminique) de consommer le thé en dehors des repas afin de ne pas interférer avec l'absorption du fer (et autres oligo-éléments) et, si le thé fait partie du repas, d'y associer une source d'acide ascorbique jus d'orange, de citron ou complément alimentaire) ou un autre promoteur de l'absorption du fer (viandes, poissons par exemple) pour compenser l'effet inhibiteur **(ZIJP LM et al.,2000)**.

A propos des autres minéraux, les données sont plus rares et moins affirmatives : le thé Favoriserait la biodisponibilité du cuivre et diminuerait celles du zinc, de l'aluminium, et du calcium sans altérer la densité osseuse (phénomène transitoire).du calcium sans altérer la densité osseuse (phénomène transitoire) **(ZIJP LM et al.,2000)**.

-Les protéines peuvent parfois se lier aux polyphénols et ainsi voir leur absorption diminuée, mais aucun effet anti-nutritionnel n'est signalé.

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

Le thé étant, dans notre culture, consommé plutôt à distance des principaux repas, les interférences citées précédemment sont probablement négligeables, cas excepté du fer **(ZIJP LM et al.,2000)**.

Chapitre II
The et Pathologies
Cardiovasculaires

Des études épidémiologiques ont évoqué une action protectrice du thé vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (MCV). Les scientifiques ont cherché à mieux comprendre les mécanismes impliqués.

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

Le mode de vie des sociétés occidentales est largement incriminé dans l'étiologie de ces maladies : alimentation déséquilibrée (athérogène et hypercholestérolémiant), stress, tabagisme, hypertension artérielle, activité physique diminuée ...

2.1 Notion de facteurs de risque

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

Parmi les principaux évoqués, on retiendra :

- le patrimoine héréditaire : métabolisme du cholestérol, tolérance au glucose, métabolisme de la paroi artérielle, sexe.

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

- l'environnement : alimentation (quantité et nature des graisses, des glucides, rapport oxydants/antioxydants), mode de vie, tabagisme, stress psychosocial, activité physique (TEWARY, 2000).

2.2 Physiopathologie de l'athérosclérose

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

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

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

- des cellules musculaires lisses, venues du média artériel, qui prédominent dans la zone scléreuse,

- des leucocytes venus du sang (monocytes-macrophages en majorité, et lymphocytes T).

Les plaques se forment sur plusieurs décennies, à partir d'épaississements fibreux normaux (DEVULDER,1998 ; ASTAIGNE *et al.*,1998 ; GIBOURDARIAS *et al.*,1998).

2.2.1 Constitution de la plaque d'athérosclérose.

Elle résulte de l'association de différents facteurs :

2. 2.1.1 Inflammation

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

2.2.1.2 Dépôt lipidique

Une hypercholestérolémie, qu'elle soit d'origine exogène (nutritionnelle) ou endogène (déficit en récepteurs aux LDL par exemple), est un des facteurs étiologiques de l'athérosclérose. En effet, dans ce contexte, on observe une augmentation du taux plasmatique de LDL (Low Density Protein : lipoprotéine responsable du transport du cholestérol du foie vers les organes) (HERTOOG M, 1993).

2.2.1.3 Thrombose

Elle marque l'évolution de l'athérosclérose.

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

En réalité, on l'a vu, le mécanisme de formation de l'athérosclérose est beaucoup plus complexe: les trois grands axes évoqués (inflammation, oxydation des LDL et dépôts lipidiques, thrombose) sont étroitement liés, s'auto-entretiennent via de multiples interactions, sans qu'on sache avec certitude la chronologie des différents phénomènes(DEVULDER,1998)

.

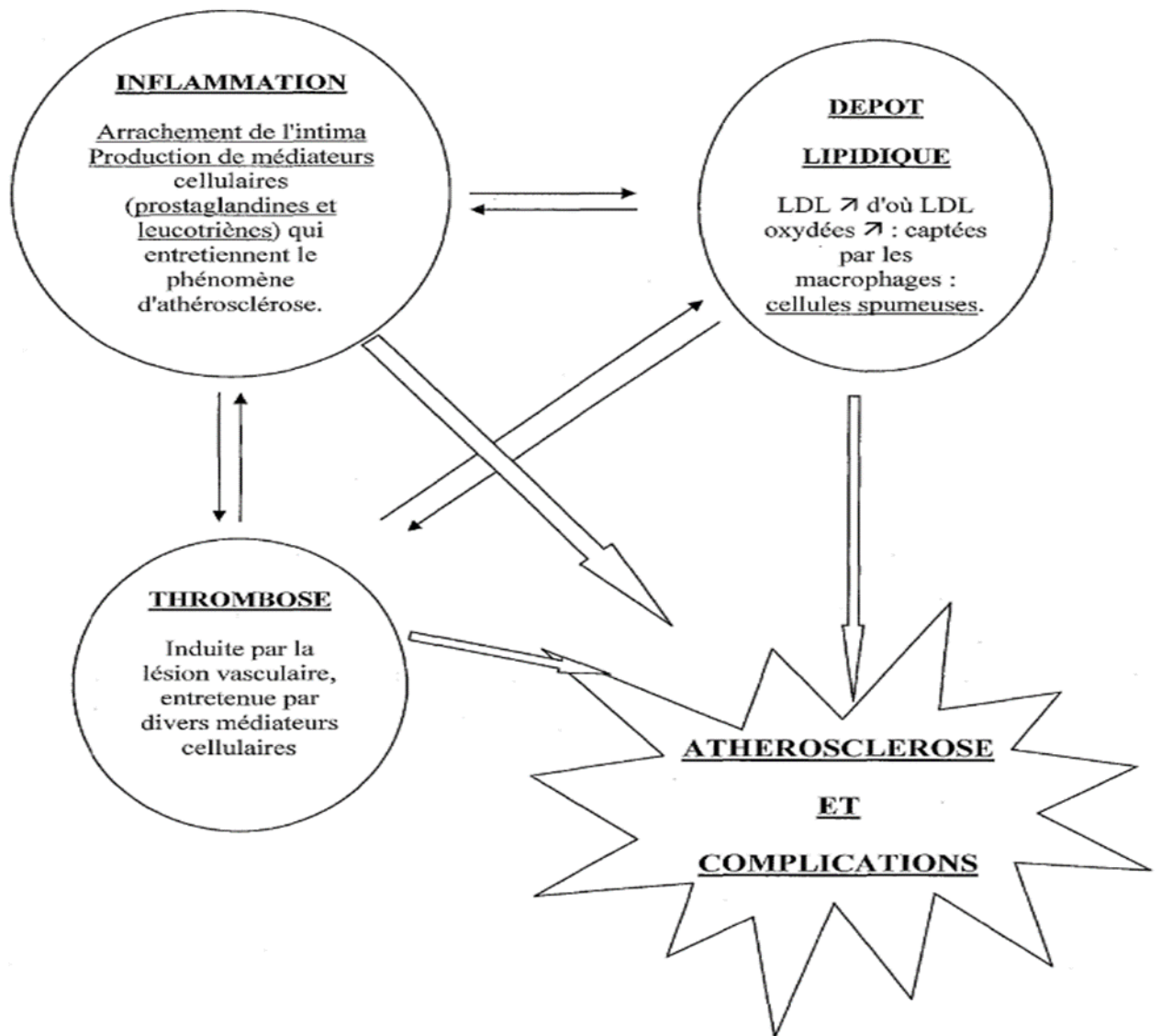


Figure11: Le mécanisme de formation de l'athérosclérose (DEVULDER,1998)

2.2.2 Complications de l'athérosclérose

Ce qui fait de l'athérosclérose une maladie, c'est sa plus ou moins grande rapidité d'évolution et la plus ou moins grande fréquence des complications. Après rupture de la plaque d'athérosclérose à partir de la paroi artérielle et activation des mécanismes de thrombose. (DEVULDER, 1998).

2.3 Thé et MCV : études épidémiologiques

Évaluation de la teneur totale en flavonoïdes (quercétine, kaempférol, myricétine...) : la consommation en flavonoïdes a été divisée en tertiles :

Faible (de 0 à 19.0 mg/jour), moyenne (de 19.1 à 29.9 mg/jour), importante (supérieure à 29.9 mg/jour).

Des informations sur l'exposition tabagique et sur l'activité physique de chaque individu ont été collectées.

En ce qui concerne l'historique médical, ont été signalées les personnes présentant un diabète, une pathologie chronique non spécifique des poumons, un cancer ainsi que des pathologies cardiovasculaires.

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

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

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

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

Au cours des 5 années d'étude, 185 hommes sont morts, dont 43 de maladie coronaire.

Parmi eux, 20 ne présentaient aucun historique de pathologie cardiaque au début de l'étude. Les auteurs observent une relation inverse significative entre la consommation en flavonoïdes et la mortalité due à des maladies coronaires, ainsi qu'une association inverse juste significative avec l'incidence du premier infarctus du myocarde (fatal ou non). Il ressort des résultats obtenus que le risque relatif de mortalité par maladie coronaire et l'incidence du premier infarctus du myocarde (IDM) est environ 50 % inférieur dans le tertile "consommation importante" par rapport au tertile "faible consommation" de flavonoïdes.

Il était important, compte-tenu des variations d'âges, d'antécédents médicaux et de mode de vie, d'ajuster les calculs de risques relatifs (RR), sans quoi il aurait été impossible de discerner les effets propres aux flavonoïdes : il y aurait eu trop d'interférences entre divers facteurs pouvant influencer les critères étudiés et aucune conclusion n'aurait été utilisable, l'étude n'aurait pas de réel intérêt (**GELEIJNSE *et al.*, 1999**).

Les résultats ajustés sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 03: Les calculs de risques relatifs (RR)(GELEIJNSE *et al.*, 1999)

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

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

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

IC : intervalle de confiance.

-Au regard des résultats, on peut dire que la correction du calcul du RR souligne de façon plus marquée la relation inverse entre la consommation de flavonoïdes et les décès par accidents coronaires, ce qui donne plus de valeur et de sens au rôle protecteur évoqué des flavonoïdes vis-à-vis des pathologies coronaires (GELEIJNSE *et al.*, 1999).

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

Tableau 04:Évalué les liens qui existaient entre la consommation en flavonoïdes et les décès toutes causes confondues) (GELEIJNSE *et al.*, 1999)

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

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

IC : intervalle de confiance.

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

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

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

Une autre étude dans un district défini de Rotterdam, réalisée de août 1990 à juin 1993, s'est intéressée au lien qui existait entre la consommation de thé (source majeure de flavonoïdes dans les pays occidentaux) et l'athérosclérose aortique dans la population générale (hommes et femmes de 55 ans et plus : 7 983 personnes au total, sans maladie cardiovasculaire au départ). Les apports alimentaires ont été évalués par des diététiciens et l'athérosclérose a été mesurée par radiographie en visualisant des plaques calcifiées au niveau de l'aorte. Trois degrés d'atteintes aortiques ont été définis : "faible" (diamètre des plaques <1 cm), "modéré" (diamètre compris entre 1 et 5 cm) et "sévère" (diamètre des plaques > 5 cm) (GELEIJNSE *et al.*, 1999).

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

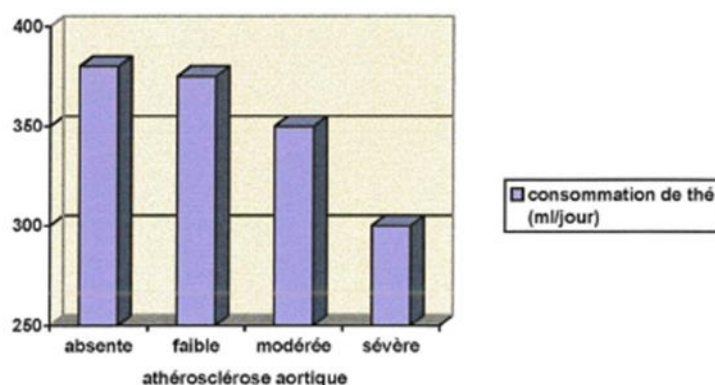


Figure 12: Consommation de thé à différents niveaux d'athérosclérose aortique (communication personnelle, Réunion Thé et santé, COVES S, 2016)

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

Les résultats ajustés ont montré une association inverse et significative entre la consommation de thé et les atteintes athérosclérotiques sévères de l'aorte.

on notera que la grande majorité de ces études observe une relation inverse entre consommation de thé et incidence des maladies cardiovasculaires (communication personnelle, Réunion Thé et santé, COVES S, 2016).

2.4 Thé et MCV: évaluation des marqueurs biochimiques

L'effet anti-athérogénique des catéchines du thé a été examiné chez les souris prédisposées à l'athérosclérose, déficientes en apoprotéine apo(E). Des souris mâles déficientes en apo(E), âgées de 10 semaines, ont été soumises à une diète favorisant l'athérome pendant 14 semaines ; sur cette durée, un groupe (thé) consommait de l'eau supplémentée en extrait de thé vert (0.8 g/L), et un autre groupe (contrôle) ne recevait que de l'eau. L'extrait de thé contenait (en g/100g) : EGCG : 58.4 ; EGC : 11.7 ; EC : 6.6 ; GCG : 1.6 ; ECG : 0.5 ; caféine : 0.4. La quantité estimée de catéchines ingérée était de 1.7 mg/jour/souris (MURA *et al.*, 2001).

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

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

Olthof et al. ont mesuré les effets du thé noir sur le taux plasmatiques d'homocystéine chez 20 sujets sains (hommes et femmes) (OLTHOF M. *et al.*, 2001).

La consommation quotidienne de 4 g de thé noir solide (contenant approximativement 4.3 mmol de polyphénols, l'équivalent de 2 L de thé noir corsé) augmente les taux plasmatiques d'homocystéine : en post-prandial, l'augmentation observée est de 11 % par rapport au témoin (IC : 95 %, 0.6-1.5) ce qui n'est pas significatif.

Selon cette étude, il semble que la consommation accrue de thé soit un facteur qui augmente les taux plasmatiques d'homocystéine, pouvant ainsi suggérer une augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant, il faut noter que les doses de thé étudiées sont très largement supérieures aux doses quotidiennes habituellement consommées (JACQUES *et al.*, 2001).

Ont examiné la relation entre les concentrations plasmatiques en homocystéine et les habitudes alimentaires chez 1960 hommes et femmes, âgés de 28 à 82 ans entre 1991 et 1994. Les résultats montrent une relation inverse entre la consommation de thé et la concentration plasmatique en homocystéine :

Tableau 05: Une relation inverse entre la consommation de thé et la concentration plasmatique en homocystéine (JACQUES *et al.*, 2001)

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

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

Les quelques études disponibles sur le sujet ne permettent pas à l'heure actuelle de conclure sur l'influence du thé sur la concentration d'homocystéine plasmatique (JACQUES *et al.*, 2001).

2.5 Thé et lipides

2.5.1 Thé et profil lipidique

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

Chez les animaux de laboratoire, il semble que le thé ait des effets hypocholestérolémiants. Des thés de Chine correspondant à différents niveaux de fermentation ont été testés sur des rats hypercholestérolémiques. Pendant huit semaines, les rats ont été supplémentés avec les différents extraits de thé, parallèlement à un régime hypercholestérolémiant (YANG *et al.*, 1997).

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

Tous les thés ont diminué l'index athérogénique et augmenté le rapport HDL-cholestérol/cholestérol total, sans pour autant modifier de façon significative le taux de HDL-cholestérol et le taux de triglycérides, ce qui confirme la baisse du taux de cholestérol total (YANG *et al.*, 1997).

2.5.2 Thé et oxydation des LDL

Les études sur l'oxydation des LDL ont des conclusions parfois contradictoires; cependant elles n'utilisent pas toutes la même méthodologie : de ce fait, les résultats n'excluent pas pour autant les uns les autres. En 1997, les résultats publiés par sont en faveur d'une action antioxydante du thé sur les LDL (ISHIKAWA *et al.*, 1997).

Leur expérimentation a été réalisée en deux volets.

Il s'agissait d'une étude *in vitro* où des catéchines et des théaflavines (25-400 µmol/L) avaient été ajoutées à du plasma et mises ensuite à incuber pendant 3 heures à 37°C.

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

D'autres études ne retrouvent pas cet effet du thé sur l'oxydation des LDL (VAN HET HOF *et al.*, 1997; Mc ANUS *et al.*, 1998).

2.6 Thé et fonction de la cellule endothéliale

Étude montre donc que la consommation de thé noir, sur du court ou long terme, améliore la fonction de la cellule endothéliale chez les patients atteints de maladies coronaires. Le mécanisme précis de cette action n'est, à ce jour, pas élucidé (**HENRY *et al.*,1984**).

2.7 Thé et hypertension

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

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

La pression artérielle mesurée dans les deux groupes à l'issue de cette étude montre un effet anti-hypertenseur potentiel du thé (**HENRY *et al.*,1984**).

2.8 Autres hypothèses mécanistiques

2.8.1 Thé et réactions inflammatoires

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

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

Elle est le résultat de l'enchaînement de diverses étapes : les lésions cellulaires primitives provoqueront des réactions vasculaires (hyperhémie par vasodilatation puis exsudation de plasma et de protéines plasmatiques du fait de l'augmentation de la perméabilité capillaire, conduisant à un œdème et entraînant une douleur) (**CASTAIGNE, 1998**).

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

Les facteurs chimiotactiques ainsi libérés attirent sur les lieux d'autres cellules immunitaires : les basophiles, les éosinophiles, les neutrophiles qui sont capables de

phagocytose (= digestion des bactéries, substances étrangères et produits résultant de la dégradation locale des tissus)

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

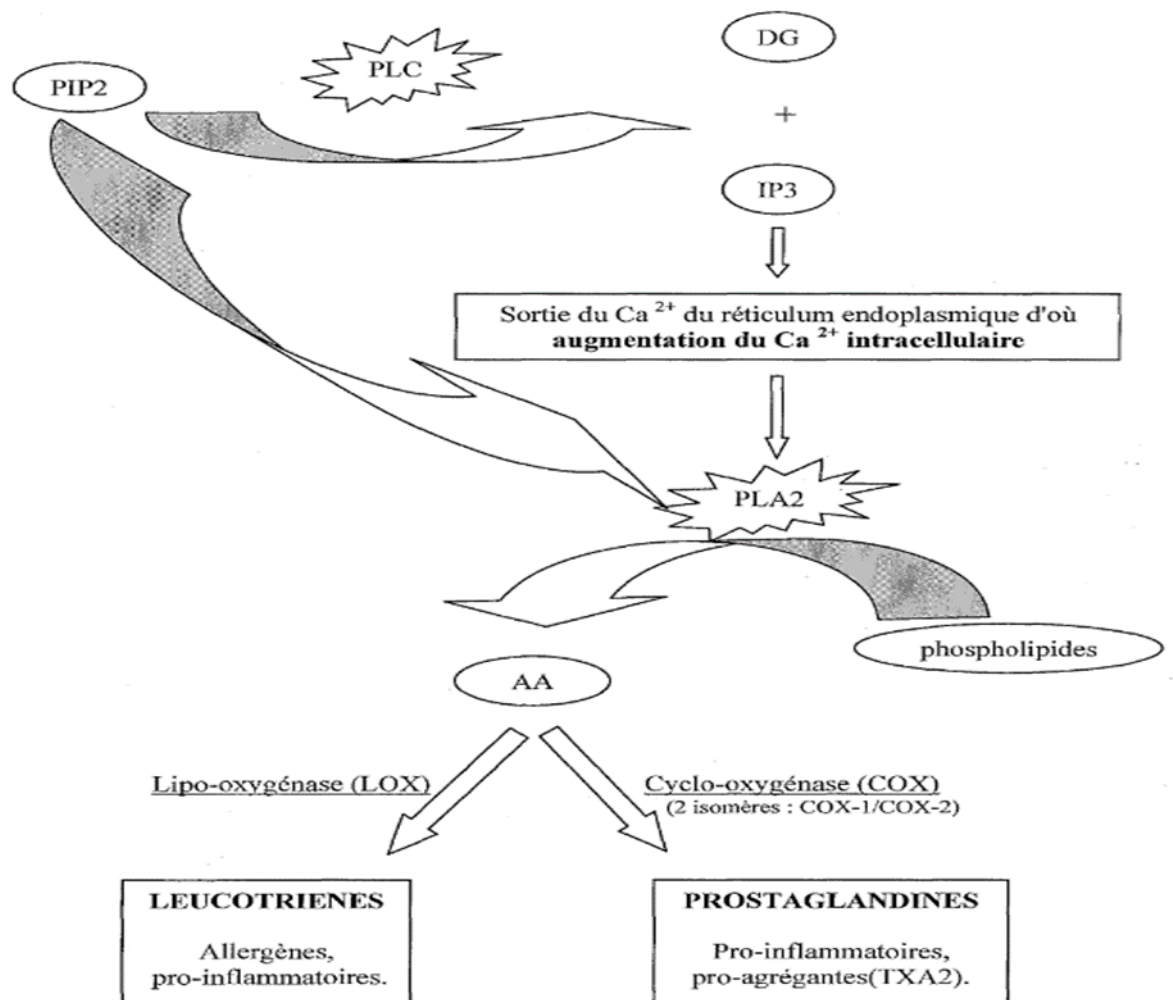
D'autre cellules, les macrophages arrivent sur le terrain et nettoient le foyer inflammatoire, les fibroblastes prolifèrent et reconstituent le tissu atteint.

Les macrophages agissent par phagocytose, ils libèrent donc aussi des radicaux libres ; ils sécrètent également une interleukine IL1, qui sert de messenger pour les lymphocytes

qui entrent alors en jeu (lymphocytes tueurs, lymphocytes producteurs d'anti-corps) :

c'est une " hormone de l'inflammation."

La voie de synthèse des prostaglandines, du thromboxane et des leucotriènes à partir des phospholipides membranaires (PIP2), essentielle dans le processus inflammatoire, est schématisée ci-après (**CASTAIGNE, 1998**).



PIP2: phosphatidyl inositol IP3: inositol triphosphate

PLC: phospholipase C PLA2: phospholipase A2

DG: diacylglycerol AA: acide arachidonique

TXA2: thromboxane A2

Figure 13: Mécanismes l'action anti-inflammatoire du thé (MIDDLETON *et al.*, 2000)

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

Effet antioxydant:

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

Effet sur le métabolisme des prostaglandines:

L'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes, y compris ceux du thé, passe en partie par l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique, donc de la production de prostaglandines pro-inflammatoires (MIDDLETON *et al.*, 2000).

Effet sur les cellules de l'inflammation:

On suppose également une action des flavonoïdes sur les différentes cellules de l'inflammation :

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

- inhibition de la prolifération, des sécrétions et de la dégranulation des mastocytes : des basophiles, l'équivalent des mastocytes mais dans le compartiment sanguin, mis en contact avec de la quercétine (50µmol) pendant 30 minutes, remis en suspension après deux rinçages, répondent à la présence d'antigène par une libération normale d'histamine.

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

- inhibition de la migration des leucocytes.

- inhibition de la dégranulation des éosinophiles.

- inhibition de l'activité pro-inflammatoire des plaquettes (par libération de TXA₂, des érotonine, TGF-β (tumorgrowth factor)).

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

Ce ne sont pour l'instant que des pistes de recherche, des observations qui mériteraient confirmation, mais qui ouvrent des hypothèses de travail intéressantes (**MIDDLETON *et al.*, 2000**).

2.8.2 Thé et hémostasie:

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

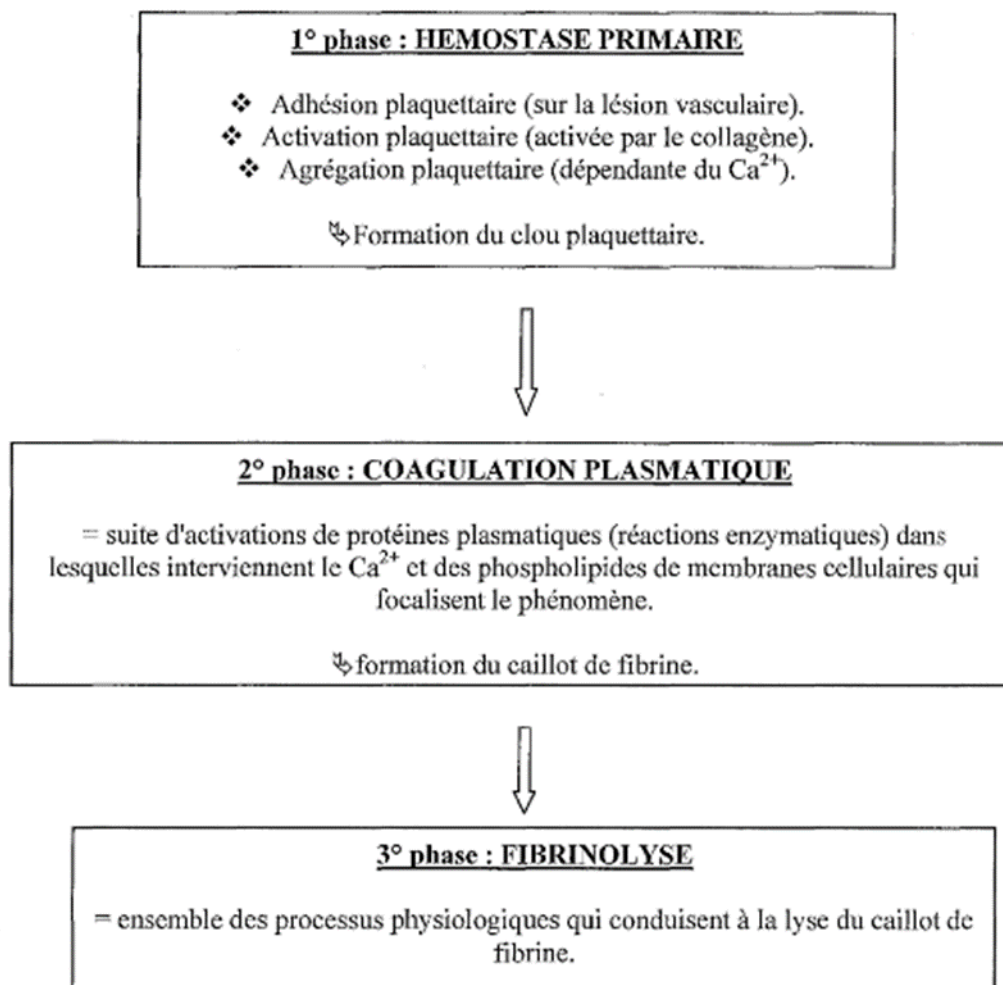


Figure14: Les phases de l'hémostase (PIGNATELLI *et al.*,2000)

La catéchine et la quercétine inhibent la production plaquettaire de peroxyde d'hydrogène induite par le collagène. L'association de 5 $\mu\text{mol/L}$ de quercétine avec 25 $\mu\text{mol/L}$ de catéchine réduit de façon significative cette production d' H_2O_2 induite par 10 puis 20 mg/L de collagène, alors qu'à des concentrations identiques, aucune des deux molécules testées ne sont efficaces si elles sont utilisées seules (PIGNATELLI *et al.*,2000).

Les deux flavonoïdes inhibent l'agrégation plaquettaire induite successivement Par 10 puis 20 mg/L de collagène (le taux d'inhibition est conditionné par les concentrations utilisées.

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

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

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

l'athérosclérose. Plusieurs mécanismes semblent donc imbriqués, plusieurs molécules sont impliquées, et il est plus que probable qu'il y ait une synergie d'action, ce qui rend encore plus complexes (mais aussi plus intéressants) les travaux à venir (**PIGNATELLI *et al.*,2000**).

Chapitre III
THE ET PATHOLOGIES
CANCEREUSES

3.1 Rappels sur la cancérogénèse.

Le cancer représente en Algérie, comme dans la plupart des pays industrialisés, un problème majeur de santé publique par le nombre de personnes atteintes, par l'augmentation du nombre de nouveaux cas chaque année et par la gravité de la maladie dont l'issue est souvent fatale à court terme. Il implique des traitements lourds pour le patient et qui représentent une charge socio-économique importante (**ANDRIEU *et al.*, 1997**).

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

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

Ces deux états sont qualifiés de stades pré-cancéreux qui peuvent être franchis lorsque les cellules deviennent franchement anormales, formant une tumeur in situ. Si celle-ci se développe et atteint les tissus environnants, on parle de cancer invasif, dont certaines cellules, migrent par voie sanguine ou lymphatique, vont plus ou moins rapidement former des métastases à distance (**ANDRIEU *et al.*, 1997**).

La cancérogénèse est en fait un processus qui résulte de l'expansion clonale d'une cellule, qui a acquis par le jeu de l'accumulation de mutations génétiques, des avantages de croissance. L'évolution d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse, puis vers un cancer clinique est longue et se fait en trois principales phases :

3.1.1 1^o Phase : l'initiation

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

Cette étape est irréversible et correspond à une immortalisation cellulaire.

La cellule initiée répond anormalement aux signaux de son environnement (insensibilité aux facteurs inhibiteurs de croissance, de différenciation cellulaire ou de mort cellulaire programmée), sa régulation homéostasique est perturbée (**ANDRIEU *et al.*, 1997**).

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

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

Les cancérogènes chimiques peuvent aussi provoquer des altérations primaires de l'ADN: alkylation des bases, formation d'adduits, de pontages ou de coupures de brins d'ADN.

Les radicaux libres oxygénés participent largement à la production d'altérations de l'ADN: le nombre total de dommages oxydatifs par cellule a été estimé à 104 par jour.

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

de la capacité de la cellule à métaboliser les agents chimiques (métabolisation qui peut, selon le cas, activer ou inactiver la molécule toxique : cas des monooxygénases à cytochrome P450 qui rendent plus hydrophiles les molécules hydrophobes, facilitant ainsi leur élimination urinaire après les réactions de détoxification de la phase II ; dans des cas particuliers, ces mêmes enzymes activent certains cancérogènes chimiques comme le benzo (a)pyrène, l'aflatoxine BI par exemple.) (ANDRIEU *et al.*, 1997).

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

De l'efficacité des systèmes cellulaires de réparation de l'ADN : dans la majorité des cas, les lésions de l'ADN sont prises en charge par ces mécanismes dont la fonction est d'éliminer la lésion et de restaurer l'intégrité structurelle et fonctionnelle de l'ADN :

Cette réparation fidèle a lieu dans 85% des cas. Dans quelques cas, la réparation est dite infidèle (système SOS) : la survie de la cellule est assurée mais des lésions mutagènes peuvent persister : naissance d'une cellule initiée (ANDRIEU *et al.*, 1997).

3.1.2 2° Phase : la promotion

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

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

Tous conduisent à la perturbation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, de l'expression des gènes, des mécanismes de signalisation cellulaire jusqu'à l'inhibition de la communication intercellulaire). La production de radicaux libres oxygénés provenant du métabolisme cellulaire ont été mis en cause dans les mécanismes de promotion tumorale : divers types de promoteurs tumoraux peuvent favoriser la formation d'espèces réactives oxygénées (mécanismes directs ou indirects) (ANDRIEU *et al.*, 1997).

La détoxification des RLO est assurée par des enzymes (superoxydodismutase, catalase, glutathion peroxydase) qui ont la capacité d'inhiber l'action des promoteurs tumoraux au niveau biochimique et cellulaire.

La promotion est assimilable à une transformation cellulaire, elle ne peut avoir lieu qu'après l'initiation (**ANDRIEU *et al.*, 1997**).

3.1.3 3° Phase: la progression

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

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

Il existe une sélection permanente des clones les plus malins, c'est-à-dire les plus agressifs (temps de doublement, capacité d'invasion, de dissémination).

La finalité de cette sélection est de conserver les cellules capables de métastaser dans l'organisme : c'est la phase finale d'invasion.

Concernant les études épidémiologiques sur la relation entre le thé et les cancers, certains résultats intéressants ont été approfondis en laboratoire et quelques mécanismes ont ainsi pu être décrits (**ANDRIEU *et al.*, 1997**).

3.2 Thé et cancer de l'œsophage

Des études de corrélations géographiques ont permis d'évoquer une relation positive entre la consommation de thé et les cancers de l'œsophage (études menées en Iran et au Japon (**SEGI, 2000**)). Cependant, il est important de noter que ces études ne prenaient pas en compte d'autres facteurs pouvant influencer les résultats (facteurs génétiques et environnementaux) de plus, dans les régions où la prévalence des cancers de l'œsophage est liée à la consommation de thé, les pratiques culturelles incitent à boire le thé très chaud. Il est donc plus que probable que ce soient les hautes températures qui soient responsables des lésions de la muqueuse œsophagienne. Cette hypothèse imputant la responsabilité des cancers de l'œsophage à la température du thé plutôt qu'à sa nature chimique, a été confirmée par la suite : le thé consommé à température normale n'induit pas de cancers de l'œsophage (**COOK-MOZAFFARI *et al.*, 1979**).

Une étude a même renforcé l'idée du rôle protecteur du thé dans les cancers de l'œsophage: une étude cas-témoin menée en Chine (**GAO *et al.*, 1994**) a mis en évidence une relation dose-réponse entre la consommation de thé vert et la réduction du risque de cancer de l'œsophage (indifféremment chez les hommes et chez les femmes). Le risque étudié diminuait d'environ 50% chez les consommateurs réguliers de thé vert.

3.3 Thé et cancer de l'estomac

Diverses études cas-témoins ont en effet décrit une relation inverse entre consommation de thé et cancer de l'estomac : en Chine (YU G.P *et al.*, 1991), au Japon (KONO S *et al.*, 1988) sur 22 834 japonais a mis en évidence qu'une consommation importante de thé vert (7 tasses ou plus par jour) était associée à une baisse de 31 % du risque de développer un cancer de l'estomac.

3.4 Thé et cancer de l'intestin

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

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

Une étude (CADERNI *et al.*, 2000), menée par une équipe italienne sur des rats, a analysé dans quelle mesure les polyphénols extraits du thé noir, du thé vert et du vin pouvaient influencer le cancer de l'intestin induit par l'azoxyméthane (AOM). Des rats mâles F344 (susceptibilité à développer un cancer du côlon) ont reçu pendant 10 semaines des injections d'AOM (7.4 mg/kg en sous-cutané, à raison d'une injection par semaine). Ils ont ensuite été répartis en plusieurs groupes, selon qu'ils recevaient du thé noir, du thé vert ou des extraits de vin rouge en complément de leur alimentation (riche en graisses), à une dose de 50 mg/kg de poids corporel, sur une période de 16 semaines.

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

Dans cette étude, les résultats sur le thé vert sont plutôt négatifs, un tel effet a également été décrit par d'autres auteurs tels que D'autres (WEISBURGER *et al.*, 1998) travaux ont, en revanche, trouvé un rôle protecteur du thé vert.

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

Par contre, l'index apoptotique des tissus n'a pas varié d'un groupe à l'autre.

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

3.5 Thé et cancer du pancréas

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

A noter deux études prospectives réalisées aux Etats-Unis, sur un long terme (entre 16 et 50 ans) qui ont trouvé un risque réduit de développer un cancer du pancréas chez les sujets consommateurs de thé: la première (**WHITTEMORE et al., 1983**) menée sur une cohorte d'anciens élèves de l'Université d'Harvard, n'a pourtant pas trouvé de relation dose-effet, mais la seule information sur la quantité de thé consommée remonte au moment de l'entrée à l'Université.

La seconde (**SHIBATA et al., 1994**), basée sur les membres d'une communauté de retraités et disposant de meilleures informations quantitatives sur la consommation de thé, a trouvé une réduction du risque en fonction de la dose quotidienne.

3.6 Thé et cancers du sein, de l'ovaire

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

Récemment, une équipe a étudié l'association d'une consommation régulière de thé (avant le diagnostic de cancer du sein) et les risques de rechutes du cancer du sein (**INOUE et al., 2001**), où les informations sur le mode de vie ont été relevées de façon routinière, sous forme de questionnaire, au cours de la première visite des patientes.

Au total, 1 160 cas de cancers du sein invasifs relevant d'une intervention chirurgicale.

Le risque de rechute a été estimé en rapport avec la consommation de thé quotidienne. Pendant 5 264 personnes-années de suivi, 133 sujets (12%) ont souffert d'une rechute du cancer du sein. Une baisse du risque (HR : hazard ratio) de survenue d'une rechute au stade d'évolution du cancer a été observé chez les femmes consommant quotidiennement 3 tasses de thé ou plus (HR = 0.69, intervalle de confiance = 95%).

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

3.7 Thé et cancers cutanés

Les applications dermatologiques du thé en tant que protecteur des cancers ont fait l'objet de plusieurs études : entre autres, une équipe américaine a étudié le lien entre le thé vert et la peau (**KATIYAR et al., 2000**).

Plusieurs expériences ont été menées, les conclusions qui en découlent sont les suivantes:

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

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

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

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

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

Ces résultats suggèrent que le thé s'oppose aux phases d'initiation et de promotion de la cancérogénèse (**KATİYAR *et al.*, 2000**).

3.8 Autres hypothèses mécanistiques proposées

3.8.1 Thé et inhibition de l'urokinase

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

En utilisant la modélisation moléculaire, une équipe a montré que l'EGCG se liait à l'urokinase et bloquait ainsi l'histidine 57 et la sérine 195 du site catalytique de l'enzyme. Cette hypothèse est cependant controversée (**HIROTA *et al.*, 2018**).

3.8.2 Thé et Anémie et carence en fer

Le thé vert contient des antioxydants qui entravent l'absorption du fer dans le corps humain. Une méta-analyse a montré que cet effet secondaire peut être particulièrement dangereux pour les personnes souffrant d'anémie ou d'une autre maladie caractérisée par une carence en fer (**Nicole *et al.*, 2017**).

Une étude de cas a révélé que le thé vert provoquait une anémie chez un homme d'affaires de 48 ans qui consommait 1500 millilitres (6 tasses) de thé vert chaque jour de la semaine pendant des années. Pour éviter cet effet secondaire, ajoutez du citron à votre thé. La vitamine

C contenue dans le citron favorise l'absorption du fer, neutralisant cet effet secondaire. Alternativement, vous pouvez consommer du thé vert une heure avant ou après un repas. Cela donne à votre corps le temps d'absorber le fer sans l'inhibition causée par les tanins. Par précaution, évitez le thé vert si vous souffrez d'anémie **(Nicole et al.,2017)**.

3.8.3 Thé et action antioxydante sur l'ADN

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

(FIALA et al.,1996) ont étudié l'effet de l'EGCG sur la formation de 8-oxodésoxyguanosine induite par le peroxy-nitrite (à pH 7.4 et à 37°C) au niveau de l'ADN du thymus de veau.

Leurs résultats montrent que 0.25 mM d'EGCG sont nécessaires pour diminuer de 50 % l'oxydation de la désoxyguanosine ; et 0.11 mM pour diminuer de 50 % la nitration de la tyrosine.

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

D'autres études ont évoqué une protection de l'ADN contre les scissions induites par rayonnement **(YOSHIOKA H et al.,1997)**

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

3.8.4 Thé et modulation d'activité enzymatique

La prise orale d'une fraction polyphénolique isolée du thé vert ajoutée dans l'eau de boisson (0.2% poids/volume) par des souris SKH-1 nudes femelles pendant 30 jours a permis d'observer ce phénomène **(KHAN S et al.,1992)**.

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

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

Cette potentialisation de l'activité des enzymes antioxydantes et de la phase II par le thé, si elle se vérifie, est sans doute une des voies par lesquelles le thé peut prévenir des cancers **(KHAN S et al.,1992)**.

3.8.5 Thé et modulation de la réponse aux chimiothérapies

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

Ainsi, (**SADZUKA *et al.*,1998**) ont montré qu'une administration orale de thé vert augmente les effets anti-cancéreux de la doxorubicine (classe des anthracyclines agissant comme agent intercalant) sur des ascites carcinomateuses induites chez des souris.

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

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

Si cette piste se révèle confirmée chez l'homme, ce qui reste à prouver, il s'agirait d'une grande évolution dans la prise en charge des traitements anti-cancéreux avec une majoration de l'activité des traitements et pourquoi pas une diminution des doses de cytotoxiques utilisées donc une meilleure tolérance pour le patient (**SADZUKA *et al.*,1998**).

Il faut cependant noter que la dose utilisée ici (1 g/kg/j) est importante (impossible à atteindre en consommant du thé de boisson) : si cette hypothèse devait avoir des applications thérapeutiques, il faudrait envisager des compléments alimentaires contenant la dose requise.

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

Les résultats expérimentaux sont eux très encourageants et de nouvelles études de vrntencore être menées, pour conclure plus précisément sur les mécanismes d'action et les doses requises afin d'envisager une éventuelle application thérapeutique (**SADZUKA *et al.*,1998**).

Chapitre IV

Auters pistes de recherche

4.1 Thé et diabète:

L'hypothèse d'une origine oxydative au diabète est actuellement largement évoquée. Ainsi tout antioxydant, comme le thé, est susceptible d'avoir une activité antidiabétique. Il semble également que la consommation de thé ait un potentiel hypoglycémique, comme le suggère une étude (**MATSUMOTO *et al.*, 1993**) sur des rats.

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

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

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

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

4.2 Thé et ostéoporose

Une consommation importante de caféine est reconnue comme pouvant diminuer la densité osseuse chez les femmes. La plupart des études allant dans ce sens ont été menées dans des populations où la source de caféine était essentiellement le café. Le thé contenant de la caféine, mais aussi d'autres molécules comme les flavonoïdes, l'influence du thé sur la densité osseuse méritait d'être évaluée (**LIFARRIS *et al.*, 1994**).

C'est ce qui a été fait dans une étude au Royaume-Uni (Cambridge): la densité osseuse de 1 256 femmes âgées de 65 à 76 ans a été mesurée au niveau de la colonne vertébrale, et à trois sites différents sur la hanche(**HEGARTY V *et al.*, 2000**).

La consommation de thé a été évaluée grâce à un questionnaire rempli par les participantes elles-mêmes, ce qui a permis de les classer en consommatrices de thé (1134 femmes soit 90.3 %) ou non-consommatrices (122 femmes soit 9.7 %). Les consommatrices de thé avaient une densité osseuse meilleure que les non-consommatrices

(environ 5 % supérieure), après ajustement de l'âge et de l'indice de masse corporelle, au niveau de la colonne vertébrale (0.033g/cm² ; $p = 0.03$), du grand trochanter (0.028 g/cm², $p = 0.004$) et du troisième site étudié (0.025 g/cm², $p = 0.02$).

Les différences au niveau de la tête fémorale ne se sont pas révélées significatives (0.013 g/cm²). Ces résultats sont indépendants du statut tabagique, de la prise d'un traitement hormonal de substitution, de la consommation de café et de l'addition ou non de lait dans le thé (l'augmentation de la densité osseuse n'est donc pas due à un apport de calcium par ce biao).

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

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

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

Cependant, et malgré d'autres résultats contradictoires, cette piste ne doit pas être négligée, compte-tenu des conséquences médicales et économiques de l'ostéoporose, ainsi que du vieillissement de la population (**HERNANDEZ *et al.*, 1993**).

4.3 Thé et micro-organismes

~ Le thé est supposé avoir une action anti-bactérienne, notamment contre *Clostridium botulinum*: la fraction polyphénolique agirait contre les spores et les formes végétatives de la bactérie (**HARA *Y et al.*, 1989**).

~ Une action anti-virale est également évoquée contre le virus de la grippe par exemple, mais aussi contre le VIH (**NAKA *et al.*, 1993**).

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

L'action de divers antioxydants (super oxyde dismutase, vitamine E, flavonoïdes) a donc été étudiée sur ce sujet: la réplication du VIH est diminuée *in vitro* et *ex-vivo*(**EDEAS et al., 1995**).

Des expériences ont ensuite été menées pour observer l'action de l'EGCG: cette molécule semble avoir un effet inhibiteur sur le développement du virus (probablement par effet antioxydant) (**EDEAS et al., 2000**).

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

Il existe donc des pistes de recherche encore peu étudiées et qui s'avèrent être pertinentes : les impacts thérapeutique et socio-économique qu'elles laissent présager ne sont pas sans intérêt ; elles seront certainement approfondies dans les mois ou années à venir (**EDEAS et al., 2000**).

Chapitre V

Le thé à l'officine

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

5.1 Thé : un antioxydant:

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

La posologie recommandée est de 1 gélule par jour (à l'exclusion de tout autre supplémentation en sélénium), en complément d'une alimentation habituelle. La dose d'extrait de thé (50 mg) paraît un peu faible par rapport à la dose supposée nécessaire pour obtenir des effets biologiquement quantifiables (200 mg). Il faut cependant noter la présence de nombreux autres composants qui concourent à l'action antioxydante (REHEMA,1998).

5.2 Thé et asthme

C'est uniquement dans ce domaine qu'une molécule du thé est utilisée comme médicament. Il s'agit d'une méthylxanthine, la **théophylline**.

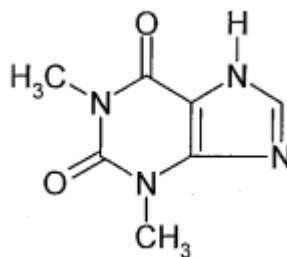


Figure 15: Structure méthylxanthine(DOROSZ, 2000)

Son action bronchodilatatrice passe par l'inhibition de la phosphodiesterase (conduisant à une relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme) ayant des effets antiinflammatoires dans l'asthme à des doses inférieures à celles bronchodilatatrices, avec une action analeptique respiratoire centrale et psychostimulante (et des effets convulsifs à forte dose) (DOROSZ, 2000).

5.3 Thé et minceur:

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

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

- ✓ Action diurétique de la boisson : quand on boit du thé, on boit de l'eau, donc on élimine.
- ✓ Action facilitatrice sur le déstockage des graisses, lipolyse (action synergique de la caféine et de l'EGCG) par augmentation de la thermogénèse.
- ✓ Inhibition de l'absorption des graisses: par une action anti-lipase intestinale.
- ✓ Action stimulatrice : grâce à la caféine: à noter car les régimes sont souvent accompagnés d'un état de fatigue passager (une réserve est à formuler quant au risque d'anémie chez les sujets prédisposés qui consomment du thé).
- ✓ Amélioration du profil lipidique sanguin, et régulation des hypoglycémies (donc des épisodes de grignotage) : à confirmer comme il a été évoqué plus haut.

Les laboratoires Arkopharma (Exolise) ont conduit une étude qui a permis de mettre en évidence l'effet inhibiteur des lipases gastro-intestinales, empêchant l'hydrolyse des triglycérides alimentaires en acides gras et monoglycérides assimilables, tout en rappelant l'augmentation de la dépense énergétique obtenue par augmentation de la thermogénèse (ALESSIS, 2000).

5.4 Thé et carie:

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

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

- le développement de *Streptococcus mutans*, la bactérie responsable des caries, ainsi que son adhésion à l'émail dentaire.
- les activités amylase salivaire et bactérienne, responsables de l'hydrolyse de l'amidon en sucres cariogènes.
- la libération d'acide par *S. mutans*, qui provoque la déminéralisation de l'émail.

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

Le thé a donc déjà une place dans l'officine ; il est probable que les découvertes actuelles et futures permettront à cette plante de s'y établir davantage (ALESSIS, 2000).

PARTIE 2 : Etude Statistique

Chapitre I : Matériel et Méthodes

1. Matériels et méthodes

1.1. Milieu d'étude :

La zone d'étude est située dans la wilaya d'El Oued, l'une de principales oasis du Sahara septentrional algérien. Elle est située au sud-est de l'Algérie.

1.2. Cadre de l'étude :

Notre étude a été étudiée à El-Oued (Algérie), pour les cliniques d'endocrinologie et de diabète Clinique "El-Sakina" du Dr. Abdelkader Gharissi cité d'Oum Salma - El-Oued. Et pour les cliniques des Cardiovasculaires la clinique du Dr. Rahmani Mossaab Rue Mohamed khmesti - El-Oued, et la clinique du Dr. Mahmoudi Faissal cité El-Jadla - El-Oued, et Laboratoire d'Hématologie et maladies de sang du Dr. Khelif Amar cité El-Nadjar - El-Oued.

1.3. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude statistique, descriptive sous forme d'enquête, s'est déroulée à Oued souf. Les informations du questionnaire ont été collectées au cours d'un entretien en mode face à face et à partir des dossiers médicaux sur une période de 2 mois (du 28 janvier au 11 avril).

1.4. Population d'étude :

Nous avons étudié un ciblé de 100 patients, dont 60 femmes et 40 hommes, diagnostiqués avec une maladie thyroïdienne entre 2009 et 2023, avec tous les âges de 8 à 80 ans avec un âge de 45 ans.

❖ Moins les données recueillies concernent :

- ✓ Sexe.
- ✓ Âge
- ✓ Taille.
- ✓ Poids.
- ✓ Type de maladie et médicament.
- ✓ Antécédents médicaux (début et nombre de visites médicales).

2. Etude statistique:

L'analyse des données a été faite par Excel, elle a consisté à calculer les pourcentages des variables qualitatives pour l'analyse descriptive, et à la comparaison des pourcentages des individus selon les taux des paramètres quantitatives.

3. Les facteurs de risques:

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

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

3.1. Les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables):

- ✓ l'âge
- ✓ l'héritage
- ✓ le sexe

3.2. Les facteurs de risque modifiables:

- ✓ le tabac
- ✓ l'hypertension artérielle
- ✓ le diabète
- ✓ la consommation d'alcool
- ✓ l'obésité
- ✓ facteurs nutritionnels
- ✓ la sédentarité
- ✓ le syndrome métabolique
- ✓ le stress
- ✓ contraception hormonale

❖ Autres facteurs biologiques:

- ✓ lipoprotéine (a) (lp (a))
- ✓ fibrinogène
- ✓ protéine réactive (crp)
- ✓ hyperhomocystéinémie

Chapitre II : Résultats et Discussion

1-Résultats:

1. Identification de la population d'étude

1.1.Prévalence de la consommation de thé en fonction du sexe et des tranches d'âge

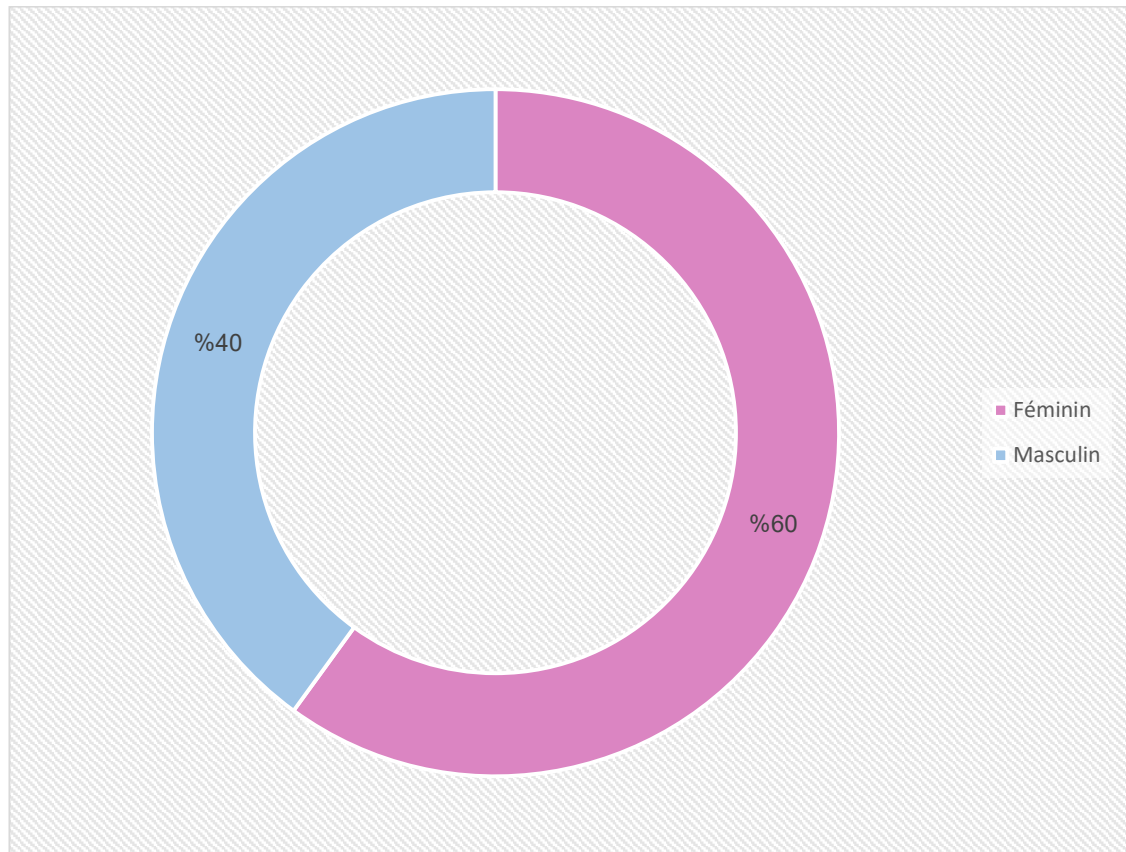


Figure 16: Prévalence de la consommation de thé selon le sexe.

Selon nos résultats, on constate une convergence du taux de consommation de thé entre les deux sexes. La répartition dans la population étudiée montre que les femmes sont plus nombreuses que les hommes. Sur un échantillon de 100 individus, on compte 60 femmes, ce qui représente 60 % des cas, tandis que les hommes représentent 40 cas, soit 40 % des cas (Figure16).

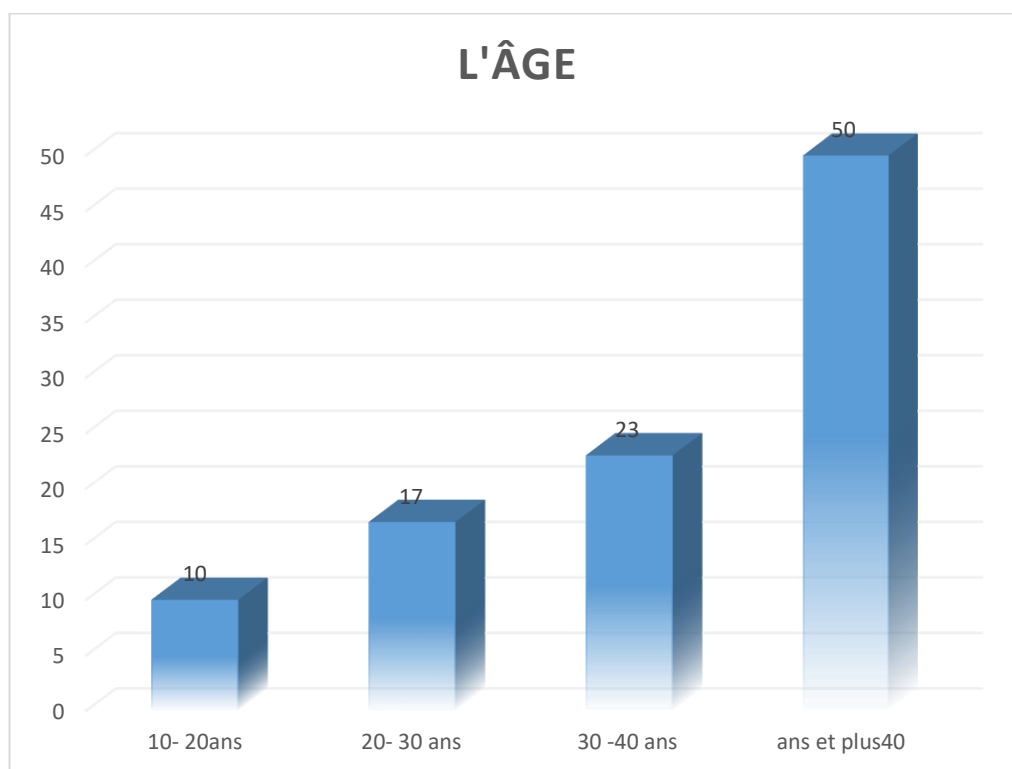


Figure 17: Prévalence de la consommation de thé en fonction des tranches d'âge.

Notre étude a été réalisée sur un échantillon de 100 personnes âgées de 10 à 70 ans, toutes consommatrices de thé. Les résultats obtenus révèlent une prévalence de 50 % parmi les sujets âgés de 40 à 70 ans, suivie d'une prévalence de 23 % parmi les sujets âgés de 30 à 40 ans. Une prévalence plus faible de 17 % a été observée chez les personnes âgées de 20 à 30 ans, tandis qu'une très faible prévalence de 10 % a été constatée parmi les individus âgés de 10 à 20 ans, parmi les cas étudiés (**Figure 17**).

1.2. Classements des personnes selon le type de thé

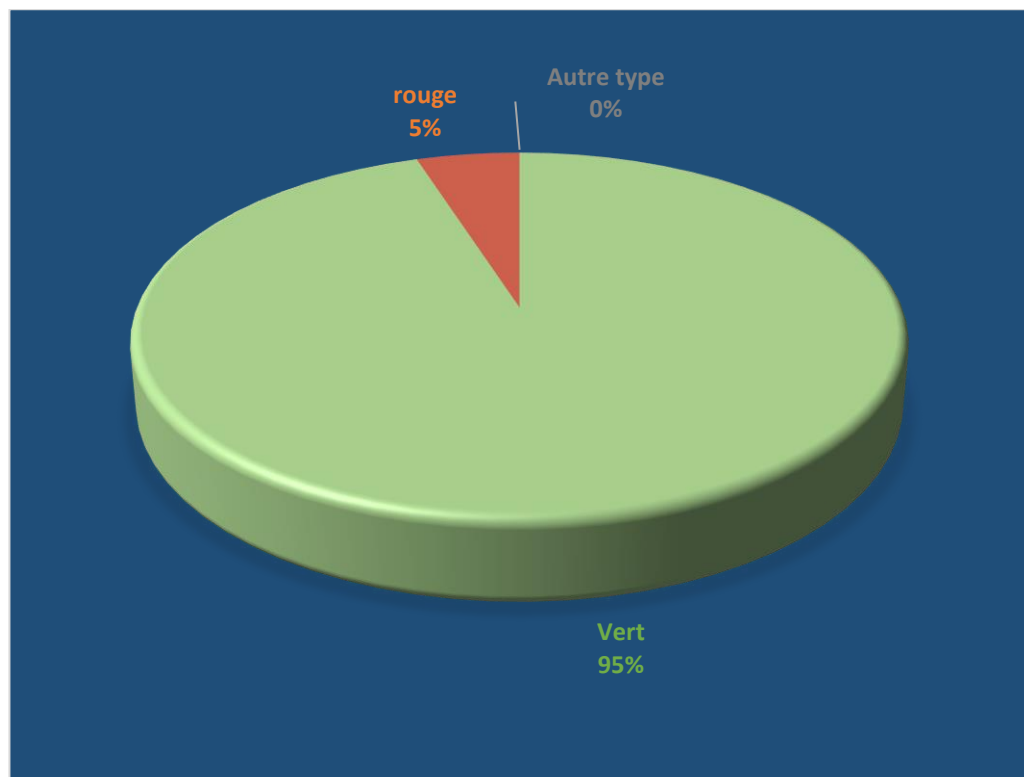


Figure 18: Les différentes classes des types du thé.

D'après les données collectées, les individus ont été regroupés en trois catégories en fonction du type de thé consommé : 95 personnes consomment du thé vert, 5 personnes consomment du thé rouge, et pour les autres types, nous n'avons enregistré aucun résultat (**Figure 18**).

1.3. Variations de la marque dans le thé consommable

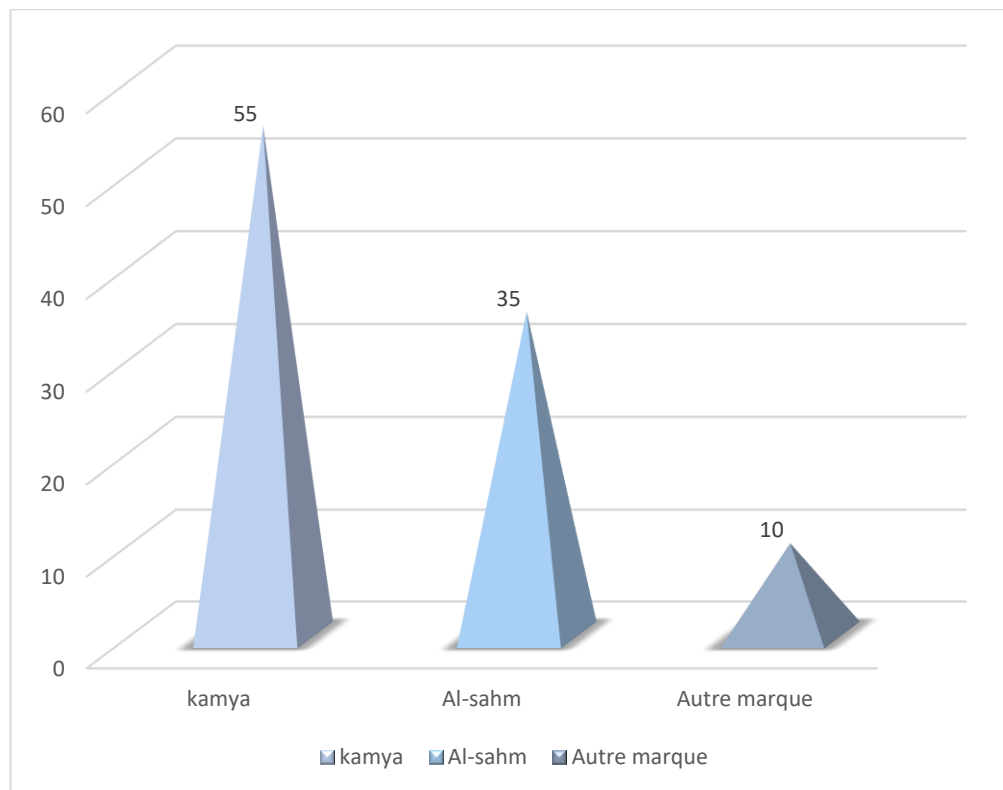


Figure 19: Variations de la marque dans le thé consommable.

D'après les résultats obtenus, les individus ont été répartis en trois groupes en fonction de la marque de thé consommée : 55 personnes consomment la marque Kamy, 35 personnes consomment la marque Al-sahm, tandis que 10 personnes consomment d'autres marques telles qu'Al-barad ou Al-rakim (**Figure 19**).

1.4. Variations de la quantité de thé consommée.

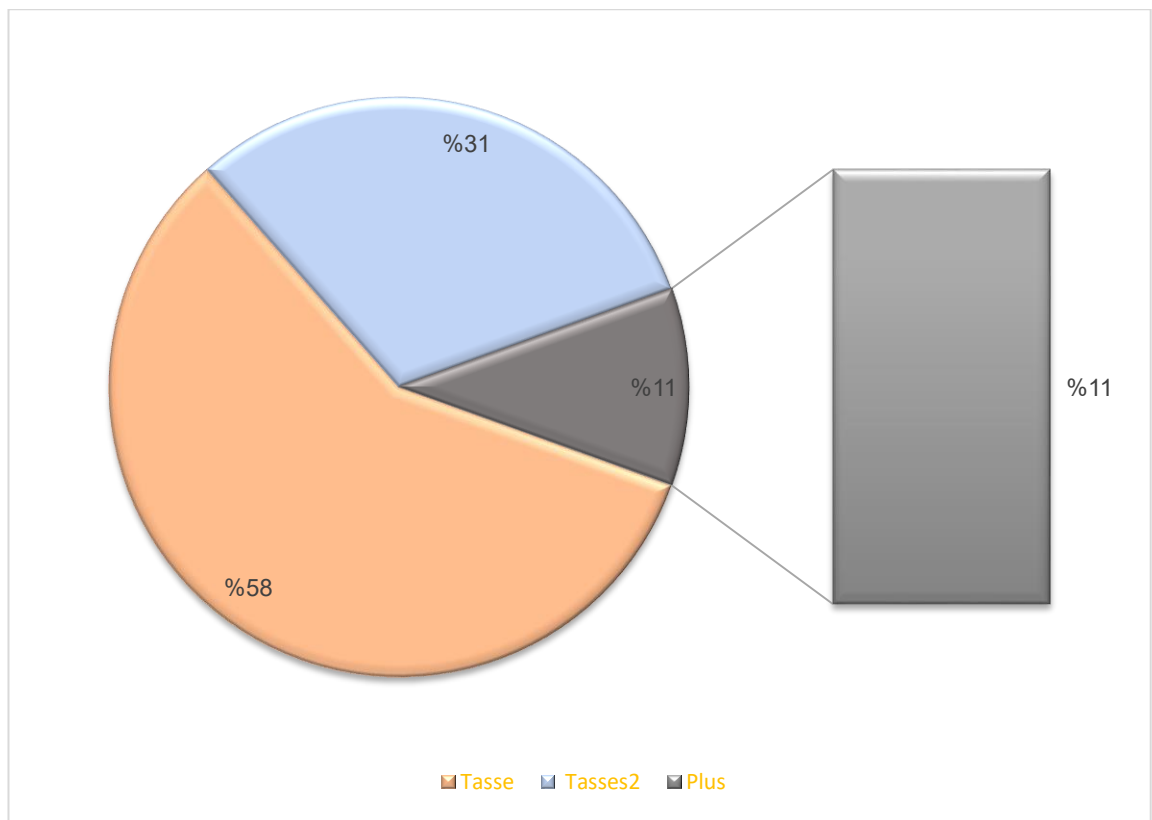


Figure 20 : Variations de la quantité de thé consommée.

D'après les données recueillies, les personnes ont été regroupées en trois catégories en fonction de la quantité de thé consommée : 58 personnes consomment une tasse (60ml), 31 personnes consomment deux tasses et 11 personnes consomment plus de deux tasses (**Figure 20**).

1.5. Classements des personnes selon la méthode de préparation du thé

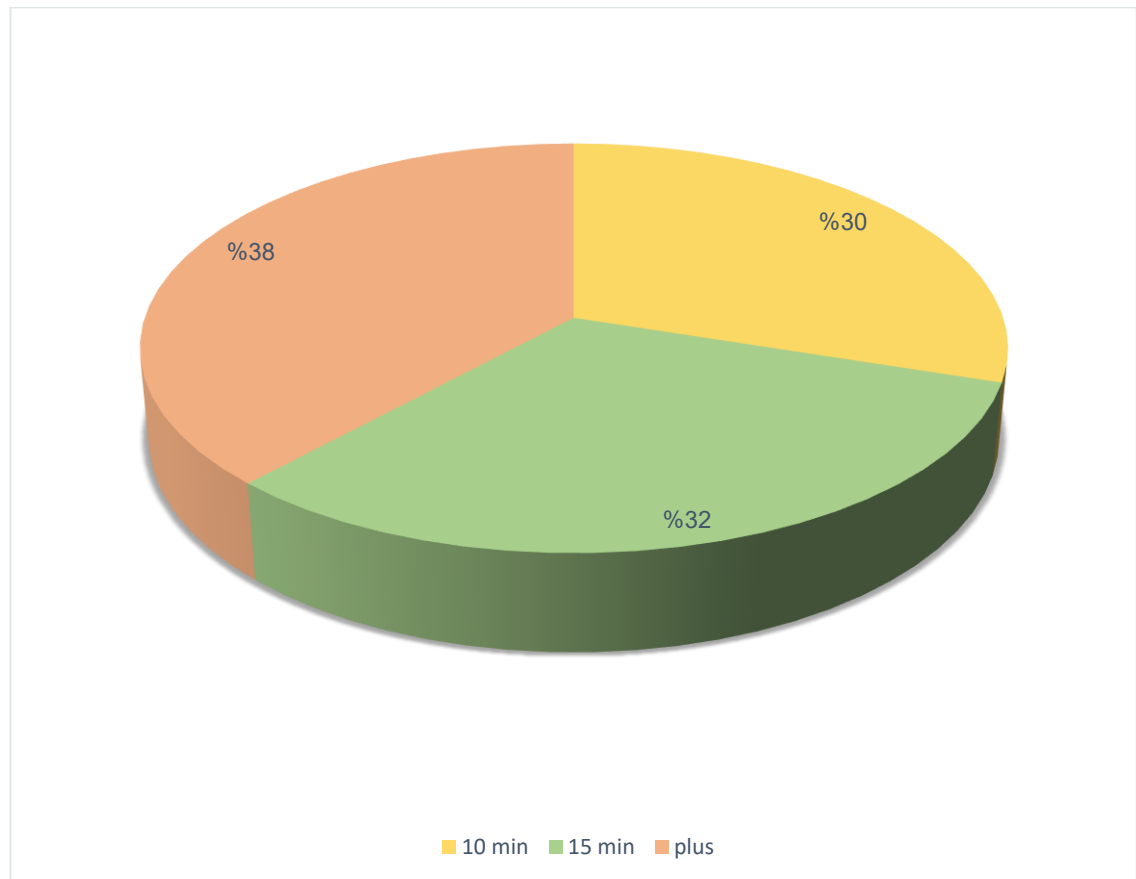


Figure 21: Classements des personnes selon la méthode de préparation du thé

Les résultats des données obtenues révèlent que le thé est préparé selon deux méthodes différentes : l'ébullition et l'infusion. Parmi les personnes qui font bouillir le thé, elles ont été réparties en trois groupes en fonction de la durée d'ébullition : 33 personnes le font bouillir pendant 10 minutes, 35 personnes le font bouillir pendant 15 minutes, et 42 personnes le font bouillir pendant plus de 15 minutes (**Figure 21**).

1.6. Taux de maladie chez les personnes

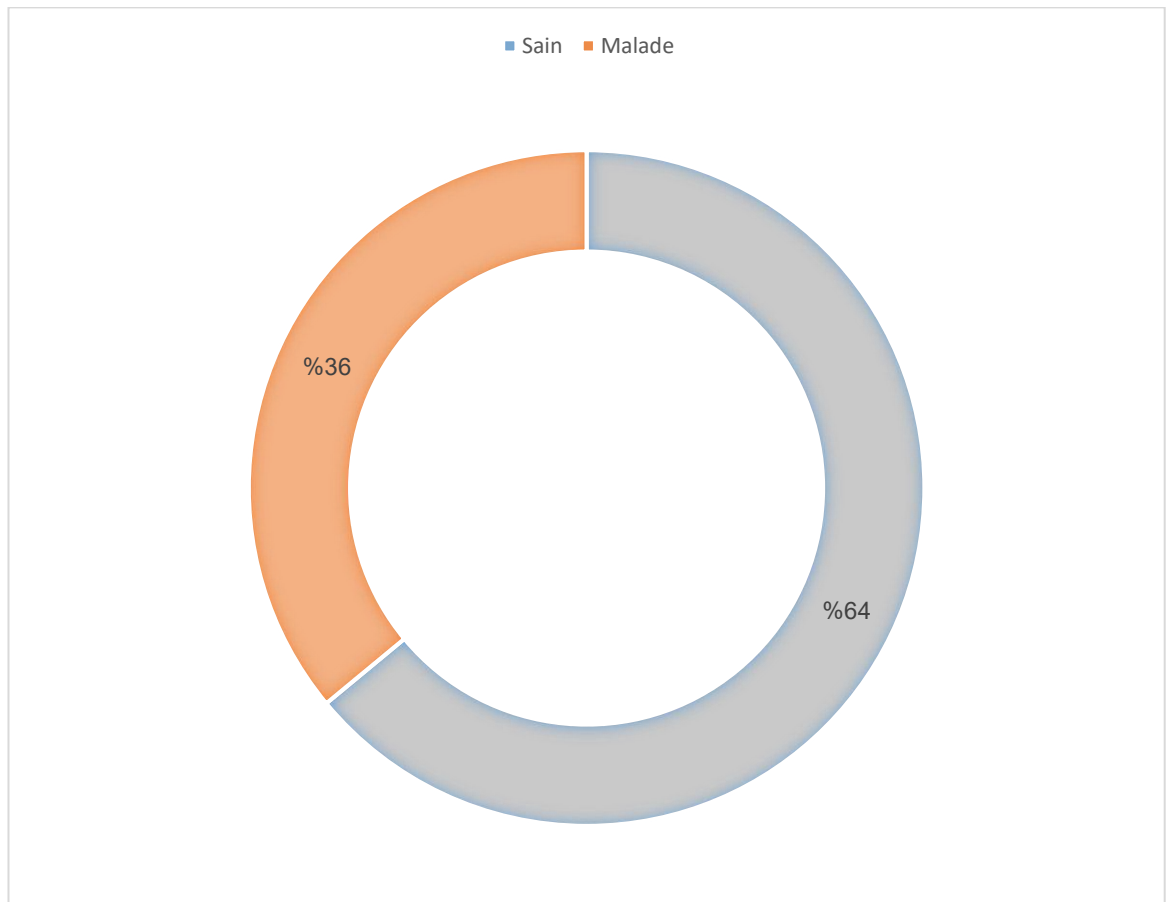


Figure 22: Taux de maladie chez les personnes

Les résultats des données recueillies, qui ont été étudiées chez les personnes consommant du thé, révèlent que sur l'échantillon étudié, 64 personnes sont en bonne santé tandis que 36 personnes sont malades (**Figure 22**).

1.7. Classements de personnes selon le Temps de consommation de thé

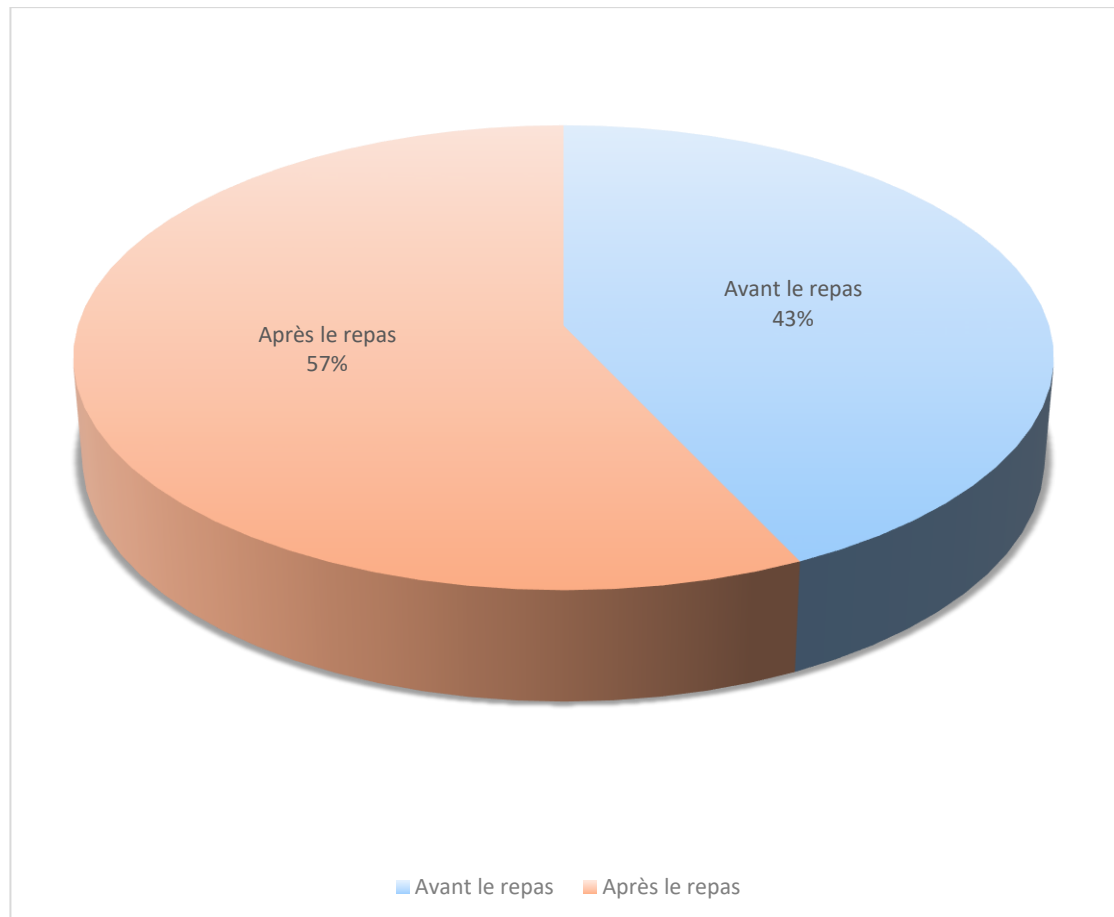


Figure 23 : Classements de personnes selon le Temps de consommation de thé.

Les résultats des données recueillies et étudiées chez les personnes ayant consommé du thé, avant et après les repas, indiquent que 43 personnes consommaient du thé avant les repas, tandis que 57 personnes consommaient du thé après les repas (**Figure 23**).

1.7. Pourcentage des personnes fumeur

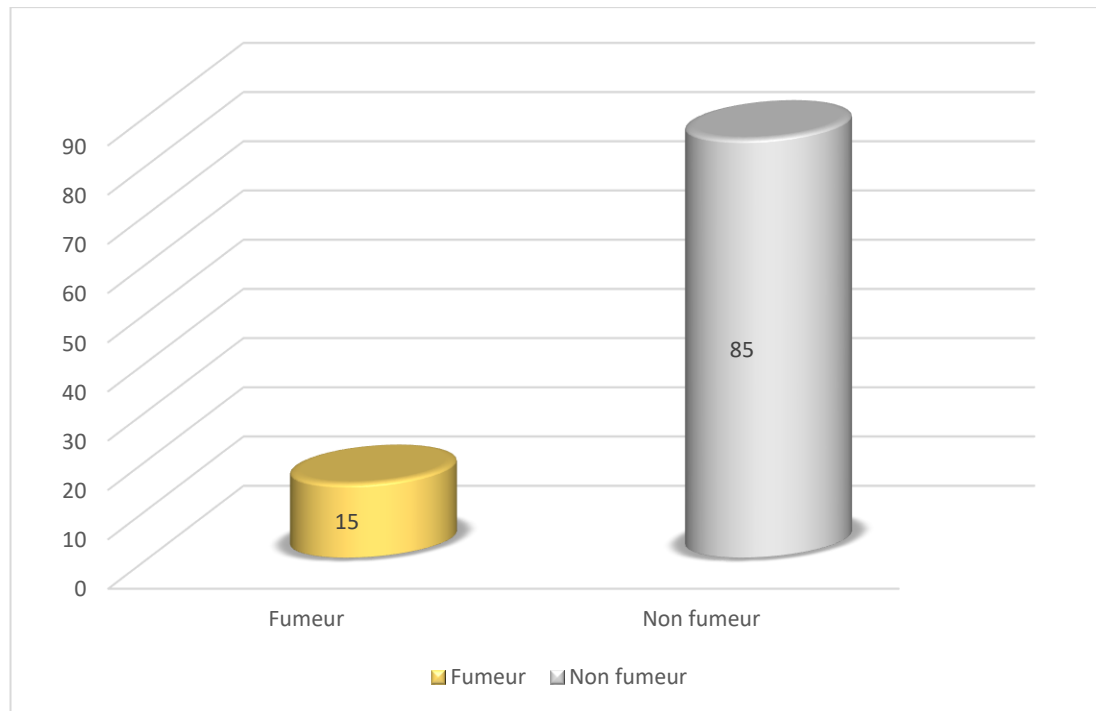


Figure 24: Pourcentage des personnes fumeurs

Les résultats des données recueillies et étudiées chez les personnes consommant du thé ont montré que 15 personnes fumaient en même temps qu'elles consommaient du thé, tandis que 85 personnes consommaient du thé sans fumer (**Figure 24**).

1.8. Les effets secondaires du thé:

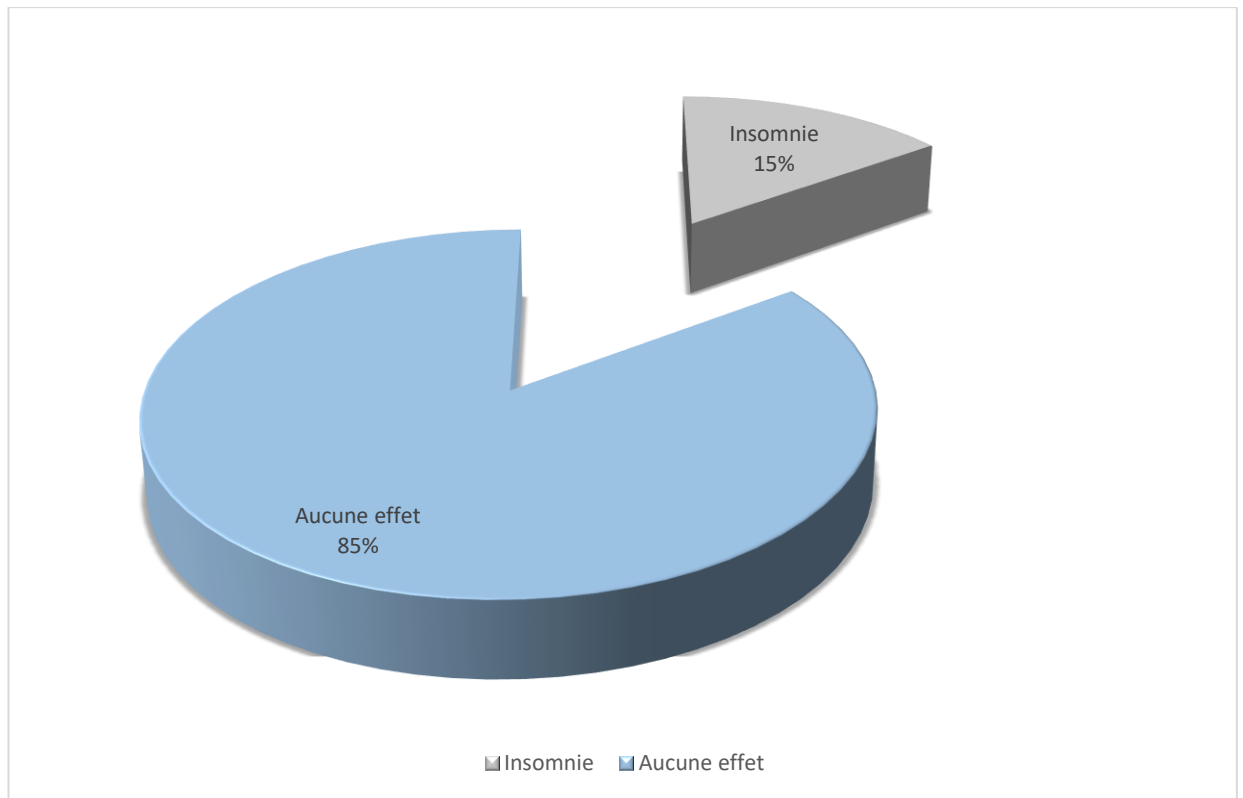


Figure 25: Les effets secondaires du thé

Les résultats des données recueillies et de l'étude ont révélé l'effet du thé sur les individus. Nous avons observé que 15 personnes souffraient d'insomnie après avoir consommé du thé, tandis que 85 personnes n'ont pas signalé d'effets secondaires (**Figure 25**).

1.9. Variations des valeurs du sucre qui a été mis dans le thé.

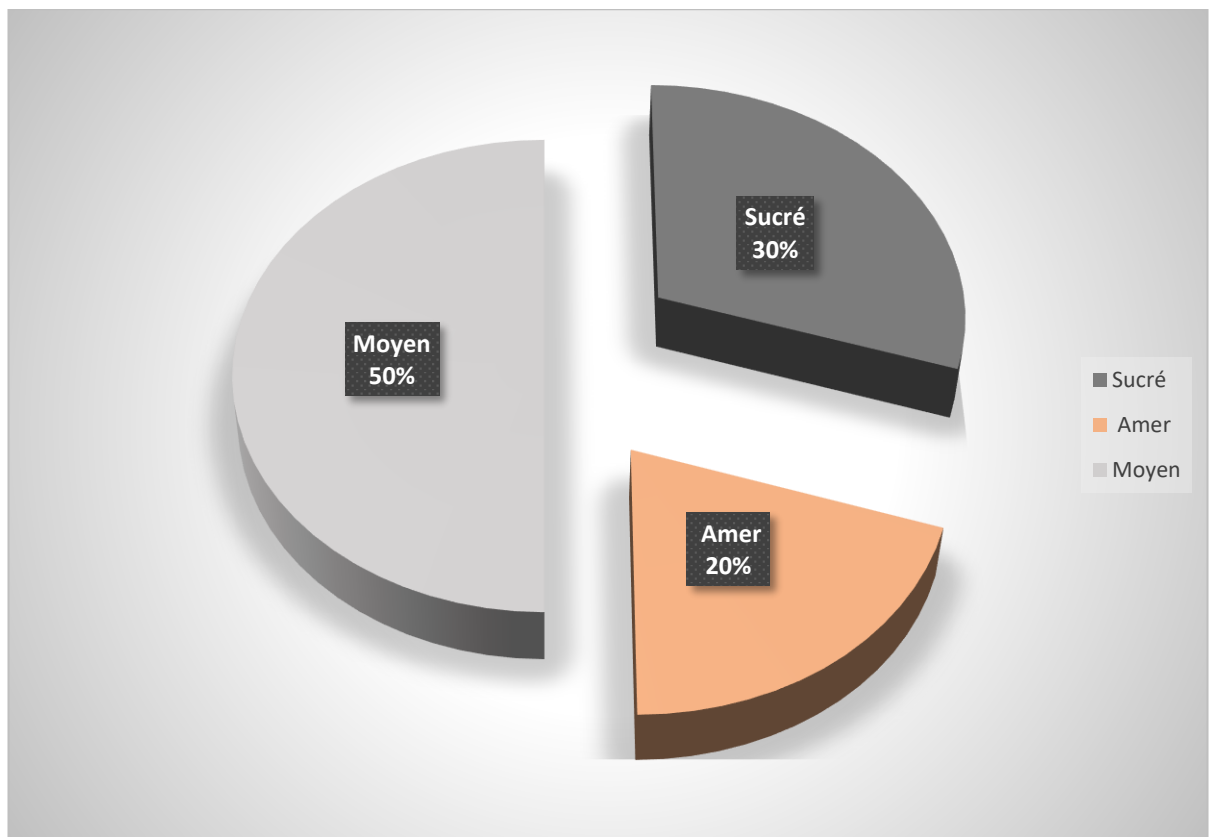


Figure 26: Variations des valeurs du sucre qui a été mis dans le thé.

Les résultats des données recueillies ont révélé les préférences en matière de sucre dans le thé. Il a été constaté que 30 personnes préféraient leur thé sucré, 20 personnes le préféraient amer et 50 personnes le préféraient avec un niveau de sucre moyen (**Figure 26**).

2-Discussion:

L'effet toxique du thé sur l'organisme est un sujet débattu, et cette étude vise à identifier les principaux facteurs de risque associés à la consommation de thé, ainsi que son éventuel rôle protecteur chez les individus qui en boivent dans de la Wilaya d'EL-OUED.

Notre recherche s'est focalisée sur un échantillon de 100 individus qui consommaient du thé. Nous avons collecté des données concernant leur consommation quotidienne, la qualité du thé, leur marque préférée, les heures de consommation, la méthode de préparation ainsi que les effets secondaires ressentis.

Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur l'étude de la consommation quotidienne de thé en fonction du genre. Nos résultats ont révélé que les femmes représentaient 60% de l'échantillon, tandis que les hommes constituaient 40%. Ces chiffres diffèrent légèrement de ceux d'une autre étude menée par (**GELEIJNSE *et al.*, 1999**), qui rapporte une proportion de 55,8% de femmes et de 44,2% d'hommes. Ensuite, nous avons examiné le taux de consommation de thé selon les différentes tranches d'âge. Nos résultats ont montré une augmentation de la consommation de thé avec l'âge, en particulier chez les individus âgés de 20 à 70 ans. En effet, dans notre échantillon, 50% des personnes appartenaient à la tranche d'âge de 40 à 70 ans. Ce constat est similaire à une autre étude réalisée par (**JACQUES *et al.*, 2001**), où le groupe le plus représenté était également celui des individus âgés de 40 à 70 ans.

Une étude (**MORA *et al.*, 2001**) a été menée sur des rats mâles âgés de 10 semaines, auxquels un régime favorisant l'athérosclérose a été administré pendant 14 semaines. Le premier groupe a reçu de l'eau additionnée d'extrait de thé, tandis que le second groupe ne consommait que de l'eau. Les résultats ont confirmé le rôle protecteur du thé contre l'athérosclérose, sans modifier les taux de lipides plasmatiques des rats, ce qui ne correspond pas avec les résultats de notre analyse de questionnaire. En revanche, dans notre étude, 36% des patients interrogés ont été diagnostiqués avec des maladies cardiovasculaires et ont été conseillés par leur médecin d'arrêter de consommer du thé, en particulier pendant la phase initiale du traitement.

Étant donné l'implication des lipides plasmatiques dans les maladies cardiovasculaires, une étude en laboratoire (**YANG *et al.*, 1997**) a été réalisée pour évaluer l'effet du thé sur ces maladies. Des souris atteintes d'hypercholestérolémie ont été exposées à des extraits de différents types de thé pendant 8 semaines, ce qui a entraîné une diminution du cholestérol

sanguin et, par conséquent, une réduction de l'athérosclérose. Ces résultats corroborent nos propres résultats obtenus.

L'hypertension artérielle est associée à un risque accru de maladie cardiaque (**HENRY *et al.*, 1984**). Dans une expérience impliquant des rats exposés à des facteurs de stress pendant 3 à 5 mois, le premier groupe a reçu uniquement de l'eau tandis que le deuxième groupe a reçu du thé vert décaféiné. Les résultats ont montré une pression artérielle plus basse dans le deuxième groupe par rapport au premier, indiquant l'effet bénéfique du thé sur la réduction de la pression artérielle. Ces résultats correspondent à l'analyse de notre questionnaire réalisée sur le premier groupe. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le thé n'a pas d'effet négatif sur les patients atteints de maladies cardiovasculaires, en particulier en ce qui concerne les lipides plasmatiques

Dans une expérience visant à étudier l'effet de la quantité de thé consommée sur le cancer de l'estomac, une étude menée par (**YUG.P *et al.*, 1991 ; KONO S *et al.*, 1988**) a administré à un groupe de personnes de grandes quantités de thé vert, estimées à 7 tasses ou plus par jour. Les résultats ont montré une réduction de 31% du risque de cancer de l'estomac. De même, une étude menée par (**ZHENG *et al.*, 1996**) sur un groupe de femmes ménopausées a conclu que celles qui consommaient deux tasses de thé par jour présentaient un risque nul de cancer de l'estomac par rapport à celles qui ne buvaient pas de thé ou en buvaient occasionnellement. Nos propres résultats concordaient avec ceux de cette étude, où environ 42% des participants consommaient deux tasses ou plus de thé par jour, tandis que 58% consommaient une tasse par jour.

Une étude a également été réalisée pour examiner la relation entre la consommation de thé et le cancer de l'œsophage. Une étude menée par (**SEGI, 2000**) a montré que la température du thé consommé n'affectait pas la santé humaine. Ces résultats ont été renforcés par une autre expérience menée par (**GAO *et al.*, 1994**), confirmant une réduction de 50% de l'incidence du cancer de l'œsophage chez les personnes qui consomment du thé vert. Nos résultats concordaient également avec ces études, où nous avons constaté que 42% des participants préparaient le thé en le faisant infuser pendant une longue période et le consommaient à haute température, 35% le consommaient à une température modérée, et 33% le buvaient à basse température.

Une étude menée par l'équipe italienne de (**CADERNI *et al.*, 2000**) a analysé l'effet des polyphénols extraits du thé vert, du thé rouge et du vin sur le cancer intestinal en utilisant des

souris comme modèle. Les souris ont été réparties en groupes, chaque groupe étant exposé à un extrait spécifique. Les résultats ont montré que la consommation de thé rouge et de vin combinés avait un impact sur le risque de développer un cancer intestinal, en particulier chez les mâles. Cependant, les résultats pour le thé vert étaient quelque peu mitigés. Dans notre étude, nous avons interrogé les participants sur leur consommation de thé en fumant, et les résultats étaient similaires à ceux de l'étude mentionnée. Environ 15% des participants consommaient du thé en fumant, tandis que 85% le consommaient sans fumer.

Une expérience rapportée dans (**Environ Health Perspect, 2007**) a étudié l'effet de la consommation de thé à jeun. Les résultats ont indiqué que boire du thé à jeun augmentait l'acidité de l'estomac, ce qui pouvait entraîner des problèmes digestifs tels que la constipation et les nausées. Dans notre enquête, nous avons remarqué que 57% des personnes interrogées consommaient du thé après un repas, tandis que 43% le buvaient avant un repas.

Une étude menée par (**MATSUMOTO *et al.*,1993**) a examiné l'effet du thé sur la glycémie chez les patients diabétiques. En utilisant des doses variables de thé, considéré comme un antioxydant, sur des souris, l'étude a conclu que le thé vert avait la capacité de réduire la glycémie en inhibant les enzymes responsables de la synthèse de sucres complexes absorbés par l'organisme. Ces résultats concordent avec les analyses de notre questionnaire, où 36% des participants étaient des patients diabétiques, dont 23% consommaient du thé en quantités modérées et avec un faible taux de sucre (20%), un taux moyen de sucre (50%) et un taux élevé de sucre (30%). Il convient de noter que l'étude a révélé que le thé vert n'avait pas d'effet sur la glycémie, mais que le pourcentage de sucre ajouté dans le thé devrait être pris en compte avec les ajustements de l'insuline.

Une autre étude menée par (**HEGARTY *et al.*,2000**) a examiné l'effet du thé sur l'ostéoporose. L'étude a été réalisée sur des femmes qui consommaient régulièrement du thé pendant la période d'essai, sans qu'il s'agisse d'une habitude de consommation préexistante. Des échantillons ont été prélevés sur la colonne vertébrale et trois segments de la hanche. Les résultats ont montré que les os des femmes buvant du thé étaient plus denses que ceux des femmes ne consommant pas de thé. Nos résultats de questionnaire ont également indiqué que la plupart des femmes interrogées ne souffraient pas de maladies osseuses et articulaires.

Selon les résultats de notre questionnaire, nous avons constaté que le pourcentage de personnes bénéficiant de l'effet du thé sur l'insomnie était de 15%, tandis que 85% des personnes interrogées n'ont signalé aucun effet négatif du thé sur leur santé.

Le thé présente des effets bénéfiques sur diverses maladies, notamment l'asthme. En tant que médicament, le thé est utilisé pour dilater les bronches, détendre les muscles bronchiques et le diaphragme, et possède des propriétés anti-inflammatoires, agissant comme un antiseptique respiratoire. De plus, le thé favorise la perte de poids en améliorant le métabolisme des graisses et en ayant un effet diurétique. En buvant du thé, nous consommons également de l'eau, ce qui permet d'éliminer les graisses du corps .

L'une de ses caractéristiques les plus importantes:

- ✓ le développement de *Streptococcus mutans*, la bactérie responsable des caries, ainsi que son adhésion à l'émail dentaire.
- ✓ les activités amylase salivaire et bactérienne, responsables de l'hydrolyse de l'amidon en sucres cariogènes.
- ✓ la libération d'acide par *S. mutans*, qui provoque la déminéralisation de l'émail

Le thé joue également un rôle de nettoyant et d'antiseptique buccal grâce à la présence de fluorure et de catéchines. Ces composés inhibent le développement des streptocoques mutans, une bactérie responsable des caries dentaires, ainsi que leur adhésion à l'émail dentaire. De plus, le thé agit sur les activités de l'amylase salivaire et bactérienne, qui sont responsables de la dégradation de l'amidon en sucres cariogènes. Il réduit également la libération d'acide par les streptocoques mutans, contribuant ainsi à la préservation de l'émail dentaire (**ALESSIS, 2000**).

Conclusion

Et perspectives

La toxicité du thé est un phénomène lié à des pratiques alimentaires néfastes. Afin de mieux comprendre l'ampleur de ce problème au sein de la société, il est essentiel de mener des enquêtes dans la région d'El-Oued. Notre étude a révélé qu'il n'y a pas d'effets nocifs du thé, sauf dans de rares cas, tels que l'anémie et certains patients souffrant de problèmes cardiovasculaires. Nous avons conclu que le facteur déterminant réside dans la manière dont le thé est consommé, la qualité du thé utilisé ainsi que les additifs tels que le lait et les arômes (menthe, citron, cannelle, gingembre). Il convient également de tenir compte de l'influence de la culture, des habitudes et du mode de vie propres à chaque région.

Au terme de notre étude, nous nous permettons de formuler les recommandations suivantes :

- ❖ Pour éviter ces effets secondaires, il est recommandé de ne pas consommer de thé vert à jeun. Au lieu de cela, prenez du thé vert après chaque repas.
- ❖ Si vous souffrez de reflux acide ou d'ulcères d'estomac, évitez le thé vert car il peut augmenter l'acidité.
- ❖ Pour les personnes souffrant de migraines, il est conseillé de consommer du thé vert de temps en temps.
- ❖ Les personnes sensibles à la caféine doivent le consommer au moins 5 heures avant le coucher.
- ❖ Ajouter du jus de citron naturel au thé favorise l'absorption du fer grâce à la vitamine C présente dans le citron, ce qui contrecarre cet effet secondaire. Cela donne également à votre corps le temps d'absorber le fer sans l'inhibition causée par les tanins.
- ❖ En tant que mesure préventive, évitez le thé vert si vous souffrez d'anémie.
- ❖ Si vous venez de commencer à consommer du thé vert, commencez par 1 ou 2 tasses par jour et surveillez votre réaction. Augmentez la consommation uniquement si vous ne rencontrez aucun effet secondaire.
- ❖ Si vous souffrez de troubles de la coagulation sanguine, évitez de boire du thé vert.
- ❖ Si vous avez des problèmes cardiaques, consultez un professionnel de la santé avant de consommer du thé vert.

- ❖ Les experts recommandent de réduire la consommation de thé pendant la grossesse et l'allaitement, car cela peut entraîner des risques de fausse couche et de malformations chez les nourrissons.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

1. AHMED S, MAROTTE H, KWAN K, RUTH GH, CAMPBELL PL, RABQUER, BJ, PAKOZDI A, KOCH AE. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008.
2. ALBIN Michel. Encyclopedia Universalis. Dictionnaire de la Botanique. Paris : Editions Encyclopedia Universalis et Michel Albin, 1999, p. 22-37, p. 414-417, p. 892-905, p. 1280-1291.
3. ALESSIS C., Exolise@, efficacité et tolérance dans le traitement de la surcharge pondérale, Phytothérapie de la recherche à la pratique, 2000: 5.
4. ANDRIEU J.M., COLONNA P., LEVY R., Cancers, guide pratique d'évaluation, de traitement et de surveillance, Editions Estem, Juin 1997, 2-18.
5. BALENTINE D.A. , Teain : Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4th ed. New York.-John Wiley adsons: 1997: 764-768.
6. BALENTINE D.A., WISEMAN S.A., C.M. BOUWENS L., MALVY D, Chimie des flavonoïdes du thé, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000: 35 (suppl 1): 1S13-1S21.
7. BOULLARD B., Dictionnaire des plantes médicinales du monde, Réalités et croyances, éd° Estem, 2001.
8. BRONNER W.E., BEECHER G.R., Method for determining the content of catechins in tea infusions by high performance liquid chromatography, Journal of chromatography A, 1998 : 805 : 137-142.
9. CADERNI G., DE FILIPPO C., LUCERI C., SALVADORI M. et al., Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats, Carcinogenesis, 2000: 21(11): 1965-1969.
10. CASTAIGNE A., SCHERRER-CROSBY M., *Le livre de l'interne-Cardiologie*, Médecine-Sciences, Flammarion, Avril 1998.
11. CASTAIGNE A., SCHERRER-CROSBY M., *Le livre de l'interne-Cardiologie*, Médecine-Sciences, Flammarion, Avril 1998.
12. COOK-MOZAFFARI F.J., AZORDEGAN F., DAY N.E. et al., Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study, Br. J. Cancer, 1979: 39: 293-309.
13. COVES S., Thé: de la feuille à la tasse, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000: 35 (suppl 1) : 1S9-1S11.5. BRONNER W.E., BEECHER G.R., Method for determining the content of catechins in tea infusions by high performance liquid chromatography, Journal of chromatography A, 1998 : 805 : 137-142.

14. D'après Unilever ResearchLaboratorium pour Lipton, Thé informations scientifiques n°1:Thé histoire et production.
15. D'après Unilever ResearchLaboratorium pour Lipton, Thé informations scientifiques n°3 : Thé et théine : une stimulation douce.
16. DISLER P.B., LYNCH S.R., CHARLTON R.W., TORRANCE J.D., BOTHWELL T.H., MAYET F., The effect of tea on iron absorption, Gut, 1975 : 16: 193-200.
17. DOROSZ P., Guide pratique des médicaments 20^eédition, édition Maloine, 2000.
18. DUFFY S.J., VITA J.A., HOLBROOK M., SWERDLOFF P.L., KEAHEY Jr J.F., Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.2001: 21: 1084-1089.
19. EDEAS A.M., LINDENBAUM A., Protective effects of epigallocatechin-3-gallate on HIV replication, in : compte-rendu de la 1^o première conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé, Paris, Société Française des Anti-oxydants, 2000 : 16-22.
20. EDEAS AM., KHALFOUN Y., LAZIZI Y., VERGNES L., LABIDALLE S., POSTAIRE E., LINDENBAUM A.,C. R. Soc. Bio., 1995: 189: 1-7.
21. FIALA E.S., SODUM R.S., BHATTACHARYA M., LI H., (-)-epigallocatechin gallate, a polyphenolic tea antioxidant, inhibits peroxynitrite-mediated formation of 8-oxodeoxyguanosine and 3- nitrotyrosine,Experientia,1996:52(9):922-926.
22. GAO Y.T., Mc LAUGHLIN J.K., BLOT W.J. et al., Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption, J. Natl. Cancer Inst., 1994: 86: 855-858.
23. GIJ PIGNATELLI P., PULCINELLI F.M., LENTI L., GHISELLI A., GAZZANIGA P.P., VIOU F., The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production hydrogen peroxide, Am. J. Clin. Nutr., 2000 : 72: 1150-1155.
24. HAMDAOUI M., HEDIHILI A., DOGHRI T., TRITAR B., Effet du thé sur la biodisponibilité du fer non héminique, du cuivre, du zinc et du magnésium chez le rat Wistar in Proceedings de la 64^e réunion de la société physiologique de Lille, 1996 : D 112.
25. HAQQI T.M., Prevention of arthritis by tea polyphenols, in : compte-rendu de la 1^o première conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé, Paris, Société Française des Anti-oxydants,2000: 12-15.
26. HARA Y., WATANABE M., Antibacterial activity of tea polyphenols against Clostridium botulinum, Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi,1989: 36: 951-955.
27. HARBOWY M., BALENTINE D.A., Tea chemist, J. Crit. Rev.Plant. Sei. : 1997: 16: 415-480.

28. HEGARTY V.M., MA Y H.M., IGIA W K.T., Tea drinking and bone mineral density in older women, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000: 71 : 1003-1007. 97<
29. HENRY J.P., STEPHENS-LARSON P., Reduction of chronic psychosocial hypertension in mice by decaffeinated tea, *Hypertension*, 1984 : 6(3): 437-444.
30. HERCBERG S., LUQUE M.-L. P., GALAN P., Les effets du thé sur l'absorption du fer alimentaire, *Cahiers de diététique et de nutrition*, 2000 : 35 (suppl. 1) : 1 S71-1 S74.
31. HERNANDEZ-AVILA M., STAMPFER M.J., RANIKAR V.A. et al., Caffeine and other predictors of bone density among pre and perimenopausal women, *Epidemiology*, 1993: 4: 128-134.
32. HERTOOG M.G., FESKENS E.J., HOLLMAN P.C., KATAN M.B., KROMHOUT D., Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly Study, *The Lancet*, 1993: 342 (8878):1007-1011.
33. HERTOOG M.G., FESKENS E.J., HOLLMAN P.C., KATAN M.B., KROMHOUT D., *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly Study*, *The Lancet*, 1993: 342 (8878):1007-1011.
34. Hirota Fujiki, Tatsuro Watanabe , Eisaburo Sueoka , Anchalee Rawangkan , Masami Suganuma.
35. HODGSON J.M., PUDDEY LB., CROFT K.D., BURKE V., MORI T.A., CACCETTE R.A., BEILIN L.J., Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000: 71(5): 1103-1107.
36. HOI J.H., CHA B.K., RHEE S.J., Effects of green tea catechin on hepatic microsomal phospholipase A2 and changes of hepatic phospholipid species in streptozotocin-induced diabetic rats, *J. Nutr. Sei. Vitaminol.*, 1998 : 44(5): 673-683.
37. HOLLMAN P.C.H., Bioavailability of flavonoids, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1997: 51 (suppl.1): S66-S69.
38. HUBERT A., MALVY D., PREZIOSI P., GALAN P., HERCBERG S., La consommation de thé en France : phénomène culturel et social et contribution à l'équilibre nutritionnel et à l'état de santé, Données préliminaires de l'étude SU. VI.MAX., *Cahiers de nutrition et de diététique*, 2000 : 35 (suppl 1) : 1S66-1S70.
39. INOUE M., TAJIMA K., MIZUTANI M., IWATA H., IWASE T., MIURA S., HIROSE K., HAMAJIMA N., TOMINAGA S., Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence : follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan, *Cancer Lett.*, 2001 : 167(2): 175-182.

40. ISHIKA WA T., SUZUKA W A M., ITO T., YOSHIDA H., A YAORJ M., NISHIWAKI A., HARA Y., NAKAMURA H., Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification, *Am.J. Clin. Nutr.*, 1997: 66(2): 261-266.
41. JACQUES P.F., BOSTOM A.G., WILSON P.W.F., RICH S., ROSENBERG J.H., SELHUB J., Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001 : 73 : 613-621.
42. JBRUNE M., ROSSANDER L., HALLBERG L., Iron absorption and phenolics compounds Importance of different phenolic structures, *Europ. J. Clin.Nutr.*, 1989 : 43 : 547-558.
43. JROSSANDER L., HALLBERG L., BJORN-RASMUSSEN E., Absorption of iron of breakfast meals, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979: 44: 783-791.
44. JSORIANI M., RICE-EVANS C., TYRRELL R.M., Modulation of the UVA activation of haem oxygenase, collagenase and cyclooxygenase gene expression by epigallocatechin in human skin cells, *FEBS Lett*, 1998 : 439(3) : 253-257.
45. KATYAR S.K., AHMAD N., MUKTHAR H., Green tea and skin, *Arch. Dermatol.*, 2000 :136(8):989-994.
46. KHAN S.G., KATYAR S.K., AGARWAL R., MUKTHAR H., Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice : possible role in cancer chemoprevention, *Cancer Res.*, 1992 : 52(14): 4050-4052.
47. KONO S., IKEDA M., TOKUDOME S. et al., A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan, *Jpn. J. Cancer Res.*, 1988: 79: 1067-1074.
48. KONO S., SHINCHI K., WAKABA YASHI K., HONJO S., TODORJ I., SAKURAI Y., IMANISHI K., NISHIKA WAH., OGA W A S., KATSURADA M., Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men, *J. Epidemiol.*, 1996 : 6(3) : 128-133.
49. *Le livre du thé*, KAKUZO OKAKURA, Picquier poche, 28 avril 2006.
50. IHAQQI T.M., Prevention of arthritis by tea polyphenols, in : compte-rendu de la 1^{re} première conférence internationale sur les effets bénéfiques du thé sur la santé, Paris, Société Française des Antioxydants, 2000: 12-15.
51. LIFARRIS S.S., DAWSON-HUGUES B., Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994 : 60 : 573-578.
52. MANACH C., AZAIS-BRAESCO V., REMESY C., MORAND C., Biodisponibilité des polyphénols du thé, *Cahiers de diététique et de nutrition*, 2000: 35 (suppl. 1):1S46-1S55.

53. MATSUMOTO N., ISHIGAKI F., ISHIGAKI A., IWASHINA H., HARA Y., Reduction of blood glucose levels by tea catechin, Biosci. Biotech. Biochem., 1993 : 57 : 525-527.
54. Mc ANUS G.T., Mc ENERY J., PEARCE J., YOUNG I.S., Black tea consumption does not protect low density lipoprotein from oxidative modification, Eur.J. Clin. Nutr., 1998 : 52: 202-206.
55. McKA Y D.L., BLUMBERG J.B., The role of tea in human health an update, Journal of the American College of Nutrition, 2002: 21(1): 1-13.
56. NAKA Y AMA M., SUZUKI K., TODA M., OKUBO S., HARA Y., SHILAMURA T., Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols, Antiviral Res., 1993 : 21 : 289-299.
57. OLTHOF M.R., HOLLMAN .P.C., ZOCC P.L., KATAN M.B., Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans, Am. J. Clin. Nutr., 2001 : 73(3): 532-538.
58. REHEMA A., ZILMER M., ZILMER K., KULLISAAR T., VIHALEMM T., Could long-term alimentary iron overload have an impact on the parameters of oxidative stress?, Ann. Nutr. Metab., 1998: 42: 40-43.
59. REHEMA A., ZILMER M., ZILMER K., KULLISAAR T., VIHALEMM T., *Could long-term alimentary iron overload have an impact on the parameters of oxidative stress?*, Ann. Nutr. Metab., 1998: 42: 40-43.
60. ROUSSEL A.M., Prévention du stress oxydatif: intérêt d'un apport en micronutriments antioxydants.
61. SADZUKA Y., SUGIYAMA T., HIROTA S., Modulation of cancer chemotherapy by green tea, Clin.Cancer Res., 1998: 4: 153-156.
62. SEGI M., Tea-gruel as a possible factor for cancer of oesophagus, Grann., 66: 199-202.
63. SHIBATA A., MACK T.M., PAGANINI-HILL A. et al., A prospective study of pancreatic cancer in the eider/y, Int.J.Cancer, 1994: 58: 46-49.
64. TEWARY S., GUPTA V., BHATTACHARYA S., *Comparative study of antioxidant potential of tea with or without additives*, Indian J. Physiol. Pharmacol., 2000: 44(2): 215-219.
65. TIJBURG L.B.M., MALVY D., MATTERN T., FOLTS J.D., WEISGERBER U.M., KATAN M.B. BRUCKERT E., Flavonoïdes du thé et maladies cardiovasculaires, Cahiers de nutrition et de diététique, 2000: 35 (suppl 1): 1S35-1S45.
66. VAN HET HOF K.H., DE BOER H.S.M., WISEMAN S.A., LIEN N., WESTSTRATE J.A., TIJBURG L.B.M., Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans, Am. J. Clin. Nutr., 1997 : 66 : 1125-1132.

67. VAN HET HOF K.H., KIVITS G.A.A., WESTSTRATE I.A., TIJBURG L.B.M., Bioavailability of catechins from tea: the effect of milk, *Europ. J. Clin. Nutr.*, 1998: 52 : 356-359.
68. VAN HET HOF K.H., WISEMAN S.A., YANG C.S., TIJBURG L.B.M., Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1999: 220(4) : 267-270.
69. WEISBURGER J.H., RIVENSON A., ALIAGA C., REINHARDT J., KELOFF G.J., BOONE C.W., STEELE V.E., BALENTINE D.A., PITTMAN B., ZHANG E., Effect of tea extracts, polyphenols and epigallocatechin gallate on azoxymethane-induced colon cancer, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1998: 217: 104-108.
70. WHITTEMORE A.S., PAFFENBARGER R.S. Jr, ANDERSON K. et al., Early precursors of pancreatic cancer in college men, *J. Chronic. Dis.*, 1983: 36: 251-256.
71. YANG T.T., KOO M.W., Hypocholesterolemic effects of Chinese tea, *Pharmacol. Res.*, 1997: 35(6): 505-512.
72. YIS., JUMEAU-LAFOND J., WALSH M., *Le livre de l'amateur de thé*, éditions Robert Laffont, 1983.
73. YOSHIOKA H., KUROSAKI H., YOSHINAGA K., SAITO K., YOSHIOKA H., Beta ray-induced scission of DNA in tritiated water and protection by a green tea percolate and (-epigallocatechin gallate, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1997: 61(9): 1560-1563.
74. YU G.P., HSIEH C.C., Risk factor for stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai, *Cancer Causes Control*, 1991: 2: 169-174.
75. ZIJP LM., KORVER O., TIJBURG L.B., effect of tea and other dietary factors on iron absorption, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2000: 40(5): 371-398.

Webographie

1. Site Web 01: <http://mademoiselle-the.fr/2011/05/22/les-couleurs-du-the/> , 10/01/2023, 23:17PM
2. Site Web 02: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5093162/> , 31/01/2023, 09:00AM
3. Site Web 03: <https://academic.oup.com/cdn/article/1/2/1/4558629> , 14/02/2023, 14:00AM

Annexes

إستبيان

في إطار إنجاز مذكرة تخرج لنيل شهادة ماستر تخصص بيولوجيا فرع علم السموم حول موضوع: **سمية الشاي** يرجى منكم قراءة عبارات (بنود) هذا الاستبيان بتمعن والإجابة عليها بكل موضوعية، وذلك بوضع علامة (X) في الخانة التي تعبر عن اختياركم.

مع العلم بأن المعلومات التي سيُذلى بها لن تستخدم إلا في إطار هذه الدراسة.

بيانات أولية

السكن:

الجنس:

العمر:

الوزن:

الطول:

س1: هل تشرب الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س2: ما هو نوع الشاي الذي تشربه؟

اخضر ☐ احمر ☐ اسود ☐ نوع اخر ☐

س3: هل تستخدم علامة معينة؟ نعم ☐ لا ☐

إذا كانت الإجابة بنعم ما هي هذه العلامة

س4: كم كمية الشاي الذي تشربه في اليوم ؟

كأس بسعة 60مل ☐ كأسين ☐ أكثر ☐

س5: كيف تقوم بتحضير الشاي؟ غلي ☐ نقع ☐

س6: إذا كنت تغلي الشاي كم مدة الغلي؟ 10 د ☐ 15 د ☐ أكثر ☐

س7: هل تقدم الشاي للأطفال؟ نعم ☐ لا ☐

س8: هل تعاني من أمراض القلب والشرابين؟ نعم ☐ لا ☐

س9: هل تعاني من مرض فقر الدم؟ نعم ☐ لا ☐

س10: هل تعاني من مرض السكري؟ نعم ☐ لا ☐

س11: هل تعاني من مرض ضغط الدم؟ نعم ☐ لا ☐

س12: هل تعاني من مرض الغدة؟ نعم ☐ لا ☐

س13: هل تعاني من أمراض المعدة؟ نعم ☐ لا ☐

س14: هل تعاني من أمراض الكلى؟ نعم ☐ لا ☐

س15: هل تعاني من مرض السرطان؟ نعم ☐ لا ☐

إذا كانت إجابتك بنعم ما نوعه.....

س15: هل عالجت عن مرض معين؟ نعم ☐ لا ☐

س16: هل أمرك الطبيب بالتوقف عن شرب الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س17: هل تفضل شرب الشاي بعد الطعام؟ نعم ☐ لا ☐

س18: هل عانيت من ألم نتيجة شرب الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س19: هل تعاني من مرض معين نتيجة شرب الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س20: هل تعاني من الأرق نتيجة شرب الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س21: هل تدخن مع استهلاك الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س22: هل تستهلك (الشمة) مع استهلاك الشاي؟ نعم ☐ لا ☐

س23: كيف تشرب الشاي؟ حلو جدا ☐ متوسط ☐ مر ☐