

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle RAINGEARD Muriel

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2006

**Aliments santé et maladies
cardiovasculaires : les nouveaux ingrédients**

| | | |
|-------------------|--|---|
| Président : | M. J-M. Bard, | Professeur de Biochimie |
| Membres du jury : | Mme F. Nazih, Mme C. Bobin Dubigeon | Maître de Conférences en Biochimie Maître de Conférences en Pharmacologie |
| | Mlle H. Auger, | Docteur en Pharmacie |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| AVANT PROPOS | 9 |
| INTRODUCTION : Le sur-mesure alimentaire, une nouvelle tendance | 11 |
| HISTORIQUE : | 16 |
| Les pouvoirs du vin depuis l'Antiquité..... | 17 |
| L'huile d'olive et ses bienfaits..... | 29 |
| L'ail : un bulbe de santé..... | 37 |
| DEFINITIONS : Le marché des « aliments santé » | 44 |
| I- Définitions..... | 48 |
| I.1- Les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière..... | 49 |
| I.2- Les compléments alimentaires..... | 50 |
| I.3- les aliments fonctionnels encore appelés alicaments ou nutraceutiques..... | 52 |
| II- L'essor des aliments fonctionnels..... | 53 |
| III- Les « nouveaux ingrédients »..... | 56 |
| III.1-Les antioxydants..... | 57 |
| III.2- Les probiotiques..... | 57 |
| III.3- Les prébiotiques..... | 57 |
| III.4- Les symbiotiques..... | 58 |
| III.5- Les phyto-hormones..... | 58 |
| III.6- Les acides gras essentiels..... | 58 |
| III.7- Les stérols et stanols végétaux..... | 58 |
| LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES : Fléaux du XXI^{eme} siècle sont un enjeu crucial de Santé Publique | 60 |
| I- Epidémiologie..... | 61 |
| II- Mais qu'est ce que l'athérosclérose ?..... | 63 |
| II.1- Structure de la paroi artérielle normale..... | 64 |
| II.1.1- Intima..... | 65 |
| II.1.2- Media..... | 66 |
| II.1.3- Adventice..... | 66 |
| II.2- Vieillesse de l'artère..... | 67 |
| II.3- Description de l'athérosclérose..... | 67 |
| II.3.1- Siège..... | 67 |
| II.3.2- Genèse de la plaque..... | 68 |
| II.3.3- Profils évolutifs de la plaque stable..... | 69 |
| II.3.4- L'accident aigu de rupture de la plaque..... | 70 |
| II.3.5- Evolution et complications..... | 71 |
| III- Facteurs de risques cardiovasculaires et prévention..... | 72 |
| III.1-Définitions..... | 72 |
| III.2- Hyperlipidémies et lipoprotéines..... | 73 |
| III.3- Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires..... | 77 |
| III.3.1- Une évaluation correcte des risques..... | 77 |

| | |
|--|----|
| III.3.2- Prise en charge diététique..... | 80 |
| III.3.3-Traitement médicamenteux..... | 80 |

FACTEURS NUTRITIONNELS ET DIETETIQUES DE L'ATHEROSCLEROSE.....82

| | |
|--|-----|
| I- Les « nouveaux ingrédients » issus de l'alimentation lipidique..... | 83 |
| I.1- Influence des acides gras saturés sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques..... | 87 |
| I.2- Action des acides gras « trans » sur les lipoprotéines..... | 89 |
| I.3- Influence des graisses mono-insaturées sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques..... | 89 |
| a- Réduction du LDL-cholestérol..... | 90 |
| b- Impact sur le HDL-cholestérol..... | 91 |
| c- Acide oléique et pression artérielle..... | 92 |
| d- Acide oléique et agrégation plaquettaire..... | 92 |
| e- Acide oléique et glycémie..... | 93 |
| I.4- Influence des graisses poly-insaturées sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques..... | 94 |
| a- Les études d'observation..... | 94 |
| b- Les études d'intervention..... | 95 |
| I.5- Les oméga 3 : des alliés précieux pour notre santé cardiaque..... | 98 |
| a- Effet sur l'arythmie..... | 98 |
| b- Effet sur les récepteurs adrénergiques..... | 99 |
| c- Effet sur la production d'énergie..... | 99 |
| d- Effet sur les prostaglandines cardiaques..... | 100 |
| e- Effet sur les canaux ioniques..... | 100 |
| f- Effet propre à l'ALA..... | 101 |
| I.6- Autres effets des oméga 3..... | 102 |
| a- Les oméga 3 inhibent l'agrégation des plaquettes..... | 102 |
| b- Les oméga 3 diminuent les triglycérides..... | 103 |
| c- Les oméga 3 diminuent la tension artérielle..... | 105 |
| I.7- Oméga 3/Oméga 6 combien en consomment-on ?..... | 106 |
| I.8- Comment rétablir l'équilibre ?..... | 107 |
| II- Les « nouveaux ingrédients » issus de l'alimentation non-lipidique... | 108 |
| II.1- Les vitamines E et apparentés..... | 111 |
| a-La vitamine E..... | 111 |
| b-Les caroténoïdes..... | 123 |
| II.2- Les polyphénols..... | 132 |
| a-Classification..... | 132 |
| b-Sources..... | 134 |
| c- Rôle dans l'athérosclérose..... | 135 |

LA REGLEMENTATION EUROPEENNE : UNE GARANTIE DE SECURITE.....139

| | |
|---|-----|
| I- Définitions..... | 140 |
| I.1- Allégations nutritionnelles..... | 141 |
| I.2- Allégations relatives à la santé..... | 142 |
| I.3- Une allégation en débat : l'allégation de « réduction du risque».. | 144 |
| II- Procédure de contrôle..... | 145 |
| II.1- Procédure de justification à posteriori des allégations..... | 145 |
| II.2- Le visa PP : une spécificité française..... | 146 |
| III- Vers une harmonisation européenne | 148 |

| | |
|--|------------|
| IV- Nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires : cadre réglementaire..... | 149 |
| IV.1- Exemple des produits enrichis en phytostérols/ phytostanols... | 151 |
| a- Définition et intérêt..... | 151 |
| b- Spécification d'emploi..... | 152 |
| IV.2- Procédure d'évaluation | 154 |
| a- Procédure principale..... | 155 |
| b- Procédure simplifiée..... | 155 |
| c- Constitution des dossiers pour la demande d'autorisation de mise sur le marché..... | 156 |
| IV.3- Les allégations santé des aliments fonctionnels..... | 156 |
| L'OFFRE A L'OFFICINE..... | 160 |
| I- Critère de choix..... | 162 |
| II- Quelques exemples de produits vendus à l'officine à base d'oméga 3..... | 163 |
| II-1- CardiOM3®..... | 164 |
| II-2- Molval®..... | 165 |
| II-3- Maxepa®..... | 167 |
| II-4- Omacor®..... | 168 |
| CONCLUSION..... | 170 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 171 |

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Composants du vin, p.24

Tableau 2 : Taux de mortalité coronarienne corrigé pour l'âge (pour 100000 hommes), p.27

Tableau 3 : Mortalité coronarienne pour 100 000 habitants, p.27

Tableau 4 : HDL-cholestérol et consommation de vin, p.29

Tableau 5 : Teneur comparée en vitamine E de différentes matières grasses, p.34

Tableau 6 : Recommandations diététiques et pathologies, p.47

Tableau 7 : Quelques exemples d'aliments fonctionnels novateurs, p.54

Tableau 8 : Facteurs de risque cardiovasculaire, p.73

Tableau 9 : Sources alimentaires des différents acides gras, p.85

Tableau 10 : Taux de mortalité après 10 ans dans l'étude des Sept Pays (Keys, 1986), p.87

Tableau 11 : Apports Nutritionnels conseillés en Oméga 3 et 6, p.107

Tableau 12 : Sources d'oméga 3, p.108

Tableau 13 : Classification des flavonoïdes, p.133

Tableaux 14 et 15 : Valeurs nutritionnelles et énergétiques pour la spécialité CardiOM3® , p.164 et 165

Tableau 16 : Valeur nutritionnelle pour la spécialité Molval®, p.166

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : "Le vin mêlé avec partie égale d'eau dissipe l'anxiété, le bâillement et le frisson." Hippocrate, LVI, Maximes et Pensées, p.17

Figure 2 : Consommation d'alcool et mortalité (d'après Marmot and Brunner, 1991), p.23

Figure 3 : Exemple d'aliments fonctionnels par nature, p.55

Figure 4 : Exemple d'aliments rendus fonctionnels, p.55

Figure 5 :Principales causes de décès en France en 1994, p.62

Figure 6 :Structure de la paroi artérielle normale, p.65

Figure 7 :Evolution de la lésion athéroscléreuse, p.69

Figure 8 :Complication de la lésion athéroscléreuse, p.71

Figure 9 :Composition d'une lipoprotéine, p.74

Figure 10 :Métabolisme des lipoprotéines, p.76

Figure 11 :Formation d'une lésion athéromateuse, p.77

Figure 12 :Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, p.79

Figure 13 :Etude DART, p.96

Figure 14 :Etude GISSI, p.96

Figure 15 :Etude de Lyon, p.97

Figure 16 :Structure chimique de la vitamine E, p.113

Figure 17 :Structure chimique du lycopène, p.124

Figure 18 : Procédure de justification à posteriori des allégations, p.146

Figure 19 : Le visa PP, p.147

Figure 20 : Oméga 3 et types d'allégations, p.159

LISTE DES ABREVIATIONS

AET : Apport Energétique Total

AFaSSPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AG : Acide Gras

AGMI : Acide Gras Mono-Insaturé

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé

AGPI-LC : Acide Gras Poly-Insaturé Longue Chaîne

AGS : Acide Gras Saturé

ALA: Acide Alpha-Linolénique

AMPc : Adénosine Mono-Phosphate cyclique

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEDAP : Commission Interministérielle Destinée à une Alimentation Particulière

CML : Cellules Musculaires Lisses

CNA : Conseil National de l'Alimentation

CPCASA : Comité Permanent de la Chaîne Alimentaire et de la Santé Animale

CREDOC : Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de vie

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DPA : Acide Docosapentaénoïque

EAO : Espèces Oxygénées Activées

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

FRCV : Facteur de Risque Cardiovasculaire

FUFOSE : FUnctionnal FOOd Science in Europe

GLA : Acide Gamma-Linoléique

HDL : High Density Lipoprotein

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LA : Acide Linoléique

LDL: Low Density Lipoprotein

NA : Nouveaux Aliments

NIA : Nouveaux Ingrédients Alimentaires

NO : Monoxyde d'azote

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCV : Risque Cardiovasculaire

SDCA : Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

Aliments enrichis en vitamines, en oligo-éléments, en oméga 3...et compléments alimentaires se prétendent bons pour notre santé. Les experts, eux, restent partagés.

Ce n'est plus l'appétit mais la santé qui vient en mangeant. Plus personne n'ignore les bienfaits d'une alimentation équilibrée sur notre santé et notre longévité. La Science l'a dit, le Public l'a entendu, le commerce s'en est emparé. Après l'ère des produits allégés, fleurissent dans les rayons des magasins pléthore d'aliments santé, dits alicaments ou encore aliments fonctionnels.

Ce secteur est en pleine croissance en France. Selon une étude du Crédoc, 24% des français consomment des aliments enrichis, 11% des compléments alimentaires alors qu'il n'étaient que 6% en 2000. En quatre ans, les ventes de compléments alimentaires ont plus que doublé. Résultat, le marché global (tous circuits confondus) du bien-être en gélules représente en 2004 quelques 759 millions d'euros et progresse de 16% (en croissance constante depuis 2000).

Quel est le détonateur de ce boom ? L'affirmation du concept de « l'alimentation santé » et la consécration du culte de la forme.

Nutrithérapie, micronutrition, nutraceutique...autant de concepts développés voire inventés par les laboratoires qui ont fait de la complémentation nutritionnelle un nouveau phénomène de société. Les acteurs du marché, très concurrentiel, jouent sur des noms de produits « vendeurs », des allégations alléchantes, le tout mis en scène par d'importantes actions publicitaires. Le consommateur se retrouve confronté à un choix alimentaire de plus en plus large, à la fois très libre et très perturbé, il doit choisir son alimentation en fonction de critères sanitaires, festifs, ou bien encore esthétiques ou éthiques avec souvent une seule obsession : gérer sa santé et se décomplexer vis-à-vis des risques alimentaires.

La nutrithérapie dérive de la diététique en utilisant des produits physiologiques normalement présents dans notre organisme, seuls ou associés, pour soigner un

certain nombre de problèmes de santé : les vitamines, les oligo-éléments, les antioxydants, les acides gras, les acides aminés...

C'est une véritable révolution dans l'approche de la maladie et dans la conception même de la santé car elle vise à optimiser la santé, les performances physiques et intellectuelles, retarder les effets du vieillissement, prévenir les risques de maladie et les traiter par des conseils alimentaires et une supplémentation active en micronutriments.

Dans un premier temps, il nous est paru indispensable de valider ce nouveau concept du « sur-mesure alimentaire » et de vous montrer qu'il n'est toutefois pas si novateur puisque l'utilisation médicale des aliments remonte à la plus haute Antiquité, où les vertus de l'alimentation et des plantes étaient déjà reconnues. C'est plus particulièrement le cas du vin, de l'huile d'olive ou encore de l'ail dont je vous apporterai les histoires...

Dans un deuxième temps, nous allons concentrer nos recherches sur des compléments à visée cardiovasculaire avant de se pencher dans un troisième temps sur le point de vue législatif.

Pour finir, nous ferons un petit tour d'horizon de l'offre à l'officine, où l'engouement pour les compléments alimentaires présentant un intérêt certain pour la santé cardiovasculaire se fait de plus en plus grand.



Le sur-mesure alimentaire. Une nouvelle tendance émerge sur le marché de l'industrie alimentaire.

Des gisements de croissance insoupçonnées.....

Le marché mondial des compléments alimentaires s'est considérablement développé au cours des vingt dernières années. Son rythme de croissance est compris entre +10 et +20% par an selon les pays.

Les compléments à base de plante en représentent un peu plus de la moitié (52%), les compléments vitaminés et/ou riches en minéraux et/ou avec des acides gras essentiels (48 %). L'Europe constitue 30% des ventes, derrière les Etats-Unis (37%), mais devant l'Asie (8%).

Et le marché Français?

Le Syndicat de la Diététique et des compléments Alimentaires (SDCA) l'estime à 10% pour 2002. Mais il est en fait difficile à quantifier pour plusieurs raisons : frontières entre produits imprécises, distribution via de nombreux circuits. Si la pharmacie, la parapharmacie et la grande distribution sont structurées et suivies par des organismes d'études, il n'en va pas de même pour la vente par correspondance, le E-commerce...

Qui consomme des compléments alimentaires?

Plusieurs enquêtes ont tenté de dresser en France et à l'étranger, le portrait-robot des consommateurs de complément nutritionnels.

Selon un sondage réalisé par la SOFRES en novembre 2000 pour le SDCA, 45% de la population interrogée s'est déclarée consommatrice de compléments alimentaires, dont 37% occasionnellement et 8 % régulièrement : un noyau dur de consommateurs particulièrement attentifs à leur nutrition. En effet, plus on déclare avoir une alimentation équilibrée, plus on a recours de façon régulière aux compléments, les femmes plus que les hommes.

L'enquête de l'Afssa (février 2000) indique que les adeptes des compléments alimentaires n'ont pas de régime-type particulier. Il semble toutefois qu'ils mangent plus de produits céréaliers et laitiers, de poissons, de fruits, de plats composés, et moins de viandes, de légumes, de sauces, de corps gras, de fruits de mer. Un point important : ces personnes fréquentent moins les médecins généralistes que les non consommateurs.

Une étude suédoise (Messerer et al., 2001) réalisée sur 11422 sujets dénombrait 33% de femmes et 22% d'hommes consommateurs de compléments alimentaires. En moyenne plus âgés que les non consommateurs, ils ont un niveau d'éducation plus élevé et une activité physique plus intense ; ils vivent plus souvent

seuls. Enfin les deux sexes s'estiment plus souvent en mauvaise santé...
Vraisemblablement qu'ils ont une conscience plus réaliste de leur état de santé !

L'étude allemande (Beitz et al., 2002) réalisée auprès de 4030 adultes recensait 18% d'hommes et 25% de femmes prenant régulièrement des compléments alimentaires. Profil type des femmes : elles ont un poids plus élevé, sont souvent des ex-fumeuses. Les hommes ont une activité physique plus intense que les non-consommateurs. La contribution nutritionnelle des compléments représente 13 à 36% des apports vitaminiques masculins, 17 à 43% des féminins.

Le déséquilibre alimentaire contemporain.

Les nutritionnistes émettent en effet des recommandations. Les apports nutritionnels conseillés (ANC), établis pour éviter tout risque de carence, correspondent aux besoins moyens +2DS (déviations standards), eux-mêmes supérieurs aux besoins minimum. Les médias relaient ces informations. Le Ministère de la santé s'en mêle. Que faisons nous? Et bien, on fait ce que l'on peut. Mais pas toujours ce qu'il faudrait, face à l'évolution considérable des modes de vie et de consommation. Car le constat est sans appel : Le comportement alimentaire des Français a plus évolué ces cinquante dernières années qu'au cours des siècles précédents, et dans le sens d'un déséquilibre nutritionnel.

Rupture du lien social : éclatement familial, rythmes décalés, éloignement accru travail/domicile ont fait voler en éclats les lois de la Table, lieu traditionnel de régulation des comportements alimentaires.

Restriction et interdits : la moitié des individus sont peu ou prou au régime et adopte volontairement des comportements restrictifs. En outre, de nouveaux "interdits alimentaires" se font jour, sous la foi d'inquiétudes variées : OGM, allergies, vache folle, sel ... Ce qui aggrave encore les risques de déséquilibre nutritionnel.

Simplification des menus ; l'acte alimentaire est réduit vue l'irrégularité des repas, le taux accru d'activité professionnelle des femmes (l'Hexagone a le record européen), l'essor de la restauration hors foyer. Conséquence : le plat unique est fréquent ; si 61 % des consommateurs sont attachés à un déjeuner complet (entrée, plat, fromage, dessert), 37 % seulement le pratiquent.

Variété alimentaire moindre ; moins de fruits, de légumes, de pain, de produits céréaliers et laitiers...La répartition en macro nutriments comprend désormais plus de sucres simples, de protéines animales et de lipides, moins de sucres lents. La diversité en micro nutriments s'est réduite. L'idéal serait d'ingérer quinze aliments différents par jour afin de couvrir la palette des besoins nutritionnels, alors que les Français plafonnent à dix. Et la journée à trois repas (petit déjeuner, déjeuner et dîner) susceptible de favoriser cette diversité alimentaire n'est le fait que de 15 % des Français...

Conséquence : Les apports nutritionnels sont difficiles à atteindre par tous. Bien sûr, ce ne sont pas des normes individuelles "obligatoires". Etre au-dessous ne signifie pas, pour un individu, une déficience ou une carence. Des apports insuffisants au sein d'une population témoignent simplement d'un risque de déficience.

Quelle place pour les compléments alimentaires?

La nutrition, science physiologique qui appréhende de mieux en mieux son rôle dans le maintien de l'état de santé, est aussi une science humaine avec sa dimension culturelle et comportementale. Ces recommandations ne sont pas universelles, ni même définitivement établies.

Les compléments alimentaires peuvent constituer une assurance nutritionnelle pour que toutes les restrictions d'apports en nutriments ou en substances physiologiquement utiles ne se traduisent en signe de fatigue, de stress, de problèmes de digestion, de peau. Ils ne doivent pas être considérés comme des médicaments susceptibles de guérir des maladies. Leur intérêt correcteur ou préventif doit être validé par des données épidémiologiques.

Un nouveau champ s'ouvre. Celui des "apports optimaux" qui, allant au-delà des apports conseillés, permettraient d'obtenir des effets sur la santé et deviendraient de nouvelles références.

Mais que se cache t-il derrière ces compléments nutritionnels?

Ces fantassins sortent de l'ombre: ce sont les ingrédients. C'est cette face cachée que nous nous proposons de vous faire découvrir sous ces différents aspects au cours de ce travail.

Qu'ils soient d'origine végétale, marine ou laitière, les ingrédients sont à la base des futurs développements et des nouvelles applications. Leurs producteurs, qui en ont conscience, s'impliquent de plus en plus dans une recherche nutritionnelle en amont, soit directement en finançant des études cliniques soit indirectement en s'appuyant sur des résultats d'études fondamentales. A la clé de ces études : leur réelle volonté de crédibiliser leur approche des marchés. Sans aller jusqu'à une communication grand public, les ingrédients de l'ombre sont mis de plus en plus en lumière par les marques.

Au cours des temps...

La tendance actuelle est un retour aux conceptions traditionnelles reconnaissant les propriétés thérapeutiques de la nourriture, utilisée comme remède jusqu'au XIX^{ème} siècle, jusqu'à l'apparition de l'Industrie pharmaceutique. De multiples études et recherches confirment aujourd'hui les propriétés des constituants de plusieurs aliments-médicaments. C'est plus particulièrement le cas du vin, de l'huile d'olive ou encore de l'ail dont voici les histoires...

Les pouvoirs du vin depuis l'Antiquité

La plus ancienne mention d'un usage thérapeutique et médicamenteux du vin remonterait à 4000 ans av. JC, date à laquelle une inscription vantant les mérites du vin a été découverte dans une tombe Egyptienne.

C'est avec Hippocrate, le père de la médecine moderne que le vin connaît une véritable consécration dans le domaine de la thérapeutique. Il disait déjà « le vin est une chose merveilleusement appropriée à l'Homme si, en santé comme en maladie, on l'administre avec à propos et juste mesure, suivant la constitution individuelle ».

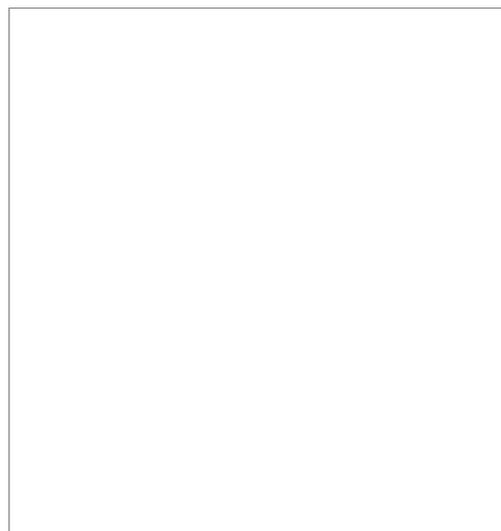


Figure 1 : "Le vin mêlé avec partie égale d'eau dissipe l'anxiété, le bâillement et le frisson."
Hippocrate,
LVI, Maximes
et Pensées

Un peu plus tard, Théophraste (372-287 av.J.C) invente les vins médicinaux en y mélangeant des herbes et des épices.

Platon quant à lui, en recommande l'usage modéré pour réchauffer à la fois l'âme et le corps. Dans l'un de ses ouvrages, il assure que le vin qui « apporte à la fois santé, divertissement aux hommes d'âge, leur a été donné par un Dieu comme remède à l'austérité de la vieillesse ».

Dans la Rome Antique, Bacchus remplace Dionysos, mais le produit de la vigne n'en perd pas pour autant ses qualités thérapeutiques.

Pline l'Ancien, victime de sa curiosité scientifique lors de l'éruption du Vésuve en l'an 79, rappelle dans son traité d'histoire naturelle les applications médicales non seulement du vin mais aussi du sarment, de la feuille de vigne et des pépins de raisin. Rejoignant les enseignements d'Hippocrate, il confirme : « le vin à lui seul est un remède ; il nourrit le sang de l'homme, réjouit l'estomac et amortit chagrin et souci ».

Le Moyen-Age

Avec la chute de l'Empire Romain, les travaux d'Hippocrate sont temporairement oubliés. Seuls les moines de l'époque, qui sont aussi viticulteurs, continuent à soigner avec le vin. En effet au long de ces siècles troublés par l'invasion des Barbares, la vigne n'en prospère pas moins, surtout dans le pourtour des monastères, dont les plus célèbres sont ceux de Cluny et de Cîteaux. L'un de ses fondateurs, Saint Benoît, conscient des vertus du « breuvage sacré », recommandait à ses frères en religion d'en consommer, au cours des repas monastiques, la valeur d'une « hémine » équivalent à $\frac{1}{4}$ de litre, afin qu'ils restent toujours au mieux de leur forme.

Cette constatation amène à faire allusion à l'aspect symbolique que le Moyen-Age a donné à la vigne : si le cep est l'expression de la résurrection et de la vie éternelle, le vin est assimilé au sang du Christ. En effet le vin, pour ses bienfaits, est cité plus de 450 fois dans la Bible. De plus, le premier miracle de Jésus, relaté par Saint-Jean n'est-il pas la transformation de l'eau en vin au cours « des noces de Cana » ?

Au IX^{ème} siècle, la conviction des vertus thérapeutiques refait surface, à tel point que sur la porte d'entrée de l'hôpital de Salerne en Italie, il est gravé : « Bois un peu de vin ».

Les livres de cette prestigieuse faculté de médecine en détaillent même le principe. On peut y lire notamment : « le bon vin donne aux vieux un regain de jeunesse. Le vin pur a de multiples bienfaits, il tonifie le cerveau, met l'estomac en liesse, chasse les mauvaises humeurs. Il rend l'esprit vif, les yeux brillants, l'oreille fine, dispense l'embonpoint et donne dans la vie une santé robuste » ; et aux maîtres de cette faculté d'ajouter ce conseil qui n'a rien perdu de sa valeur : «... buvez-en peu, mais qu'il soit bon ».

La fin de la période moyenâgeuse voit l'inauguration de la faculté de médecine de Montpellier en 1220, on y a retrouvé des écrits médicaux anciens qui montrent que la moitié des recettes médicinales contenaient du vin. Un respectable docteur en médecine de cette faculté qui n'est autre que François Rabelais proclamait haut et fort les vertus du vins en disant : « le jus de la vigne clarifie l'esprit et l'entendement, chasse tristesse, donne joie... »

Henri de Mondeville (1260-1320) grand chirurgien de guerre préconise la consommation de vin dès le lendemain d'une opération.

La Renaissance

L'ouverture au monde qui caractérise la Renaissance et ses larges références à l'Antiquité confirment la croyance dans les vertus médicinales du vin.

Montaigne, notable bordelais, homme de lettres, moraliste et vigneron, soigne ses calculs urinaires au vin. Le philosophe apportait d'ailleurs son adhésion aux principes de l'école de Salerne.

Ambroise Paré, chirurgien des rois de France de cette époque, appliquait des cataplasmes de vin rouge sur les blessures.

Dans les pages de la Pharmacopée universelle parue en 1677 on trouve la recette du baume du samaritain, mélange à parties égales d'huile et de vin rouge qui servait au nettoyage des plaies et facilitait leur cicatrisation. Appliqué en usage interne, il servait à fortifier les nerfs. Ces types de vin médicaux seront suivis de toute une série d'autres, toujours composés à base de vin, dans lequel on faisait macérer des plantes médicinales.

Le siècle des Lumières

Plus on approche de l'ère contemporaine, plus le vin, dont on connaît mieux les propriétés, tend à occuper une place encore plus importante dans les prescriptions médicales.

Au début du 18^{ème} siècle, le médecin Helvétius qui prodiguait ses soins au Régent avait, sur un nombre total de 60 ordonnances destinées à son malade, consigné plus de 20 fois l'usage du vin. Il déclarait par ailleurs « qu'il ne faut pas s'opposer à l'usage modéré du vin, car il est utile et même nécessaire pour faciliter la digestion et fortifier l'estomac du convalescent. »

Dès cette époque, nombre de sommités médicales attribuaient au vin des vertus médicamenteuses dépassant ses simples avantages sur la digestion. A ce propos, il peut paraître paradoxal de constater que les opinions favorables au vin provenaient souvent des pays anglo-saxons. Citons entre autres, l'opinion de John Brown, dédaignant la prescription de whisky de son pays natal pour recommander l'usage du vin rouge pour combattre les états de fatigue physique et la dépression psychique.

En 1786, le médecin anglais Herbeden notait déjà que le vin soulageait les douleurs de ses patients atteints d'angine de poitrine.

Au XIX^{ème} siècle

Au XIX^{ème} siècle, le recours au vin en tant que d'adjuvant médicamenteux se précise et s'étend. En 1822, le neurologue français Magendie conseillait plus particulièrement le vin de Bordeaux aux malades atteints du choléra. C'est ainsi que Todd crée « l'éthylothérapie ». Le vin est officiellement utilisé pour lutter contre cette

terrible maladie. Un peu plus tard, en 1886, lors d'une nouvelle épidémie, Rambuteau faisait ajouter du vin à l'eau de boisson courante.

D'autres praticiens comme Chomel, Sabrazès, Mercadier avaient constaté le pouvoir bactéricide du vin du Médoc sur certaines maladies.

Cette période est aussi la grande époque des vins médicinaux : le vin de gentiane améliorant la digestion, le vin de quinine pour faire baisser la fièvre...

En 1840, la pharmacopée parisienne en recense 164 : 11% du vin consommé à l'assistance publique sert à les fabriquer soit 3,2 millions de litres en 1893.

Le professeur Villard, célèbre chirurgien Lyonnais de l'époque, prête même un concours actif à une « réclame » en signant un slogan qui prétend que « le bistouri commence la guérison, le vin l'achève ».

Au XIX^{ème} siècle, les scientifiques qui affirmaient comme Pasteur que le vin était bon pour la santé, le faisaient par intuition et donc par conviction personnelle mais aussi par observation et par expérimentation.

Dans une période où naît la lutte anti-alcoolique, le docteur Guyot oppose « le vin naturel, alimentaire et bienfaisant » aux alcools de distillation, comme l'absinthe qui commence à faire des ravages.

Les affiches publicitaires de l'époque proclament que « le vin, c'est la santé », avec en toile de fond la bénédiction de la Faculté. Même le grand Pasteur apporte sa contribution à cette promotion en annonçant sans réserve que « le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons ». Ceci ne l'empêchant pas de militer dans des ligues antialcooliques, qui visaient essentiellement l'alcool de distillation et plus particulièrement l'absinthe mais en aucun cas le vin.

Au XX^{ème} siècle

En 1904, le Docteur Gauthier, membre de l'institut et de l'Académie de Médecine, approuve l'usage modéré du vin : « c'est un aliment précieux tant qu'on ne dépasse pas la dose de 1g d'alcool/kg et par jour, soit un litre de vin pour un sujet de 80 kg. On peut constater qu'il faisait déjà apparaître la notion de quantité en fonction de l'individu même si cette dernière s'avère être aujourd'hui inexacte.

A la suite de cette déclaration du Docteur Gauthier, de multiples thèses médicales vantant les vertus du vin, et en particulier le vin de Bordeaux voient le jour.

En 1931 le politicien André Tardieu crée le comité national de propagande pour le vin qui édite des bons points à usage scolaire où l'on peut lire : « un litre de vin de 10° correspond comme nourriture à 900g de lait, 370g de pain ou à 5 œufs ! ».

En 1935 le Docteur Dougnac se fait l'apôtre de la « vinothérapie » comme parade de l'alcoolisme. Il démontre en effet, chiffre à l'appui, que c'est dans les régions viticoles qu'il y a moins d'alcoolisme et que la longévité des individus est supérieure dans le Bordelais à ce qu'elle est dans les autres régions de France.

Après la Seconde Guerre mondiale, la politique de prévention dans une optique de maintien de la santé, dans laquelle s'inscrivait la recommandation de boire du vin, tombe petit à petit. Les ligues antialcooliques en profitent pour occuper le terrain, faisant un amalgame entre le vin et l'alcool. Elles vont même jusqu'à séduire les politiciens qui, en votant des lois destinées à lutter contre l'alcoolisme, vont injustement bâillonner le monde viticole, contribuant indirectement à jeter la suspicion sur l'intérêt de boire du vin.

A la fin des années 1970, parler de l'effet bénéfique du vin sur la santé paraissait pour beaucoup une contre-vérité. La lutte contre l'alcoolisme était telle que l'opinion et les pouvoirs publics négligeaient de s'intéresser aux possibles bienfaits du vin et ne retenaient que la présence d'alcool parmi les nombreux constituants du vin.

Pourtant en 1970, des recherches sont entreprises par le docteur Arthur Klatsky, cardiologue du « Kaiser Permanente » centre hospitalier d'Okland en Californie. Celui-ci entreprend une étude sur plus de 10 000 personnes. Les résultats publiés à partir de 1974 indiquent que les consommations modérées (1 à 3 verres par jour) ont un risque moindre de décès par maladie coronariennes (notamment d'infarctus du myocarde).

Jusqu'au XX^{ème} siècle, les hôpitaux et les médecins avaient recours au vin pour remédier à toutes sortes d'affections. On prescrivait le vin blanc à des fins diurétiques, le bourgogne rouge pour traiter la dyspepsie, le bordeaux rouge contre les troubles digestifs et le champagne contre la nausée et le coryza. Aujourd'hui les médecins relancent la question des pouvoirs du vin et s'appuient désormais sur de réelles études scientifiques qui en font la claire démonstration. Le vin entre dans la composition de nombreux médicaments traitant l'hypertension, le cholestérol ou bien encore dans la vaste gamme des tranquillisants.

Vin et santé

Au cours de ces dernières décennies, des études épidémiologiques ont fait apparaître un effet protecteur des boissons alcooliques contre certaines maladies, notamment cardiovasculaires. La relation entre l'alcool et la mortalité totale se matérialise par une courbe en forme de « U », c'est-à-dire une fréquence plus grande des accidents coronariens chez les abstinents et surtout chez les grands consommateurs (Figure 2) (Cowie, 1997).

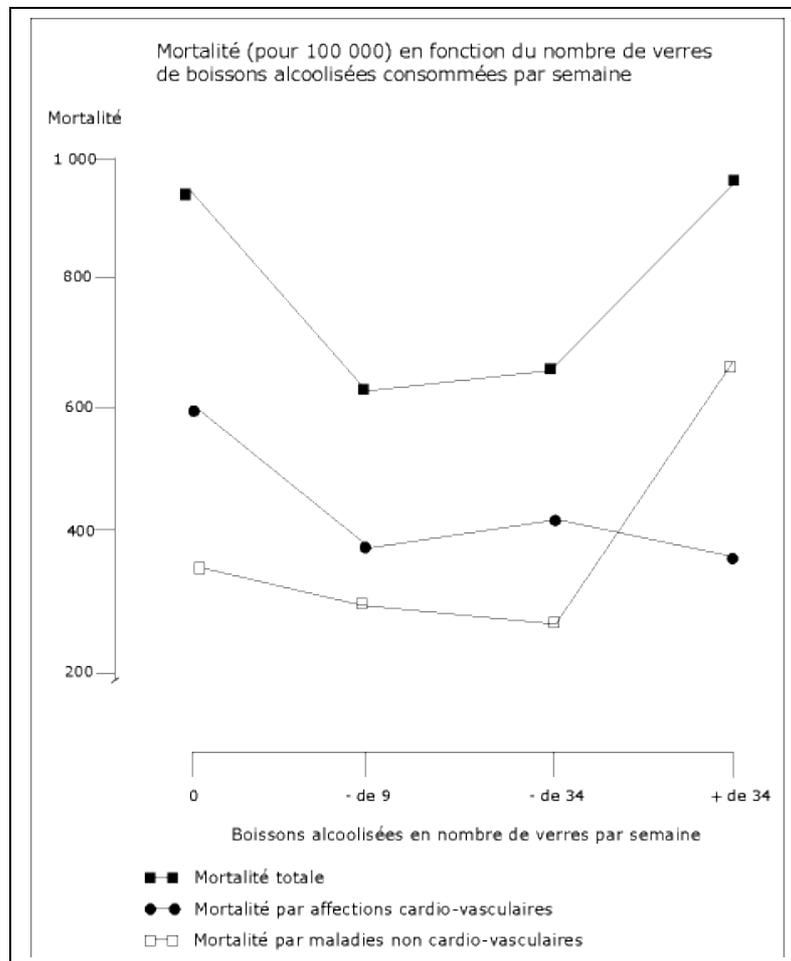


Figure 2 : Consommation d'alcool et mortalité (d'après Marmot and Brunner, 1991)

Dans un éditorial paru en 2002 dans *Circulation*, Rimm et Stampfer ont écrit : « Les effets bénéfiques d'une consommation modérée d'alcool sur le risque de maladie coronarienne sont clairement documentés par près de 100 études. » (Rimm et Stampfer, 2002). En 1979, une étude charnière mentionne une forte corrélation entre la consommation de vin et une incidence moindre de la mortalité cardiaque dans 18 pays (Saint-Léger et al., 1979). De très nombreuses études épidémiologiques et plusieurs méta-analyses sont par la suite venues confirmer ce lien entre les deux et les effets favorables d'une consommation modérée d'alcool, quelle que soit sa forme (Fournier et Nadeau, 2002 ; Friedman et Kimball, 1986 ; Rimm et al., 1996 ; Carando et al., 1998 ; Carrao et al., 2000 ; Di Castelnuovo et al., 2002).

On estime que la réduction du risque de maladies coronariennes est de 10 % à 40 % (Fournier et Nadeau, 2002). Notez que cet effet protecteur de l'alcool ne concerne ni les accidents vasculaires hémorragiques ni la mort subite et que l'abus d'alcool fait augmenter le taux de mortalité coronarienne.

Les données actuelles indiquent que la consommation modérée d'alcool fait augmenter le taux de « bon cholestérol » (HDL) et diminuer l'agrégation plaquettaire, ce qui prévient l'athérosclérose, une des principales causes des troubles cardiovasculaires. (Rimm et al., 1996 ; Klasty, 2001).

Il est aujourd'hui difficile d'affirmer la supériorité du vin par rapport à la bière ou aux spiritueux. Certains affirment que le vin est clairement plus protecteur que les autres formes d'alcool (Criqui et Ringer, 1994 ; Gronbaek, 1999 ; Djousse et al., 2002 ; Truelsen et al., 1998) tandis que d'autres insistent sur le fait que c'est l'alcool qui fait la différence et non sa forme (Hennekens et al., 1979 ; Doll, 1997 ; Belleville, 2002 ; Pace-Asciak et al., 1996). Ainsi, un chercheur américain très actif dans le domaine des effets protecteurs de l'alcool affirme que les méta-analyses rapportant un effet supérieur du vin sont biaisées par l'inclusion d'études de moindre importance et de recherches où les autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires sont mal analysés. De plus, il signale des études rapportant que la bière et les spiritueux ont

eux aussi des effets protecteurs. Il explique également que la plupart des études ont constaté que les buveurs de vin ont généralement des habitudes de vie plus saines que ceux qui prennent de la bière ou des spiritueux, ce qui biaise les résultats. (Rimm et al., 1996).

Cependant, les « partisans du vin » font valoir que celui-ci contient des antioxydants (polyphénols) (Tableau 1) qui pourraient expliquer son effet protecteur supérieur, car les spiritueux n'en renferment pas et la bière, beaucoup moins. (Ursini et Sevanian, 2002 ; Boveris et al., 2002 ; Burns et al., 2001).

Tableau 1: Le vin contient, en plus de l'alcool, un nombre important de substances (environ 600) qui ont des effets protecteurs particuliers, c'est ce qui donne au vin une action bien spécifique par rapport aux autres alcools.

Composants du vin :

| | | |
|-------------------|-----------------|----------------------|
| Eau | 920 ml | |
| Protéines | 1 à 2 g/l | |
| Glucides | 2 à 3 g/l | 20 à 100 g/l (blanc) |
| Alcool | | |
| -éthylrique | | |
| -propylique | | |
| -butylique | | |
| -amylique | | |
| -méthylrique | | |
| Sels minéraux | 1 à 3 g/l | |
| -potassium | 0,7 à 1,6 g/l | |
| -magnésium | 0,05 à 0,2 g/l | |
| -calcium | 0,05 à 0,2 g/l | |
| -sodium | 0,02 à 0,25 g/l | |
| -phosphate | 0,1 à 0,2 g/l | |
| -silicium | 0,07 à 0,2 g/l | |
| Vitamines | 1,5 à 3 g/l | |
| -thiamine (B1) | 0,1 à 0,2 mg/l | |
| -riboflavine (B2) | 0,1 à 0,2 mg/l | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| -acide nicotinique (B3 ou PP) | 0,7 à 0,9 mg/l |
| -acide pantothénique (B5) | 0,3 à 0,5 mg/l |
| -pyridoxine (B6) | 0,1 à 0,4 mg/l |
| -rutine (P) | 0,1 à 0,5 mg/l |
| Oligo-éléments | 3 à 20 mg/l |
| -fer | 2 à 10 mg/l |
| -cuivre | 0,2 à 1 mg/l |
| -zinc | 0,1 mg/l |
| -manganèse | 0,5 à 3 mg/l |
| -chrome | 0,05 à 0,1 mg/l |
| Polyphénols | 1,2 à 3 g/l |
| -acide phénolique | |
| -flavonoïdes | |
| -anthocyanes | |
| -flavanols (procyanidols, catéchines) | |
| -resvératrols | |
| -coumarines | |
| -quinones | |
| Acides minéraux | 0,08 à 0,2 g/l |
| -acide tartrique | |
| -acide malique | |
| -acide cinnamique | |
| -acide salicylique | 0,03 à 0,05 g/l |
| Aldéhydes | ≅ 20mg/l |

En conclusion , on ne peut plus aujourd'hui affirmer sans nuance la supériorité du vin sur la bière et les spiritueux dans la protection cardiovasculaire : tous sont associés à une diminution du risque. Ce serait donc surtout l'éthanol qui serait responsable de l'effet protecteur. Le bénéfice supplémentaire attribué au vin dans certaines études pourrait être lié aux nombreux composés phénoliques qu'il contient. Les catéchines dont les polymères sont plus connus sous le nom de tanins proviennent surtout des pépins du raisin. Les pellicules des baies renferment du

resvératrol, ainsi que des flavonols et des anthocyanes qui donnent au vin sa couleur. Les acides sont abondants dans la pulpe.

L'extraction des composés phénoliques du raisin commence avec le foulage des baies et se poursuit pendant la macération et la fermentation. La macération est particulièrement déterminante car, au cours de cette étape, le jus est en contact avec la peau et les pépins, parties les plus riches en composés phénoliques. C'est ce qui explique la faible teneur en polyphénols des vins blancs, pour lesquels la macération est généralement inexistante ou de très courte durée. La vinification étant un processus anaérobie, les composés phénoliques sont conservés dans le vin. De plus, l'alcool, produit durant la fermentation sous l'action des levures, constitue un dissolvant efficace pour extraire les tanins des peaux et des pépins de raisin au cours de la vinification.

Le « french paradox »

Le paradoxe français est l'observation de faibles taux de mortalité par maladie coronaire en dépit d'une exposition défavorable à des facteurs cardiovasculaires connus tels que consommation élevée de graisses saturées, cholestérol sérique, diabète, hypertension artérielle et tabagisme). La France est effectivement un pays caractérisé par des taux particulièrement bas de mortalité coronaire par rapport aux autres pays européens du Nord et de l'Est de l'Europe. (Tableau 2 et 3)

Tableau 2 : Taux de mortalité corrigé pour l'âge (pour 100 000 hommes) :

| Pays | Morts par Accident coronarien | Taux moyen de cholestérol sanguin | % de lipides consommés |
|--------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| U.S.A | 240 | 2,09 | 46 |
| France | 91 | 2,33 | 45 |

Tableau 3 : Mortalité pour 100 000 habitants :

| Ville | Pays | Mortalité coronarienne |
|----------|-----------------|------------------------|
| Glasgow | Grande-Bretagne | 380 |
| Toulouse | France | 78 |

Sur 100 000 personnes -OMS- 1981 (MONItoring CArdiovascular diseases).

La première partie de la définition du paradoxe français a longtemps été contestée par nos collègues anglo-saxons. Pour ces derniers, la mortalité par maladie coronaire de la France était basse parce que les certificats de décès fournissaient en France des informations de qualité médiocre. Il a fallu attendre les données validées du projet MONICA international pour disposer de données comparables entre la France et les autres pays européens (Tunstall-Pedoe et al., 1999). Le projet MONICA a ainsi montré que même après correction pour les certificats de décès mal complétés, la France reste un pays à basse incidence et à basse mortalité par maladie coronaire. La première partie de la définition du paradoxe français est donc réelle, il existe une véritable source d'interrogation pour comprendre ce degré de protection vis-à-vis de la maladie coronaire des français.

Un grand nombre d'études ont établi des corrélations entre l'apport alimentaire en graisses saturées et les taux de mortalité et de morbidité par maladie coronaire. Ainsi, à partir de 16 cohortes provenant de 7 pays, l'étude des Seven Countries a montré la relation entre l'apport en graisses saturées et mortalité par maladie coronaire 10 ans et 15 ans après, associant l'apport en graisses saturées à un risque accru de développer une maladie coronaire. Dans les études de corrélation qui ont été menées, il a été facile de montrer que la France se caractérisait par un apport important en graisses saturées malgré un taux bas de mortalité par maladie coronaire. Ce qui a été confirmé à plusieurs reprises dans le cadre du projet MONICA où les acides gras saturés représentent 15 à 16% de l'apport calorique total. Il existe donc en France des taux bas de mortalité coronaire associé à des apports élevés en acides gras saturés. Ces résultats issus d'études écologiques ou de corrélation valident la définition stricte du paradoxe français. Pourtant il s'agit là de corrélation et non d'un lien de causalité. Il est néanmoins paradoxal que cet apport en acides gras saturés ne soit pas associé comme dans les autres pays du Nord à des taux élevés de maladie coronaire. La question centrale derrière le

concept de paradoxe français est donc de comprendre pourquoi ce qui est vrai ailleurs ne l'est pas en France.

Renaud et De Lorgeril en 1992 ont été les premiers à faire le rapprochement entre la consommation de vin et le paradoxe français. Dans un article (Renaud et De Lorgeril, 1992), ils ont montré le rôle potentiel du vin à l'origine de l'interprétation du paradoxe français. Les travaux de cette équipe ont été à l'origine d'une quantité impressionnante de recherches justifiant les bénéfices de la consommation du vin dans le cadre de la protection vis-à-vis de la maladie coronaire. Seules les consommations modérées et régulières sont protectrices et les consommations excessives et irrégulières telles qu'observées dans les pays anglo-saxons sont associés à des problèmes de santé (Marques-Vidal et al., 2001). Cette préoccupation des chercheurs du domaine du « french paradox » vis-à-vis de la consommation d'alcool a coïncidé avec l'amélioration des connaissances dans le domaine de l'athérosclérose. En effet, la théorie de l'oxydation des lipoprotéines LDL est progressivement devenue la théorie dominante dans le domaine de l'athérogénèse. Le vin rouge, étant riche en polyphénols, a été rapidement désigné comme un élément central du paradoxe français. Le professeur Serge Renaud a démontré que ces composés avaient des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-agrégantes (Renaud et Ruf, 1996 ; Ruf et al., 1995). Par ses études menées à l'INSERM, Renaud a réussi à démontrer que le vin rouge pouvait augmenter le taux d'anti-oxydants dans le sang et maintenir ainsi le taux de vitamine E, principale molécule anti-oxydante de l'organisme. Voilà pourquoi les polyphénols jouent un rôle important contre les maladies cardiovasculaires. De plus, la consommation régulière et modérée de vin augmenterait la concentration de bon cholestérol (High Density Lipoprotein) et réduirait celle du mauvais cholestérol (Low Density Lipoprotein). Le tableau suivant montre que le taux de HDL augmente en même temps que la consommation d'alcool, particulièrement le HDL 2 qui agit sur la paroi des artères, à contrario du HDL 3 qui n'a pas d'effet particulier (Tableau 4).

| | HDL-total (mg/l) | HDL 2 | HDL 3 |
|------------|------------------|-------------|-------|
| Pas de vin | 43,4 | 5,7 | 37,7 |
| 75 cl de | 49,4 (+14%) | 10,4 (+82%) | 39,0 |

| | | | |
|----------|--|--|--|
| vin/jour | | | |
|----------|--|--|--|

Tableau 4 HDL-cholestérol et consommation de vin (Source : *Contaldo 1989*)

L'huile d'olive et ses bienfaits

L'olivier est au centre de nombreuses légendes et a beaucoup inspiré la mythologie grecque. Si la présence de l'olivier sauvage remonte aux alentours de 6000 av. JC, en Asie mineure, sa culture ne serait apparue que vers 3000 av. JC, en Palestine (C'est en effet à Jéricho, en Palestine, qu'on a découvert les plus anciennes jarres à huile, datées de 6000 av. JC), en Syrie et Phénicie.



Les oliviers comme les vignes sont les premières plantes à avoir fait l'objet d'une culture. Les perses sont les précurseurs de la culture des olives, suivis par les mésopotamiens, les égyptiens, les phéniciens puis les grecs.

L'olive devint un symbole religieux en Egypte antique, certaines momies étaient en effet décorées avec des rameaux d'oliviers tressés et on a également retrouvé des dessins de pressoirs à huile sur les fresques d'un monument funéraire.

Dans la mythologie grecque, son huile permettait non seulement de s'alimenter mais aussi de s'éclairer et d'hydrater la peau. Dans la Grèce antique, on distinguait trois catégories d'huile : une huile (l'huile vierge) servait à cuisiner à chaud et à froid, une autre était réservée à l'éclairage et une troisième aux soins cosmétiques. L'importance de l'huile dans la culture grecque est symbolisée par ce dicton populaire : « le pain c'est la subsistance, l'huile c'est l'opulence ».



Un auteur de l'antiquité, Aelianus (III^{ème} siècle après JC) a écrit que l'huile d'olive et les fleurs d'olivier étaient les médicaments qu'utilisaient les éléphants eux mêmes pour retirer les flèches reçues par les chasseurs. On sait que l'huile était considérée comme un médicament pour les blessures ; cette idée est passée dans la médecine populaire et s'est conservée durant des siècles. Les médecins de l'antiquité et du monde byzantin mentionnent nombre d'ordonnances dont le composant de base était l'huile d'olive. Elle a été surtout utilisée comme fébrifuge (on enduisait les corps de personnes fiévreuses) et comme médicament pour les nerfs. On conseillait des bains d'huile d'olive tiède à ceux qui souffraient de névralgies. L'huile a été utilisée contre les empoisonnements, pour l'hygiène buccale et la blancheur des dents, contre les maux d'estomac, de la peau, de la lèpre...La meilleure huile à but thérapeutique était l'huile de la lampe des icônes des saints !

Les grecs introduirent l'huile d'olive en Corse, en Sardaigne, en Sicile et dans toute l'Italie ainsi qu'en Gaule, par la ville de Marseille, en 600 av. JC. La

production d'olive s'étendit par la suite à l'Afrique du Nord, l'Espagne et enfin, le Portugal.

Les romains inventèrent des méthodes d'extraction, de stockage et de transport de l'huile d'olive plus sophistiquées. La domination romaine vit des oliviers fleurir dans toute l'Italie et dans le sud de la France. Le commerce de l'huile d'olive s'essouffla à la chute de l'Empire Romain, mais les cultures d'oliviers continuèrent. Au XIII^{ème} siècle, des moines italiens de la province italienne de Pouille se lancèrent dans la culture intensive d'oliviers. La Toscane produisait également de l'huile d'olive et Florence devint le centre de son négoce. Pendant des siècles, les oliviers poussaient dans des fermes familiales. Certaines régions possédaient de petites coopératives où le fruit était pressé et conditionné. La production d'huile d'olive se changea en une véritable industrie à l'apparition des raffineries.

En 1840, dernière époque de développement maximal, la France comptait 26 millions d'oliviers sur 168 000 hectares. Dans certains bassins, l'olivier occupait la surface qu'occupe la vigne aujourd'hui. Ensuite, la concurrence de la vigne en terme de rentabilité puis le besoin de terre nouvelle lors de la crise du phylloxera marquèrent le début de la régression. Les gels (en particulier 1929), la concurrence économique des huiles coloniales, les premiers grands mouvements de l'exode rural, accélérèrent cette déchéance.

En 1947, un groupe de scientifiques visitant une Crète dévastée par la guerre eut la surprise de constater que ses habitants appauvris étaient, en moyenne, en bien meilleure santé que les britanniques ou les américains de l'après-guerre. Les crétois développaient beaucoup moins de crises cardiaques, de cancers ou d'arthrite et jouissaient de l'espérance de vie la plus élevée dans les pays développés. Les scientifiques attribuèrent ceci à l'alimentation crétoise très riche en huile d'olive, fruits et légumes frais, graines et céréales et la nommèrent « régime méditerranéen ».

Les oliviers du sud de la France furent dévastés par le grand gel de 1956. A cette date, le pays ne comptait plus que 8 millions d'oliviers sur 50 000 hectares.

En 1970, les Américains étudièrent les vertus d'une alimentation riche en fruits, légumes, graines et huile d'olive. Ces résultats furent confirmés par une étude européenne dix ans plus tard.

Portés par une demande croissante, de nombreux producteurs, originaires d'Italie et du sud de la France pour la plupart, retournèrent vers des méthodes traditionnelles afin de produire des huiles plus parfumées. La récolte méditerranéenne commence au milieu du mois de septembre, alors que les olives sont vertes, et peut durer jusqu'à ce que les olives soient devenues noires, six mois plus tard. Les artisans cueillent les olives à la main ou à l'aide de perches à peignes pour rassembler les fruits dans un filet. Ils sont ensuite transportés vers le moulin local pour être pressés à froid sous les 24 heures, à l'aide de d'une machine hydraulique moderne qui sépare la pulpe des impuretés. Un travailleur rapide peut récolter 100 kg d'olives par jour, soit à peine de quoi produire 20 litres d'huile.

Aujourd'hui, les régions méditerranéennes fournissent plus de 90% de la production mondiale d'huile d'olive. La France ne produit certes pas autant d'huile que l'Espagne ou l'Italie, mais ses huiles sont reconnues pour leur qualité parfaite et leur personnalité allant de douce et fleurie jusqu'à corsée et herbacée. Contrainte d'assumer ses coûts de production plus élevés que chez ses voisins (principalement à cause des volumes très faibles et d'un coût de main d'œuvre plus élevé), l'oléiculture française joue la carte de l'authenticité et de la diversité. C'est ainsi que les premières Appellations d'Origine Contrôlées (AOC) sont apparues en 1994 (Nyons) puis 1997 (Vallée des Baux). De nos jours, les huiles sont sélectionnées par des dégustateurs professionnels qui jugent son bouquet, sa texture et sa saveur, exactement comme pour le vin. Chaque huile est le produit de sa région d'origine, du type d'olives employé et des conditions météorologiques précédant la récolte. Le label « extra-vierge » garantit que l'acidité de l'huile ne dépasse pas 1%. Mais les meilleures huiles d'olive affichent une région d'origine spécifique et un millésime. Par delà la Méditerranée, l'huile

d'olive est désormais préférée au beurre ou aux autres graisses et ce non seulement pour ses bienfaits sur la santé mais aussi pour sa saveur et sa diversité.



L'huile d'olive et la santé

L'usage thérapeutique de l'huile d'olive a des origines très lointaines. Élément clé du régime méditerranéen, l'huile d'olive est largement plébiscitée par le corps médical, qui a démontré son action bénéfique dans la prévention de certaines maladies, notamment cardiovasculaires. Ces bienfaits pour la santé proviennent de la composition même de l'huile d'olive.

Composants de l'huile d'olive :

L'huile d'olive est majoritairement composée d'acides gras mono-insaturés (AGMI) dont le chef de file est l'acide oléique.

Composition en acides gras de l'huile d'olive :

- AGS : 12%
- AGMI : 76%

- AGPI Acide linoléique : 11%
- AGPI Acide alpha-linolénique : 1%

Outre ses composés majeurs, et notamment sa richesse en acide oléique, l'huile d'olive vierge contient des micro-nutriments tels que la vitamine E et des composés organiques d'origine végétale comme les polyphénols (composés phénoliques et flavonoïdes) qui présentent des propriétés anti-oxydantes.

- Les tocophérols :

L'huile d'olive contient de l'alpha-tocophérol, le tocophérol doté de la plus grande activité vitamine E, à des teneurs variant de 1,2 à 43mg/100g (Kiritsakis et al., 1987). D'après un groupe de chercheurs (Psomiadou et al., 2000), la teneur moyenne est d'environ 12 à 25mg/100g.

D'autres ont trouvé des valeurs encore plus élevées, de 24 à 43mg/100g (Gutierrez et al., 1999). Manifestement, la quantité de ces molécules présente dans l'huile est fonction de plusieurs facteurs. Bien que les données scientifiques sur ce point soient relativement minces, il semble que la variété de l'olive et sa maturité ainsi que les conditions et la durée de la conservation jouent un rôle capital. Les autres tocophérols (beta) ne sont présents qu'à l'état de traces (Kiritsakis et al., 1987).

Tableau 5 : Teneur comparée en vitamine E de différentes matières grasses :

| | Vit. E mg/kg | Rapport vit.E/AGP l | Durée de résistance (en heures) à la |
|--|-----------------|---------------------------|---|
| | | | |

| | | | |
|---------------------------------------|-----|------|--|
| | | | thermo- oxydation(t est de Swift) |
| Beurre | 16 | | |
| Huile de noix | 40 | | |
| Huile d'olive vierge | 120 | 1,87 | 20- 60h |
| Huile d'arachide | 150 | 0,5 | 20- 30h |
| Huile de colza | 200 | 1 | 8h |
| Huile de pépins de raisin | 300 | | |
| Huile de tournesol | 600 | 0,4 | 9-12h |

- Les composés phénoliques :

La pulpe de l'olive contient des composés phénoliques, qui sont pour l'essentiel hydrosolubles, mais on en trouve également de petites quantités dans l'huile.

La classe des phénols regroupe toute une gamme de substance diverses, dont des composés phénoliques simples comme l'acide vanillique, l'acide gallique, l'acide coumarique, l'acide caféique, le tyrosol et l'hydroxytyrosol. En moyenne, ces phénols simples sont présents à la concentration de 4,2mg/100g dans l'huile d'olive extra et de 0,47mg/100g dans l'huile raffinée.

Par ailleurs, l'huile d'olive contient des sécoiridoïdes comme l'oleuropéine et le ligstroside (respectivement 2,8mg/100g dans l'huile vierge extra et 0,93mg/100g dans l'huile raffinée), ou des molécules plus complexes comme des lignanes (4,15mg/100g dans l'huile vierge extra et 0,73mg/100g dans l'huile raffinée) et des flavonoïdes comme l'apigénine ou la lutéoline (Owen et al., 2000).

La teneur de l'huile en composés phénoliques est fonction de la variété des olives et de leur maturité au moment de la récolte : les concentrations d'hydroxytyrosol, tyrosol et lutéoline augmentent avec la maturité des fruits alors que la quantité totale de composés phénoliques et de tocophérol va en diminuant (Brenes et al., 1999). Jusqu'à présent, la biodisponibilité de ces substances n'a été que peu étudiée. Visioli et son équipe ont observé que le tyrosol et l'hydroxytyrosol sont absorbés de manière dose-dépendante, à raison de 60 à 80% de la quantité ingérée (Visioli et al., 2000).

Huile d'olive et risque cardiovasculaire :

Les résultats obtenus par différents chercheurs indiquent que, de par cette composition spécifique, la consommation d'huile d'olive vierge contribue à diminuer le risque cardiovasculaire.

Des études ont montré qu'elle abaisse légèrement la concentration de cholestérol plasmatique, mais surtout, qu'elle diminue la quantité de LDL-cholestérol et ne modifie pas le taux de HDL-cholestérol, du fait de sa forte teneur en AGMI (acide oléique). (Jacoto et al., 1982).

Par ailleurs un régime riche en AGMI ou en huile d'olive vierge améliorerait le profil lipidique des diabétiques qui sont souvent particulièrement prédisposés pour les maladies cardiovasculaires.

D'autres travaux ont montré que l'huile d'olive réduit le risque d'oxydation des LDL qui est à l'origine de la formation de la plaque d'athérome sur les parois des vaisseaux sanguins (Aviram et Eias, 1993).

La réduction de l'oxydation des LDL résulte de la modification de la composition des LDL (moins riches en Acide linoléique et plus riche en acide oléique) et sans doute aussi de l'apport de molécules anti-oxydantes, et notamment les composés phénoliques (Nicolaïew et al., 1998)

Ces composés phénoliques de l'huile d'olive vierge (hydroxytyrosol, oleuropéine) possèdent également une action protectrice vis-à-vis des maladies cardiovasculaires en favorisant la production, dans les macrophages, de monoxyde d'azote (NO) qui présente des propriétés vaso-relaxantes. (Visioli et al., 1998)

L'huile d'olive limite aussi le risque d'agrégation plaquettaire et donc de thrombose artérielle du fait du rapport entre l'acide alpha-linolénique (oméga 3) et l'acide linoléique (oméga 6), qui permet une synthèse équilibrée de thromboxane et de prostacycline. (Giron et al., 1989).

Pour finir, l'huile d'olive diminue la pression systolique et diastolique, agissant ainsi sur autre facteur de risque des maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle. (Espino-Montoro et al., 1996 ; Ruiz-Gutierrez et al., 1996).

L'ail : un bulbe de santé

Originnaire d'Asie centrale, l'ail (*Allium sativum*, Liliacées) s'est adapté partout dans le monde. Le mot ail, en anglais « garlic », tient son origine de l'anglo-saxon « gar-leac » ou « plante douce ». « Allium », le mot latin signifiant ail, est lui même dérivé du mot celte signifiant chaud ou brûlant. Les bulbes d'ail sont composés de gousses individuelles recouvertes d'une pelure blanche.



Aucune autre plante connue dans l'histoire n'a été autant étudiée et autant utilisée que l'ail aussi bien pour soigner que pour se nourrir. En août 1990 s'est même tenu le premier congrès mondial sur l'ail à Washington DC, où plus de 40 scientifiques de 15 pays ont présenté leurs découvertes scientifiques.

L'usage de l'ail remonte plus loin que notre histoire écrite. Certains documents transcrits confirment son usage en tant que remède il y a de cela environ 5000 ans. Il a également été établi que les Chinois l'utilisent depuis au moins 3000 ans, l'ail a sûrement été cultivé en Chine durant la dynastie Tang (618-907).

Le Codex Ebers, un papyrus médical égyptien datant d'environ 1550 avant J.C, mentionne l'ail en tant que traitement efficace pour une variété d'affections telles que maux de tête, vers, tumeurs, hypertension...

On raconte que les esclaves oeuvrant à la construction des pyramides d'Egypte avaient cessé de travailler afin de protester contre le fait qu'on leur avait coupé leur ration d'ail qui, pensait-on, leur procurait la résistance nécessaire pour accomplir leur dur labeur.

Les Grecs aussi, même s'il l'appelaient « rose puante » et interdisaient l'accès des temples à ceux qui en avaient mangé, lui reconnaissaient des vertus thérapeutiques et le consommaient volontiers, tout comme les Romains qui mettaient le pain frotté d'ail au menu de leur petit-déjeuner pour se protéger des vers, calmer la toux et retrouver une certaine vigueur...

En Inde, en Chine et au Japon, on attribuait au bulbe des vertus toniques, cardiovasculaires, anti-infectieuses et antitumorales.

Louis Pasteur fut l'un des premiers à démontrer que l'ail pouvait détruire des bactéries. En 1916, le gouvernement anglais demandait à la population de lui fournir quantité de bulbes d'ail pour répondre aux besoins médicaux de son armée en guerre. Durant la seconde guerre mondiale, l'armée russe eut recours à l'ail lorsqu'elle vint à manquer de pénicilline, et fut ainsi surnommée « la pénicilline russe » parce que le gouvernement russe s'était tourné vers cet ancien traitement pour soigner ses soldats.

La légende de Dracula aurait été inspirée par une maladie rare, la porphyrie, une défaillance du métabolisme du sang qui rend le patient hypersensible à la lumière et dont l'ail peut exacerber les symptômes. On sait par ailleurs que l'ingestion d'ail peut chasser certains parasites qui sucent le sang, comme la tique. Tous les éléments de la légende sont donc présents.

Après la Seconde Guerre Mondiale, les laboratoires Sandoz ont fabriqué un composé d'ail pour les spasmes intestinaux et la société Van Patten en a produit un autre pour abaisser la pression sanguine.

Pas moins de 2000 recherches lui ont été consacrées au cours des dernières décennies, dont certaines ont largement prouvé que la réputation ancestrale de l'ail n'était pas usurpée.

Composants de l'ail et effets sur la santé :

(Barrie, 1987 ; Isaacsohn et al., 1998 ; Makheja, 1990).

L'histoire de l'allicine :

L'ail contient 33 composés sulfureux, 17 acides aminés (y compris tous ceux qui sont essentiels), du germanium, du calcium, du cuivre, du fer, du potassium, du magnésium, du sélénium, du zinc, ainsi que les vitamines A, B et C. Une des nombreuses découvertes concernant la chimie de l'ail a été faite par Chester J. Cavallito et ses coéquipiers en 1944. Ils ont mélangé de l'alcool éthylique à quatre kilogrammes d'ail à la température ambiante. Ce mélange a produit une huile. Il a été prouvé que cette huile a des propriétés antifongiques et antibactériennes. Cette

substance chimique découverte par C. Cavallito a été nommée **allicine**. L'allicine est un liquide chimiquement instable et incolore qui est responsable de l'odeur de l'ail.

Arthur Stoll et Edward Seebeck ont établi en 1948 que l'allicine se développe dans l'ail à partir d'une substance inodore qu'ils ont nommé l'**alliine**. L'alliine est toute une molécule et sa plus importante propriété est qu'elle permet à une molécule spéciale, l'**allinase**, d'entrer en contact avec elle lorsque l'ail est coupé ou écrasé. Par la suite, l'alliine est convertie en allicine par la participation directe de l'allinase dans cette réaction.

Eric Block et son groupe, à partir de 1971 et pendant plus de 12 ans, ont examiné la structure et le mode de formation du facteur antithrombotique de l'ail, un composé chimique nommé ajoene. Les expériences faites avec l'**ajoene** ont prouvé qu'il s'agissait d'un facteur antithrombotique, l'ajoene est au moins aussi puissant que l'aspirine.

Les effets multiples de l'ail :

Les stupéfiants effets pharmaceutiques de l'ail sont basés sur ses effets vérifiés scientifiquement en tant qu'agent hypoglycémiant et hypolipémiant, hypotenseur, anticoagulant, détoxifiant de métaux lourds, anti-microbien et modulateur immunitaire.

Effets cardiovasculaires :

On a découvert que l'ail est un important facteur protecteur contre la maladie numéro un, l'athérosclérose cardiovasculaire causant une maladie des artères coronaires. L'ail atténue l'action des facteurs athérogéniques et il fournit fondamentalement :

- un effet hypotenseur
- un effet hypolipémiant

-un effet fibrinolytique (antithrombotique)

- L'effet hypotenseur :

Les Afro-Américains du sud rural (des États-Unis) utilisent l'ail comme hypotenseur depuis l'époque de leur esclavage. Il n'est pas surprenant de constater qu'une majorité de médicaments hypotenseurs peut causer des effets secondaires tels qu'une augmentation du niveau de sucre sanguin, des nausées, des vertiges, un malaise général et même l'impuissance.

On croit que le mécanisme hypotenseur de base de l'ail est dû à la capacité de l'ail d'agir comme prostaglandine E1 qui diminue la résistance vasculaire périphérique.

- L'effet hypolipémiant :

Il y a un ensemble de données scientifiques suggérant que l'ail réduit les niveaux de cholestérol sanguin et des triglycérides tout en augmentant simultanément les niveaux de HDL (bon cholestérol). Arun Bordia, du département de médecine (cardiologie) du Tagorex Medical College and Ingenious Drug Research Center en Inde, a dirigé une étude sur deux groupes de volontaires et il a conclu que l'administration d'ail diminue de façon significative les niveaux de cholestérol sanguin et des triglycérides tout en augmentant les niveaux de HDL. Le Dr David Kinchevsky (du Wisar Institute of Anatomy and biology, à Philadelphie) est arrivé à des conclusions identiques en faisant de la recherche sur des rats et des lapins.

- L'effet fibrinolytique et antithrombotique :

Le Dr K.C. Srivastava, de l'Université Odense, au Danemark, a suggéré que l'ail, dans une certaine mesure, inhibe l'agrégation des plaquettes. En fait, lorsque l'activité fibrinolytique est détériorée, des caillots sanguins peuvent se former. L'ajoene est un facteur antithrombotique et des rapports tant scientifiques que cliniques démontrent l'activité fibrinolytique (provenant les caillots dans le sang) de l'ail dans les cas de crises cardiaques (infarctus du myocarde). A.N. Makheja et J.M. Barley, du département de biochimie et de biologie moléculaire, à la George Washington University School of Medicine, ont identifié trois principaux constituants antiplaquettaires de l'ail : l'adénosine, l'allicine et les polysulfides paraffiniques.

On peut résumer les principaux composés actifs ayant un intérêt thérapeutique et qui sont situés dans le bulbe de la manière suivante:

- le thiocyanate d'allyle et les prostaglandines A, B, F qui empêchent la libération des catécholamines responsables de l'hypertension artérielle;
- le disulfure d'allyle, le trisulfure d'allyle et le trisulfure de méthylallyle, formés lors des réactions enzymatiques, qui limitent l'accumulation des plaquettes sanguines responsable de la thrombose. Cette accumulation des plaquettes est due à une enzyme (la thromboxane-synthétase) qui produit le thromboxane A2, agent de l'agrégation des plaquettes. Or les substances de l'ail inhibent cette enzyme.
- l'allicine et le disulfure d'allylpropyle qui permettent d'abaisser le taux de sucre dans l'organisme (effets hypoglycémifiants).
- l'allicine qui possède également des effets antibactériens, antifongiques et antiparasitaires (vermifuge).
- les fructosanes qui ont des effets diurétiques
- la nicotinamide, ou vitamine PP (encore appelée vitamine B3), utile contre la pellagre et les carences en vitamines B dues à l'alcoolisme.

A travers ces 3 exemples que sont le vin, l'huile d'olive et l'ail, on voit bien que les hommes ont très tôt fait usage de certains aliments comme adjuvant pour conserver ou retrouver une bonne santé, et même si au départ on ne savait pas expliquer cette relation de cause à effet, c'est l'aliment dans son ensemble qui était considéré comme source de bienfaits.

C'est au XIX^{ème} siècle qu'on voit fleurir de nombreuses expériences et tentatives thérapeutiques liées à la consommation d'aliments. Les principales catégories de nutriments sont identifiées. Les effets de la malnutrition sont décrits. Le lien entre la consommation des sucres, des graisses et des protéines est établi, de même que celui entre les nutriments présents dans le sol et la croissance des plantes. Les expériences sur les animaux montrent les effets des carences en magnésium, fer et zinc. Le lien entre la pellagre et la consommation de maïs est établi, de même que celui entre le béribéri et la consommation de riz blanc.

Les savants du début du XX^{ème} siècle cherchèrent à aller plus loin, et à comprendre les mécanismes à l'origine de ces pathologies alimentaires, à prouver l'existence simplement suspectée par certains de ces substances encore inconnues, les vitamines, et à montrer les effets sur l'organisme des différents minéraux et oligo-éléments. La notion d'alimentation équilibrée fait alors son apparition, et les méfaits de l'alimentation moderne, trop raffinée par les techniques industrielles, sont progressivement mises en évidence. La notion d'oligo-éléments apparaît et les propriétés de ceux-ci sont mises en évidence de façon systématique. Les vitamines sont cataloguées et identifiées en fonction des carences qu'elles permettent de traiter. Les acides gras font leur apparition, et la compréhension du métabolisme des graisses et du cholestérol se fait de plus en plus grande.

Les années 50 voient les premiers soupçons en ce qui concerne les liens entre l'alimentation et certains cancers. Plus tard, les radicaux libres, les antioxydants et les flavonoïdes viennent sur le devant de la scène. La deuxième partie du siècle voit le nombre de recherches effectuées sur les compléments alimentaires exploser. Le rôle physiologique et les propriétés des vitamines, minéraux, oligo-éléments, antioxydants, flavonoïdes, caroténoïdes, et acides aminés sont mieux compris, analysés, et soumis à des expérimentations médicales rigoureuses.

Dans certains pays (Chine, Inde et Japon en particulier) les scientifiques cherchent à mettre en évidence, à comprendre, et à prouver, les propriétés traditionnellement prêtées aux plantes de la pharmacopée.

Les années 90 voient la situation encore évoluer. L'importance de la synergie entre les nutriments, vitamines, sels minéraux, antioxydants et caroténoïdes est mise en évidence de façon claire, et l'intérêt des produits naturels, qui contiennent ces composants ou « nouveaux ingrédients » sous forme bio-assimilable, est réaffirmé.

La recherche scientifique progresse rapidement, de même que la communication, et l'information du public. Les ingrédients bénéfiques pour la santé sont donc un sujet en évolution très rapide et l'objectif de la recherche en nutrition est de parvenir à comprendre comment agissent ces multiples composés dans l'organisme et par quels mécanismes...pour aboutir à une nutrition optimale qui assure une réduction des risques de pathologies, notamment cardiovasculaires.

Certains des composés présentés ici comme ingrédients mineurs des aliments, comme les flavonoïdes du vin, l'acide oléique et les composés phénoliques de l'huile d'olive (et plus généralement les acides gras essentiels de certaines huiles), ou encore les sulfures allyliques de l'ail, de par leurs effets physiologiques particulièrement intéressant dans le domaine de la protection cardiovasculaire, font partis de ces « nouveaux ingrédients » issus des avancées de la recherche qui sont de plus en plus mis en avant dans un marché des aliments santé en plein essor, et c'est ce que nous allons détailler dans la partie suivante.

Le marché des « aliments santé » :
vers une nutrition optimale...

La nutrition (du latin « *nutrire* ») est la science qui analyse les rapports entre les aliments et la santé. De l'observation clinique de maladies ayant pour cause une déficience alimentaire comme le scorbut (manque de vitamine C), la nutrition a évolué vers des problèmes plus complexes tels que les problèmes cardiaques, le diabète ou l'hypertension...La nutrition est donc de nos jours un déterminant de santé majeur.

Les gens vivent plus longtemps qu'avant mais l'être humain ne peut empêcher les cellules et leurs composantes, les tissus et les organes de subir les impacts du vieillissement. Le corps fonctionne moins bien et plusieurs maladies telles que cancer, diabète, problèmes cardiovasculaires peuvent apparaître. Cependant, depuis quelques années, la communauté scientifique soutient qu'une alimentation appropriée pourrait aider la population à mieux vieillir. Dans ce contexte, les chercheurs abordent les relations entre la nutrition et la santé. Ils analysent les effets des aliments et de leurs constituants sur différents processus biologiques et métaboliques reliés à la santé. Ils tentent alors de mesurer l'impact de différentes molécules nutraceutiques et d'aliments fonctionnels sur la réduction de facteurs de risques traditionnels associés à différentes maladies chroniques telles que diabète, hyperlipidémie, hypertension... tandis que le consommateur, toujours mieux éduqué et informé, associe de plus en plus souvent nourriture et santé et se voit proposer des recommandations nutritionnelles en vue de corriger certaines affections.

Le rôle bénéfique potentiel de certains composés alimentaires sur la prévention de diverses pathologies sont résumés dans le tableau suivant :

| Maladie | Aliments à éviter | Aliments à privilégier |
|----------------|---|--|
| diabète | Sucres à fort pouvoir glycémique (biscuits, | Fruits et légumes frais (teneur modérée en |

| | | |
|----------------------|---|--|
| | <p>confiseries, confiture, glaces, boissons sucrées...)</p> <p>L'alcool (surtout à jeûn)</p> | <p>glucides, apport d'anti-oxydants)</p> <p>Augmenter l'apport en fibres (rôle dans l'équilibre glycémique)</p> <p>Choisir les matières grasses insaturées</p> <p>Associer légumes et féculents.</p> |
| hypercholestérolémie | <p>Le beurre et les aliments riches en beurre (gâteaux, fritures, sauces grasses...), le jaune d'œuf et donc ce qui en contient (pâtisseries, pâtes aux œufs, mayonnaise...) les laitages et fromages gras, la crème fraîche, l'huile de palme, d'arachide ou de coco, les viandes grasses (agneau, mouton, poule, oie), abats et charcuterie, la peau des volailles, les poissons gras (maquereau, thon, hareng, saumon...) et l'alcool.</p> | <p>Les poissons (cabillaud, sole, merlan...), les viandes blanches en privilégiant les morceaux maigres (filets) et sans la peau pour les volailles : veau, lapin, dinde, pintade, poulet, pigeon, canard, les jambons maigres, les lipides d'origine végétale (pour l'assaisonnement : olive, colza, noix. pour la cuisine : olive, tournesol), les fibres, les fruits et légumes, les féculents, les produits laitiers écrémés ou demi-écrémés, le blanc d'œuf, les sorbets.</p> |
| hypertriglycéridémie | <p>L'alcool, les sucres à fort pouvoir glycémique :</p> <p>Le lait gélifié, les yaourts aux fruits, les flans, les viennoiseries, le sucre blanc, sucre roux et le miel, les gâteaux, pâtisseries,</p> | <p>Les féculents (pommes de terre, riz, pâtes, blé...) et légumes secs</p> <p>Edulcorant type aspartam.</p> |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| | chocolat et produits dérivés, la pâte d'amande, les pâtes de fruits, les glaces et sorbets, les fruits au sirop, les sauces sucrées (Ketchup..) les sodas et sirop... | |
| Hypertension artérielle | Aliments salés (charcuterie, fromage, produits fumés, plats cuisinés industriels), les graisses d'origine animale. | Le poisson, les huiles végétales, les aliments riches en minéraux et plus particulièrement : en calcium (produits laitiers, certaines eaux minérales), en potassium (légumes secs, fruits et légumes frais, poisson, viande) et en magnésium (céréales, fruits et légumes, fruits secs et légumes secs, certaines eaux minérales) |

Tableau 6 : recommandations diététiques et pathologies (données issues du site www.nutranews.fr).

Etant donné l'intérêt que portent aujourd'hui les consommateurs à la relation entre les habitudes alimentaires et la santé, on constate de plus en plus une demande pour des produits alimentaires spécifiques. Il existe désormais une foule de produits qui répondent aux attentes et au besoins de groupes-cibles spécifiques. En France l'ensemble de cette offre est de plus en plus visible dans les pharmacies, les magasins de diététiques, les grandes surfaces, la presse « santé » et sur internet. C'est ainsi qu'on trouve désormais des aliments diététiques, des aliments enrichis, des compléments alimentaires mais aussi plus récemment des aliments fonctionnels, des alicaments ou bien des nutraceutiques...

Dans un premier temps nous allons définir ces termes qui revendiquent des vertus pour la santé en les classant de la manière suivante :

-aliments diététiques

-compléments alimentaires

-aliments fonctionnels ou alicaments

Puis, dans un second temps, nous nous attacherons plus particulièrement aux aliments fonctionnels, un marché à forte croissance ces dernières années qui a permis aux ingrédients de sortir de l'ombre. Qu'ils soient d'origine diverses (végétale, marine ou laitière) les ingrédients sont à la base de nouveaux développements et de nouvelles applications. Les producteurs conscients de ce potentiel s'impliquent de plus en plus dans une recherche nutritionnelle en amont afin d'être crédible sur le marché.

I- Définitions :

Quelque soit leur nom, ces produits se situent tous entre l'aliment, qui a pour fonction d'apporter à l'organisme tous les éléments nécessaires à son bon fonctionnement (protides, lipides, glucides, eau, sels minéraux et vitamines) et le médicament qui a pour fonction de prévenir ou corriger un mauvais fonctionnement de l'organisme conduisant à une maladie.

Tous apportent à l'organisme des substances naturellement présentes dans l'alimentation courante (ce qui les rapprochent des aliments) mais sous forme concentrée et dans le but de prévenir ou de corriger les effets d'éventuelles carences liées à une alimentation insuffisamment diversifiée et équilibrée, et/ou de prévenir ou de corriger les dérèglements physiologiques liés à l'âge, au mode de vie moderne, au stress...(ce qui les rapproche des médicaments).

Selon le Code du médicament, on entend par médicament « *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines* » (médicament par présentation) ou « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou*

métabolique, soit d'établir un diagnostic médical »(médicament par fonction). (Code du Médicament, Dir. CE 2001/83, modifiée par dir. 2004/27).

Cependant la distinction entre complément alimentaire et médicament réside dans le fait que le premier concerne des composés à doses nutritionnelles avec des effets physiologiques (bien-être ou mieux-être), le second fait appel à des doses pharmacologiques avec des effets thérapeutiques (maladie) mais nous reviendrons plus en détail sur cette opposition dans la partie réglementation.

Quoi qu'il en soit, cette dualité explique la difficulté de les définir, comme le prouvent les néologismes issus du marketing récemment apparus tels que « alicament » (contraction d' « aliment » et de « médicament ») ou de « nutraceutique »(contraction de « nutriment » et de « pharmaceutique »).

Peut-être pourrait-on les définir comme des produits de santé puisque leur dénominateur commun est de conserver ou de retrouver un état de santé optimal qu'une alimentation idéale devrait assurer.

I.1- Les denrées alimentaires Destinées à une Alimentation Particulière :

La plupart des individus qui ont une alimentation variée et équilibrée, riche en fruits et légumes, ont un apport suffisant en vitamines et en minéraux. Dans certaines circonstances cependant, l'apport en vitamines, en minéraux et en oligo-éléments ne peut plus être assuré de manière suffisante par l'alimentation. C'est principalement le cas lorsque le besoin en nutriments est supérieur ou lorsque l'apport journalier est insuffisant. Certains groupes de personnes font partie de cette catégorie : les nourrissons et les enfants, les femmes enceintes, les sportifs, les personnes suivant des régimes amincissants et les personnes malades. Une alimentation particulière a été élaborée pour ce type d'individus et a ainsi été définie par le décret n° 2001-1068 du 15 Novembre 2001, modifiant le décret n°91-827 du 29 août 1991, de la manière suivante :

« Les aliments destinés à une alimentation particulière sont des denrées alimentaires qui du fait de leur composition particulière ou du processus particulier de leur fabrication, se distinguent nettement des denrées de consommation courante. Ils sont réglementairement définis par trois points indissociables : ce sont des produits destinés à des personnes ayant des besoins nutritionnels particuliers, conçus pour répondre à ces besoins et présentés comme tels. »

Il s'agit par exemple :

- des préparations pour nourrissons et préparations de suite,
- des denrées alimentaires à base de céréales et aliments pour bébés destinés aux nourrissons et aux enfants en bas-âge,
- Des aliments destinés à être utilisés dans les régimes hypocaloriques destinés aux pertes de poids,
- Des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales,
- Des aliments adaptés à une dépense musculaire intense, surtout pour les sportifs,
- Des aliments destinés à des personnes affectées d'un métabolisme glucidique perturbé (diabétiques).

I.2-Les compléments alimentaires :

Bien qu'existant depuis plus de 20 ans en France, ils n'ont fait l'objet d'une réglementation européenne précise qu'en 2002.

Une définition simple était donnée à l'article du décret n° 97.964 du 14/10/ 1997 complétant le décret du 10/04/1996 :

« produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers ».

Ces compléments alimentaires ne sont pas destinés à remplacer les aliments d'alimentation courante et ne sont pas consommés pour leur valeur énergétique pourtant, devant la demande croissante des consommateurs ces dernières années, l'industrie des compléments alimentaires a connu un véritable essor ce qui s'est traduit par une forte augmentation du nombre de produits présents sur ce marché.

Cette évolution forte est cependant très variable selon les pays. On estime leur marché mondial à 45 milliards de dollars, le marché européen à 15 milliards d'euros et notre marché à 0,6 milliards d'euros.

Leur statut réglementaire vient d'être éclairci par la directive 2002/46/CE. Le texte précise tout d'abord une définition détaillée, moderne, complète des compléments alimentaires.

« On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations destinées à être prise en unités mesurées de faible quantité. »

La notion de substance à effet physiologique rend possible l'autorisation de substance sans apport nutritionnel significatif, comme par exemple de nouveaux ingrédients issus des avancées de la recherche tels que des anti-oxydants, des probiotiques, des plantes ou leurs extraits, des fibres...ce qui était impossible auparavant.

La directive harmonise dans un premier temps l'emploi des vitamines et des minéraux, énumérés dans une liste dite positive. Tout ce qui n'y est pas mentionné est donc interdit dans un complément alimentaire. Il est prévu d'uniformiser progressivement les règles d'utilisation des autres familles d'ingrédients, plantes et extraits, acides gras essentiels, acides aminés...au fur de leur réévaluation scientifique et la liste devrait ainsi être finalisée en juillet 2007.

Autre apport important de cette directive, de nouvelles précisions en matière de sécurité et d'information des consommateurs.

La dénomination « complément alimentaire » devient obligatoire, doivent être précisés également :

- le nom des nutriments et substances caractérisant le produit,
- la portion journalière recommandée,
- un avertissement à ne pas dépasser la dose journalière,
- une déclaration pour éviter l'utilisation à la place d'un régime alimentaire varié,

- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de portée des jeunes enfants,
- aucune mention précisant qu'un régime alimentaire équilibré n'est pas une source suffisante de nutriments.

I.3-Les aliments fonctionnels, encore appelés alicaments ou nutraceutiques:

Le concept d'aliment fonctionnel est né au Japon. Dans les années quatre-vingt, les autorités japonaises ont reconnu que l'amélioration de la qualité de vie était nécessaire au sein de la population âgée croissante, sans que cela n'empiète considérablement sur le coût des soins de santé. Le concept d'aliment fonctionnel allait alors voir le jour.

C'est en 1989 que « The Foundation for Innovation of Medicine » a défini le terme de nutraceutique comme « *toute substance qui peut-être considérée comme un aliment ou faisant partie d'un aliment et qui possède des propriétés bénéfiques pour la santé* ».

Un aliment fonctionnel est semblable en apparence à un aliment classique ou peut être un aliment classique, c'est-à-dire qu'il fait partie de l'alimentation normale et procure des bienfaits physiologiques démontrés ou réduit le risque de maladies chroniques au-delà de ses fonctions nutritionnelles de base.

Un nutraceutique est un produit isolé ou purifié tiré des aliments, vendu en règle générale sous des formes médicinales qui ne sont pas généralement associées à des aliments. Un nutraceutique possède un effet physiologique bénéfique démontré ou assure la protection contre les maladies chroniques.

Ces aliments intégrant une composante santé sont un nouveau défi, une nouvelle niche pour le secteur agro-alimentaire.

Il s'agit d'une nouvelle catégorie d'aliments auxquels sont incorporées des substances généralement d'origine naturelle qui en raison de leur composition, peuvent exercer un effet positif sur les fonctions de l'organisme et sur la santé de l'individu quand ils sont consommés quotidiennement.

Un aliment fonctionnel peut-être un aliment naturel ou un aliment auquel on a ajouté une substance bioactive ou encore un produit duquel on a retiré un composé exerçant un effet physiologique négatif.

Les aliments fonctionnels sont donc ceux qui contiennent des substances présentant des qualités supplémentaires par rapport à leur valeur nutritive de base. Cette catégorie de produits distribués presque exclusivement dans le circuit alimentaire et principalement en grandes et moyennes surfaces n'est actuellement définie par aucun texte réglementaire européen ou français mais plusieurs textes réglementaires leurs sont appliqués, notamment en ce qui concerne l'origine alimentaire, la dose des substances ajoutées et les allégations concernant leurs effets.

En Europe, un groupe de travail, le FUFOSE « Fonctionnal Food Science in Europe », a vu le jour pour établir les bases sur lesquelles pourrait s'appuyer ce concept. Ce concept découle de l'idée qu'au delà de la satisfaction des stricts besoins nutritionnels, une alimentation adaptée pourrait améliorer une ou des « fonctions » et par là, le bien être, maintenir un bon état de santé, voire de réduire le risque de maladie.

Selon le FUFOSE, un aliment ne peut être fonctionnel que si :

- il contient un constituant qui affecte positivement une ou des fonctions dans l'organisme,
- il a un effet physiologique ou psychologique qui va au-delà de l'effet nutritionnel traditionnel,
- c'est un aliment, et non une pilule, une capsule....il se présente comme un produit alimentaire, se consomme à la place d'un produit alimentaire traditionnel.

II- L'essor des aliments fonctionnels

Il existe plusieurs catégories d'aliments fonctionnels :

-les aliments de base :

ex : carotte (contenant du beta-carotène, un antioxydant)

-les aliments transformés :

ex : son d'avoine

-aliment transformé avec addition d'ingrédient :

ex :jus de fruit enrichi en calcium

-aliments à teneur enrichie par un composant fonctionnel (par sélection traditionnelle, alimentation spéciale des animaux ou amélioration génétique) :

ex : tomate à teneur élevée en lycopène (un antioxydant), son d'avoine à teneur élevée en bêta-glucane

-Préparations isolées, purifiées, d'ingrédients alimentaires actifs (forme posologique) :

ex : isoflavone du soja, bêta-glucane du son d'avoine.

Ce concept du « manger utile pour la santé » connaît déjà beaucoup d'application en France. Plusieurs substances bioactives sont aujourd'hui disponibles dans toute une série d'aliments fonctionnels : margarines aux phytostérols, lait aux acides gras oméga 3, boissons aux extrait de plantes...(Tableau 7) (Figures 3 et 4).

Quelques exemples d'aliments fonctionnels novateurs (**Tableau 7**) :

| Aliments | Bienfait fonctionnel |
|---|---|
| Lait et yaourt fermentés au bifidus actif | Effet protecteur contre certaines pathologies du colon. Effet préventif contre les diarrhées. |
| Margarine, yaourt, fromage à tartiner enrichis en stérols et stanols végétaux | Réduction du taux de cholestérol et limitation du risque cardiovasculaire. |
| Oufs enrichis en oméga 3 | 3 à 4 œufs par semaine couvrent l'apport journalier conseillé pour diminuer le risque cardiovasculaire. |
| Céréales enrichies en acide folique | Contribuent à diminuer le risque d'enfants nés avec une spina bifida. |
| Pain, barres de céréales | Peuvent contribuer à diminuer le risque de cancer |

enrichies en isoflavones

du sein et de la prostate, de risque
cardiovasculaire et d'ostéoporose.

Source : www.EUFIC.fr (European Food Information Council)

| EXEMPLES D'ALIMENTS FONCTIONNELS PAR NATURE | | | |
|---|--------------------------------------|---|--|
| Aliment | Composés conférant la fonctionnalité | Principaux effets sur l'organisme | Principales affections concernées * |
| Avoine | Fibres solubles | Glycémie, cholestérolémie... | MCV, Diabète... |
| Crucifères | Indoles | Induction des enzymes de détoxification | Cancer |
| Huile de lin, de colza | Acide alpha-linolénique | Synthèse des eicosanoïdes, paramètres sanguins... | MCV, maladies inflammatoires, autres (?) ... |
| Noix du Brésil (ou d'Amazonie) | Sélénium | Défenses anti-oxydantes | Cancer, MCV |
| Oignons, salsifis... | Inuline (+ oligofructose) | Prébiotique | Constipation, infections gastro-intestinales... |
| Poisson gras | EPA et DHA | Synthèse des eicosanoïdes, paramètres sanguins... | MCV, ... |
| Soja et produits de soja | Protéines | Diminution de la cholestérolémie | MCV |
| | Isoflavones | Métabolisme oestrogénique | MCV, cancer du sein et de la prostate, ostéoporose |
| Tomates et produits de tomate | Lycopène | Défenses antioxydantes | Cancer (prostate,...), MCV... |
| Vin (rouge), cacao, thé | Flavonoïdes | Défenses antioxydantes | MCV, cancers... |

Figure 3

| EXEMPLES D'ALIMENTS RENDUS FONCTIONNELS | | | |
|--|---|---|--|
| Aliment | Composés conférant la fonctionnalité | Principaux effets sur l'organisme | Principales affections concernées * |
| Aliments enrichis en fructanes | Inuline et/ou oligo-fructose | prébiotiques | Constipation, infections gastro-intestinales, autres (?) |
| Lait riche en oméga-3 et CLA | Acides gras oméga-3 | Synthèse des eicosanoïdes, paramètres sanguins... | MCV |
| | Acides linoléiques conjugués (CLA) | Effet anti-tumoral, anti-athéroscléreux | MCV, cancer (sein)... |
| Matières grasses aux esters de stérols/stanols | Esters de stérols ou stanols végétaux | Diminution de la cholestérolémie | MCV |
| Œufs type «Columbus» | Oméga-3 | Synthèse des eicosanoïdes, paramètres sanguins... | MCV, maladies inflammatoires, autres (?) |
| OGM | | | |
| Riz « doré » | Bêta-carotène ++ | Synthèse rhodopsine, défenses anti-oxydantes | Cécité, MCV, cancer |
| Tomate | Lycopène ++ | Synthèse rhodopsine, défenses anti-oxydantes | Cancer (prostate,...), MCV... |
| Probiotiques | lactobacilles, bifidobactéries... | Equilibre de la flore intestinale | Troubles du transit intestinal, infections gastro-intestinales, allergies... (?) |

Figure 4

Tous ces produits rentrent dans une nouvelle logique de recherche nutritionnelle en amont, c'est ce qu'on pourrait appeler le concept « des nouveaux ingrédients santé».

III- Les « nouveaux ingrédients »

Les composants ont bien entendu toujours été présents dans les aliments, ce qui est nouveau, c'est que les chercheurs commencent à identifier ces composants et tentent de déterminer les bienfaits exacts qu'ils peuvent procurer. On est en train de découvrir les caractéristiques fonctionnelles de nombreux aliments traditionnels. Et

ces tendances sont autant de nouveaux défis pour les chercheurs dans le domaine alimentaire qui doivent maintenant identifier puis développer les sources de matières premières, c'est-à-dire celles qui présentent les caractéristiques nécessaires, tels qu'un niveau accru de vitamines ou d'autres ingrédients bénéfiques pour la santé.

Qu'ils soient d'origine végétale, marine ou laitière, les ingrédients sont à la base des futurs développements et des nouvelles applications.

Cette attention particulière porte sur les propriétés de certains constituants alimentaires qui pourraient avoir des conséquences bénéfiques pour la santé et le bien-être, ou qui pourraient écarter le risque de contracter un certain nombre de maladies chroniques.

Pour cela, la plupart des fournisseurs se sont impliqués dans une recherche nutritionnelle fondamentale, soit directement en finançant des études cliniques, soit indirectement en s'appuyant sur des résultats d'études fondamentales. La validation scientifique des avantages de ces nouveaux ingrédients légitime de plus en plus leur incorporation dans des compléments nutritionnels.

Parmi ces nouveaux ingrédients, on peut citer :

III.1- Les anti-oxydants :

A côté des anti-oxydants de nature vitaminique (acide ascorbique, tocophérol, rétinol) efficaces dans la lutte contre les radicaux libres, de nombreux autres microconstituants ont été découverts dans les végétaux pour leur propriétés anti-oxydante :

- les monoterpènes : limonène des agrumes,
- les composés phénoliques : acides phénols, phénols alcools et flavonoïdes (flavones, flavonols, flavanols, flavanones, anthocyanidines, chalcones)
- les composés soufrés : sulfure d'allyle (ail, oignon)
- les caroténoïdes, large famille de composés hydrocarbonés avec les carotènes, dont certains sont oxygénés, les xanthophylles. Dans notre alimentation, les plus courants sont l'alpha et le bêta-carotène de la carotte, le

lycopène de la tomate, la bêta-cryptaxanthine de l'oignon, la lutéine des légumes verts .

- et dans une moindre mesure, les isothiocyanates de certaines légumineuses et les glucosinolates des crucifères.

III.2- Les probiotiques :

Ce sont des micro-organismes vivants qui survivent au passage de l'estomac et de l'intestin grêle et qui exercent une action sélective et bénéfique sur la flore intestinale. Ils ont pour objet principal de moduler la flore résidente et d'instaurer une flore bénéfique exogène. Les plus célèbres sont les bifidobactéries et les lactobacilles que l'on retrouve dans certains laitages fermentés.

III.3- Les prébiotiques :

Ce sont des composés (des fibres alimentaires hydrosolubles) de l'alimentation qui sont résistants contre la digestion et qui exercent une stimulation sélective et bénéfique sur la croissance et/ou l'activité de micro-organismes du côlon. Ainsi ils augmentent notre flore bénéfiques endogène. L'inuline, lesfructo-oligosaccharides et le lactulose appartiennent à cette famille de glucides complexes.

III.4- Les symbiotiques :

Ils sont issus de la combinaison d'un pro- et d'un prébiotique et forment une série plutôt récente de produits laitiers fermentés. Le prébiotique assure ici une meilleure colonisation du côlon par le probiotique, en lui servant de substrat sélectif.

III.5- Les phyto-hormones :

Certains aliments contiennent des substances dont la structure chimique est proche de celle des hormones féminines, elles sont dites « œstrogène like ».

Elles sont ainsi capables de se fixer sur les récepteurs des hormones sexuelles féminines et entrent ainsi en compétition avec elles. Elles peuvent ainsi diminuer les concentrations des mauvaises oestrogènes et diminueraient le risque de certains cancers hormono-dépendants, notamment celui du sein et diminueraient de plus les effets néfastes de la ménopause. Connues pour leur rôle hormono-mimétique, les isoflavones de soja et les graines de lin riches en lignanes ont fait l'objet de nombreuses études cliniques.

III.6- Les acides gras essentiels :

Les oméga-3, l'EPA (acide eicosapentaénoïque), le DHA (acide docosahexaénoïque) ou le GLA (acide gamma-linoléique) sont des acides gras poly-insaturés qui jouent un rôle essentiel dans le système nerveux central, dans la prévention des maladies cardio-vasculaires mais aussi dans la lutte contre l'obésité.

III.7- Les stérols et stanols végétaux :

Ils abaissent le taux de cholestérol sanguin et participent de cette manière à la prévention des maladies cardio-vasculaires.

En effet, les phytostérols sont des substances présentes dans un certain nombre de végétaux, en particulier des graines oléagineuses, qui ont une structure proche de celle du cholestérol. Les phytostanols en sont la forme hydrogénée. Du fait de leur structure ils entrent en compétition avec lui pour l'absorption intestinale ce qui permet de réduire le taux de cholestérol dans le sang.

Dans la suite de ce travail nous nous limiterons à l'étude des ingrédients qui semblent jouer un rôle central dans la prévention des maladies cardiovasculaires et nous allons tout d'abord détailler brièvement l'athérosclérose et ses mécanismes pour mieux comprendre par la suite à quel niveau interviennent ces ingrédients protecteurs.

Les maladies cardiovasculaires, fléaux du XXI siècle, sont un enjeu crucial de Santé Publique.

I-Epidémiologie

Vieillesse de la population, alimentation déséquilibrée, sédentarité, hypertension, tabagisme ou terrain génétique défavorable... Les causes des maladies du cœur et des artères sont nombreuses et connues. Et pourtant, leur développement est endémique : les maladies cardiovasculaires représentent en France la première cause de mortalité en touchant 29% des hommes et 36% des femmes !

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre total de morts dues aux maladies cardiovasculaires dans le monde en 2002 était de 16,7 millions, avec 7,2 millions de décès dus aux cardiopathies ischémiques et 5,5 millions dus aux accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès et d'invalidité dans les pays développés. La France est moins touchée par ces maladies que les pays anglo-saxons et ceux du Nord de l'Europe, néanmoins ces affections demeurent la première cause de mortalité dans l'Hexagone, devant les cancers. (Figure 5).

180 000 décès par an, soit 32% des décès totaux, sont encore provoqués annuellement en France, selon le Haut Comité de Santé Publique. Chaque année, 45 000 personnes meurent ainsi encore d'une affection liée à l'appareil circulatoire tandis que 42 000 autres le font d'une affection vasculaire cérébrale. En outre, les maladies cardiovasculaires représentent encore la 3^e cause de décès prématuré avant 65 ans, après les cancers et les morts accidentelles et violentes.

Le nombre d'infarctus du myocarde, une maladie qui est liée à l'obturation brutale d'une des artères coronaires qui irriguent le cœur et qui atteint souvent des hommes de moins de 65 ans, est estimé entre 110 000 et 120 000 par an.

Celui des accidents vasculaires cérébraux, qui constitue le 1^{er} motif de handicap en France, se situerait autour de 130 000 chaque année. Ces problèmes vasculaires

cérébraux sont plus volontiers observés chez des personnes plus âgées des deux sexes, en général après 70 ans.

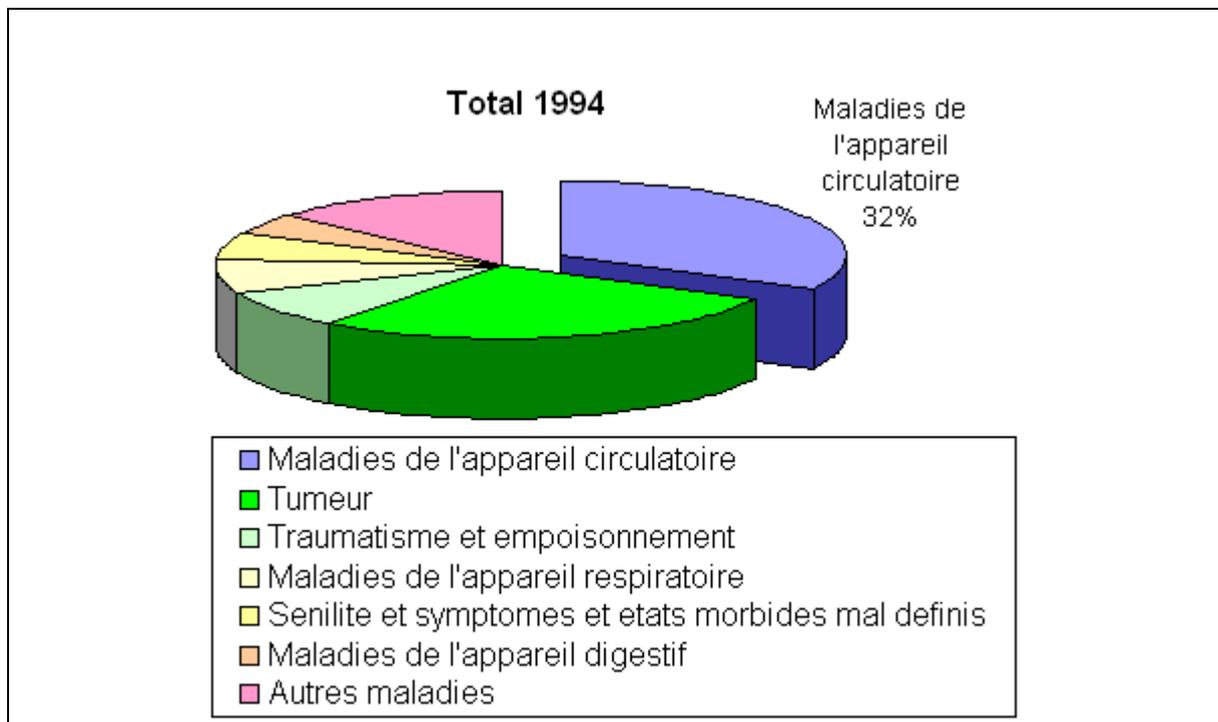


Figure 5 : principales causes de décès en France en 1994.

Au niveau mondial, l'évolution des affections cardiovasculaires varie selon le niveau de développement des pays. Dans de nombreux pays industrialisés, la mortalité secondaire aux maladies cardiaques ischémiques a beaucoup reculé depuis les années 1970 où elle avait atteint un pic. Ainsi, elle a par exemple décliné de plus de 50% depuis le début des années 1960 aux États-Unis, en Australie ou en Nouvelle-Zélande, indique l'OMS.

En revanche, dans les pays en développement, ces affections qui étaient autrefois relativement rares deviennent rapidement un problème de santé publique majeur, souligne l'OMS. Représentant aujourd'hui plus de 30% des causes de décès à l'échelle planétaire, les maladies cardiovasculaires participent ainsi à la nouvelle « épidémie » de maladie non transmissibles observée dans l'hémisphère sud. D'ores et déjà les affections cardiovasculaires sont à l'origine de 10 des 40 millions de décès annuels dans les pays en développement et certaines prévisions de l'OMS estiment qu'en 2010 les maladies cardiaques ischémiques pourraient devenir une cause majeure de détérioration de la santé dans le monde.

Nous l'avons vu, le vieillissement de la population conduit au constat alarmiste suivant : une hausse de 50% du nombre de cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus est prévue au cours des 25 prochaines années ! Derrière cet ensemble, se cache en effet plusieurs pathologies, toutes en forte expansion, parmi lesquelles :

- L'athérosclérose (que nous allons développer) est de loin la première cause de mortalité.
- L'obésité concernera en 2020, près de 20% de la population française (source: Inserm), contre 9,5% en 2002. Longtemps «protégée » face à cette épidémie, la France est à son tour touchée fortement par l'obésité infantile avec plus de 13% des enfants et adolescents présentant un surpoids.
- Le diabète touche près de 3% de la population adulte et consomme en moyenne 8% des dépenses de santé des pays développés.

II- Mais qu'est-ce que l'athérosclérose ?

L'athérosclérose est une affection artérielle chronique dont l'étiologie reste inconnue. La recherche fondamentale n'a pas encore élucidé le mécanisme intime de l'atteinte vasculaire. Cependant, le rôle que jouent les facteurs hémodynamiques,

les désordres métaboliques locaux et généraux (diabète, hyperlipidémie...) dans l'apparition des lésions, en fait une maladie s'intégrant à la fois dans la pathologie vasculaire et métabolique.

La maladie est précoce et l'évolution très lente, c'est dire que la prévention doit s'exercer longtemps avant l'apparition des accidents cliniques.

La maladie est d'origine multifactorielle, mais la lutte contre les principaux facteurs de risque est dès aujourd'hui possible. En effet, l'épidémiologie a formellement démontré que la lutte contre l'hypercholestérolémie, notamment, pouvait réduire les manifestations cardiovasculaires cliniques.

La définition de cette affection a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (**Study group, 1958**): "L'athérosclérose (le mot "athérosclérose" vient du grec athéra = bouillie et scléros = durcissement) est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout accompagné de modifications de la média." Cette définition est purement descriptive. Elle reste cependant la seule acceptable aujourd'hui, car elle ne préjuge de la valeur d'aucune des nombreuses hypothèses pathogéniques de la maladie.

Nous commencerons par rappeler brièvement la structure de la paroi artérielle afin de localiser par la suite de manière précise les événements qui s'y déroulent lors de l'athérosclérose.

II.1-Structure de la paroi artérielle normale :

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation. Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (Figure 6).

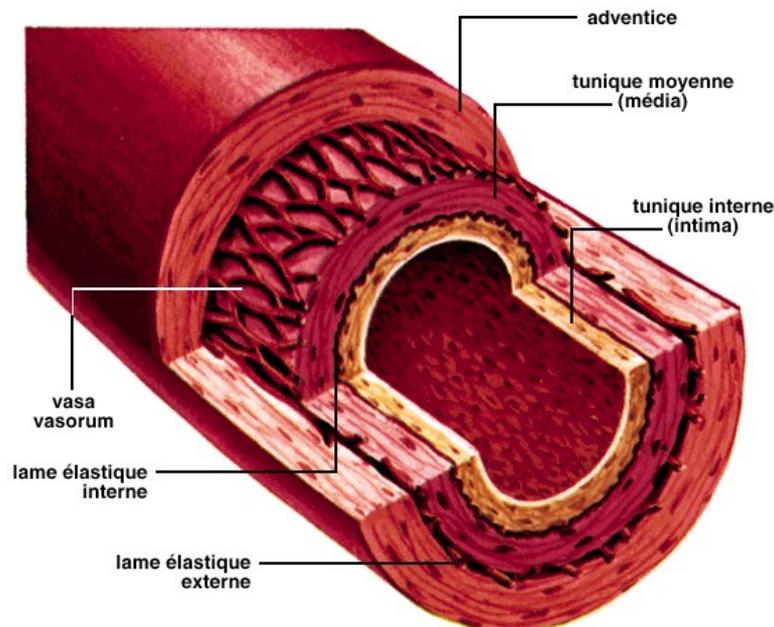


Figure 6: Structure de la paroi artérielle.

(<http://www-rocq.inria.fr/who/Marc.Thiriet/Glosr/Bio/Vaisseau/Fig/Arter/Aparoi.gif>)

II.1.1- Intima

C'est la tunique la plus interne et la plus fine ; c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose. Elle est constituée :

- d'une couche unique de *cellules endothéliales*, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture étanche ; cet endothélium possède différentes propriétés :
- d'une couche de *tissu conjonctif* fibro-élastique ;

- d'une lame de fibre élastique constituée d'élastine, la *limitante élastique interne* (absente dans de nombreux vaisseaux).
- Parfois, on observe un épaississement de la zone sous-intimale formant un *coussinet intimal*, constitué de cellules musculaires lisses et de macrophages. Ces épaississements sont observés dès la vie fœtale ; leur nombre augmente avec l'âge.

La couche sous-endothéliale de *tissu conjonctif* - où se forme la plaque d'athérome - contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycannes, des glycosaminoglycannes - en particulier des héparane-sulfates, du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; elle renferme également un grand nombre de cellules du système immunitaire.

II.1.2- Media

C'est la tunique moyenne ; elle est la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est constituée :

- essentiellement de *cellules musculaires lisses*, empilées de façon concentrique en couches appelées *unités lamellaires*. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, à plusieurs couches, pour les artères élastiques.

Chaque *unité lamellaire* est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extra-cellulaire constituée des protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides.

Hormis dans l'aorte thoracique, la media est avasculaire, sauf dans sa partie externe qui reçoit l'irrigation des *vasa vasorum* de l'adventice.

- Une lame d'élastine, la *limitante élastique externe*, sépare la media de l'adventice. Cette limitante n'est toutefois rencontrée que dans les vaisseaux de fort calibre.

II.1.3- Adventice

C'est la tunique externe. Elle est constituée :

- d'un *tissu conjonctif* peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, et contenant des fibroblastes et des adipocytes ;
- d'une *enveloppe* qui assure l'ancrage des artères aux structures avoisinantes.
- Elle est irriguée par des *vasa vasorum* qui ont un rôle nourricier pour l'adventice elle-même et pour la partie externe de la media.
- Un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés rejoint les fibres musculaires lisses de la media.
- Elle est aussi parfois parcourue par des fibres musculaires lisses longitudinales.

Particularités selon le calibre :

1. **Artérioles** : Elles sont uniquement constituées d'un endothélium et d'une limitante élastique interne.
2. **Petites et moyennes artères** : Elles sont de type musculaire : les fibres musculaires lisses prédominent.
3. **Grandes artères** : Elles sont de type élastique, riches en élastine.

II.2-Vieillessement de l'artère

De tout le système cardiovasculaire, le compartiment artériel est celui qui supporte les modifications les plus importantes au cours du vieillissement.

Il est important de noter la différence entre ce vieillissement physiologique et les différentes maladies de l'arbre artériel liées à l'âge, en particulier l'*athérosclérose*. Alors que le vieillissement - même si son importance varie selon la localisation sur l'arbre artériel - est un phénomène *diffus*, l'*athérosclérose* est une affection *localisée*. Par contre, l'*artériosclérose*, qui est elle aussi un phénomène diffus, peut être assimilée à une forme extrême de vieillissement artériel.

II.3- Description de l'athérosclérose

II. 3.1- Siège

Les lésions d'athérosclérose sont, le plus souvent, localisées au niveau de l'aorte abdominale, des artères iliaques, des carotides et des artères coronaires.

II.3.2- Genèse de la plaque



La première étape de l'athérosclérose est la pénétration massive et l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) dans l'intima.

Ce phénomène est directement en relation avec la quantité de cholestérol plasmatique.

Cette infiltration lipidique est suivie d'une modification oxydative des LDL par différents mécanismes, notamment enzymatiques.

La deuxième étape consiste en un recrutement des monocytes du sang qui se transforment en macrophages et cellules spumeuses.

La dysfonction de l'endothélium, notamment secondaire à la présence des LDL oxydés favorise l'adhésion des monocytes circulant au niveau de la surface de l'endothélium. Ces monocytes pénètrent l'espace

sous-endothélial et se transforment en macrophages sous l'influence de différents facteurs.

Ces macrophages vont alors jouer un rôle délétère important dans les différentes étapes de l'athérosclérose, essentiellement en entraînant une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines inflammatoires vont générer à la fois la croissance de la plaque et sa fragilisation.

D'autres macrophages se chargent en LDL oxydés et se transforment en cellules spumeuses.

La troisième étape voit la formation de la plaque mature : un centre athéromateux et une chape fibreuse.

Le cœur lipidique de la plaque est constitué de lipides extra et intracellulaires. Ce cœur lipidique de la plaque est isolé de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses (CML), de collagène et d'une matrice extra-cellulaire.

Ces CML proviennent de la média, migrant à travers la limitante élastique puis proliférant par la présence des facteurs de croissance.

Cette chape fibreuse est donc un facteur de stabilité de la plaque d'athérome.

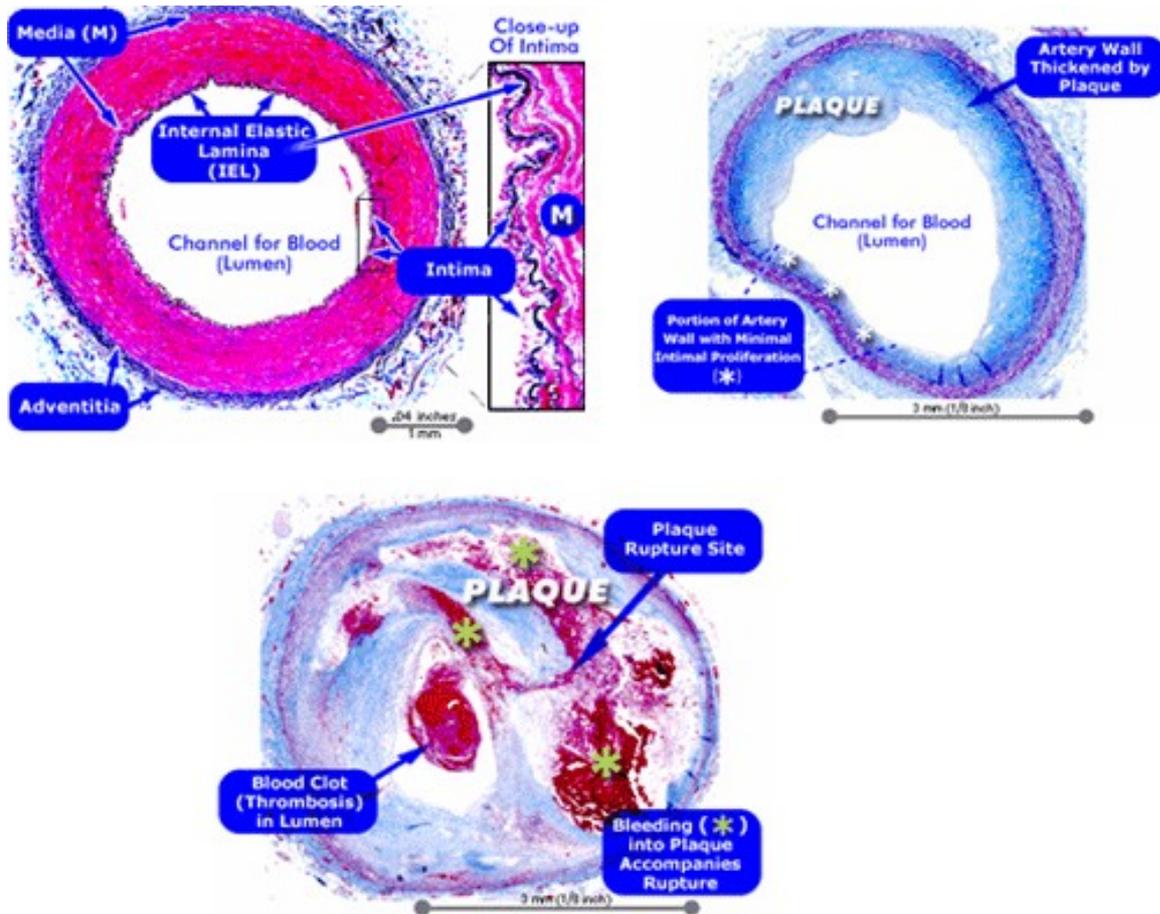


Figure 7 : Evolution de la lésion athéroscléreuse

II.3.3- Profils évolutifs de la plaque « stable »

L'évolution sur des années de la plaque se fait par une progression parallèle du centre lipidique et de la chape fibreuse.

Progressivement cette plaque d'athérome fait protrusion dans la lumière artérielle entraînant donc la formation d'une sténose artérielle.

Longtemps cette sténose reste modeste grâce à des phénomènes compensateurs de l'artère appelés remodelage vasculaire (l'artère se dilate pour compenser).

Ce mécanisme est ensuite dépassé et la sténose devient significative et serrée.

Apparaît alors l'ischémie myocardique, d'abord silencieuse puis douloureuse (angor d'effort).

La dysfonction de l'endothélium, en rapport notamment avec les LDL oxydés, entraîne des réactions pathologiques essentiellement de vasoconstriction coronaire anormale (spasmes) à l'occasion de stimuli qui normalement entraînent une vasodilatation de l'artère (par exemple : les catécholamines, le stress, l'acétylcholine). Cette dysfonction endothéliale, faisant intervenir une carence en NO, peut avoir des manifestations cliniques (angor spastique).

La stabilisation par la régression de la lésion athéromateuse est possible, notamment grâce au contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires.

II.3.4- L'accident aigu de rupture de la plaque.

Il représente le risque évolutif principal. Cette rupture survient au niveau de la coque fibreuse et met en contact le sang avec des éléments thrombogènes du cœur lipidique, c'est cette rupture qui expose aux complications ubiquitaires de la maladie, du fait qu'elle expose à la thrombose artérielle.

Cette rupture de plaque peut-être secondaire à des causes extrinsèques (comme une poussée d'hypertension artérielle, un stress

important) mais résulte essentiellement de causes intrinsèques, appelées vulnérabilité de la plaque.

Cette vulnérabilité de la plaque résulte grossièrement de 2 types de facteurs : plaque avec important cœur lipidique (en relation avec le taux de LDL-cholestérol), ou plaque avec coque fibreuse fragilisée.

La coque fibreuse de CML peut-être fragilisée notamment par l'agression des macrophages, l'inflammation et la sécrétion de métalloprotéases de ces macrophages.

C'est par ce biais de l'inflammation que pourraient jouer certains processus infectieux ou inflammatoires (Cytomégalovirus, Chlamydia pneumonie).

D'autres mécanismes que l'inflammation pourraient jouer dans la fragilisation de la coque fibreuse, notamment un phénomène d'apoptose des CML ou encore de rupture de néo-vaisseaux intra-plaques. Toutefois les deux facteurs prédominants de la vulnérabilité de la plaque sont l'importance du cœur lipidique et l'inflammation au niveau de la matrice fibreuse.

II.3.5- Evolution et complications

L'évolution naturelle des lésions athéromateuses se fait vers la calcification et l'ulcération de la plaque. L'ulcération provoque la fracture de la coque fibreuse et déversement, dans la lumière vasculaire, du contenu de centre nécrotique, riche en débris cellulaires et cristaux de cholestérol. Ces derniers peuvent à l'origine d'embolies de cristaux de cholestérol.

Un phénomène hémorragique peut survenir au sein de la lésion athéromateuse et il peut se constituer un hématome.

Lorsque la barrière endothéliale recouvrant la plaque d'athérome est rompue, il apparaît un contact entre le sang circulant et le sous-endothélium, provoquant l'adhésion des plaquettes et la thrombose. (Figure 8)

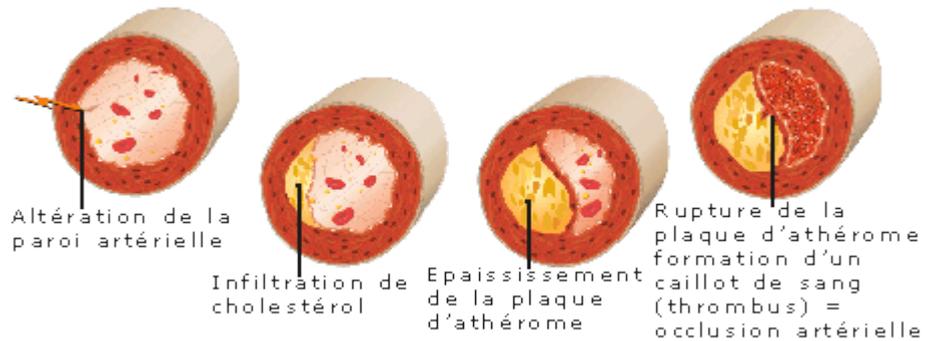


Figure 8 : Complication de la lésion athéroscléreuse

Le thrombus formé grossit, il peut obstruer la lumière du vaisseau ou se détacher et migrer, provoquant une embolie.

La saillie de la plaque, avec ou sans thrombus, finit par rétrécir la lumière vasculaire entraînant une ischémie d'aval.

L'embolie, compliquent l'athérosclérose, succède soit à la migration d'agrégats plaquettaires, soit à la libération de bouillie athéromateuses après ulcération de la plaque. Ces embolie passent souvent inaperçues mais peuvent entraîner des nécroses ischémiques graves.

III- Facteurs de risques cardiovasculaires et prévention

L'athérosclérose est une maladie plurifactorielle. De grandes études épidémiologiques comme l'enquête de Framingham ont permis de dresser la liste des principaux facteurs de risques cardiovasculaires, mis à part l'âge et le sexe (Kannel et al., 1971).

III.1- Définitions

Un facteur de risque cardiovasculaire (FRCV) se définit comme un facteur pour lequel l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue de la maladie coronarienne alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue ce risque. Cette définition implique une relation de causalité entre le facteur et la maladie.

Les quatre FRCV principaux sont le tabagisme, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et le diabète. Les autres FRCV classiques sont l'âge et le sexe, les antécédents familiaux, l'obésité, les facteurs nutritionnels et la sédentarité.

| FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE | | |
|--|--|---|
| ETATS PHYSIOLOGIQUES | ETATS PATHOLOGIQUES | HABITUDES DE VIE |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Âge ● Sexe masculin ● Hérité athéromateuse ● Personnalité de type A | <ul style="list-style-type: none"> ● HTA ● Dyslipidémie ● Diabète sucré | <ul style="list-style-type: none"> ● Tabac ● Alimentation riche en graisses saturées ● Sédentarité |

Tableau 8 : Facteurs de risque cardiovasculaire

De très nombreuses études épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques ont permis de mettre en évidence comment les facteurs nutritionnels peuvent participer à une réduction ou à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires (Cullinen, 2006 ; Kuller, 2006). Si des facteurs génétiques, dont certains sont déjà identifiés, sont impliqués dans les maladies cardio-vasculaires, il n'en reste pas moins que les facteurs alimentaires et de mode de vie exercent une très forte pression sur leur développement. Ceci a bien été établi à travers les études de migration des Japonais vers les USA ou plus récemment l'étude des Chinois dont l'athérosclérose s'accroît parallèlement à l'occidentalisation de leur alimentation (Woo et al., 1999). Il n'est pas dans notre propos de nous étendre sur les différents facteurs de risque, cependant certains d'entre eux ont retenu notre attention dont les hyperlipidémies et les lipoprotéines.

III.2- Hyperlipidémies et lipoprotéines

Les hyperlipidémies se définissent par l'augmentation d'un ou de plusieurs composants lipidiques plasmatiques. En pratique courante, on s'intéresse surtout au taux de cholestérol, dont l'augmentation au delà de la normale définit une hypercholestérolémie, et au taux des triglycérides, dont l'augmentation du taux au delà de la normale définit une hypertriglycéridémie. Une hyperlipidémie mixte associe hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. Les hyperlipidémies sont des pathologies fréquentes dans les pays industrialisés, elles sont largement associées aux pathologies cardio-vasculaires (pour les hypercholestérolémies).

La dyslipémie ou dyslipidémie est une "modification pathologique primitive ou secondaire des lipides sériques". *Dictionnaire de Médecine Flammarion, 7ème édition, 2001.*

"La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies suivantes : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, augmentation du LDL-cholestérol."

"Modalités et dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire", ANAES, Octobre 2000.

"Les patients dyslipidémiques sont définis par une augmentation des taux sériques du cholestérol et/ou des triglycérides. Ils ont de ce fait, le plus souvent, un risque accru de développer une athérosclérose dont les complications chimiques posent de graves problèmes de santé, en particulier lorsque sa localisation est coronaire."

"Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique", AFSSAPS, Septembre 2000.

Les hyperlipidémies sont caractérisées par des anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont les transporteurs de lipides, cholestérol et triglycérides, dans le plasma sanguin.

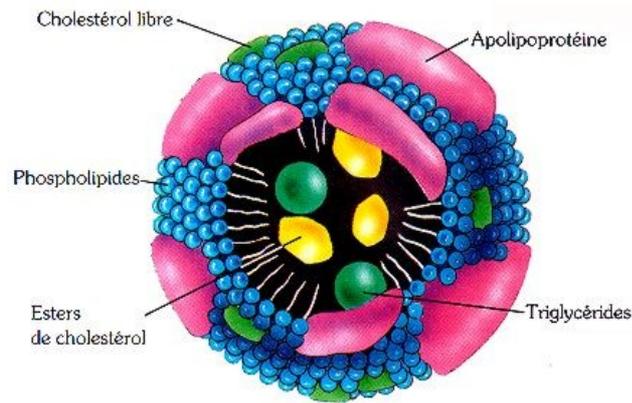


Figure 9 - Composition d'une lipoprotéine Les lipoprotéines transportent dans le sang les graisses non hydrosolubles pour les faire parvenir aux divers organes. Le noyau de la lipoprotéine contient des triglycérides et des esters de cholestérol. L'enveloppe extérieure se compose de phospholipides et d'apolipoprotéines.

Le foie sécrète d'une part des lipoprotéines appelées VLDL, qui se transforment dans les vaisseaux en lipoprotéines LDL, et d'autre part des lipoprotéines HDL. En période digestive, l'intestin sécrète des lipoprotéines appelées chylomicrons qui transportent les lipides d'origine alimentaire. Schématiquement, on considère que les HDL, qui transportent le cholestérol des tissus vers le foie pour son élimination dans la bile, est protecteur. Par contre, l'accumulation dans la circulation des LDL, mais aussi des VLDL et les chylomicrons, qui apportent du cholestérol aux tissus périphériques dont les artères, est impliquée dans le développement de l'athérosclérose.

Les LDL sont des particules susceptibles d'être athérogènes surtout lorsqu'elles sont petites et denses. Dans certaines conditions métaboliques telles que la surcharge pondérale abdomino-viscérale, le syndrome X, le diabète de type 2, les lipoprotéines directement sécrétées par le foie, les VLDL, sont des VLDL de type 1, plus riches en triglycérides conduisant aux LDL petites et denses. Ceci est souvent associé à une mauvaise élimination des VLDL contribuant à leur élévation

prolongée en période post-prandiale, d'ailleurs corrélée à leur athérogénicité. La relation entre concentration sérique de cholestérol LDL et maladie coronaire a été mise en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, par exemple l'étude des sept pays (Keys, 1970) le Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (Stamler et al., 1986), l'étude de Framingham (Anderson et al., 1987), l'étude Prospective parisienne (Ducimetiere et al., 1981). A l'inverse, la baisse du cholestérol HDL qui est considérée dans l'étude PROCAM comme un facteur de risque (Assman et Schulte, 1989).

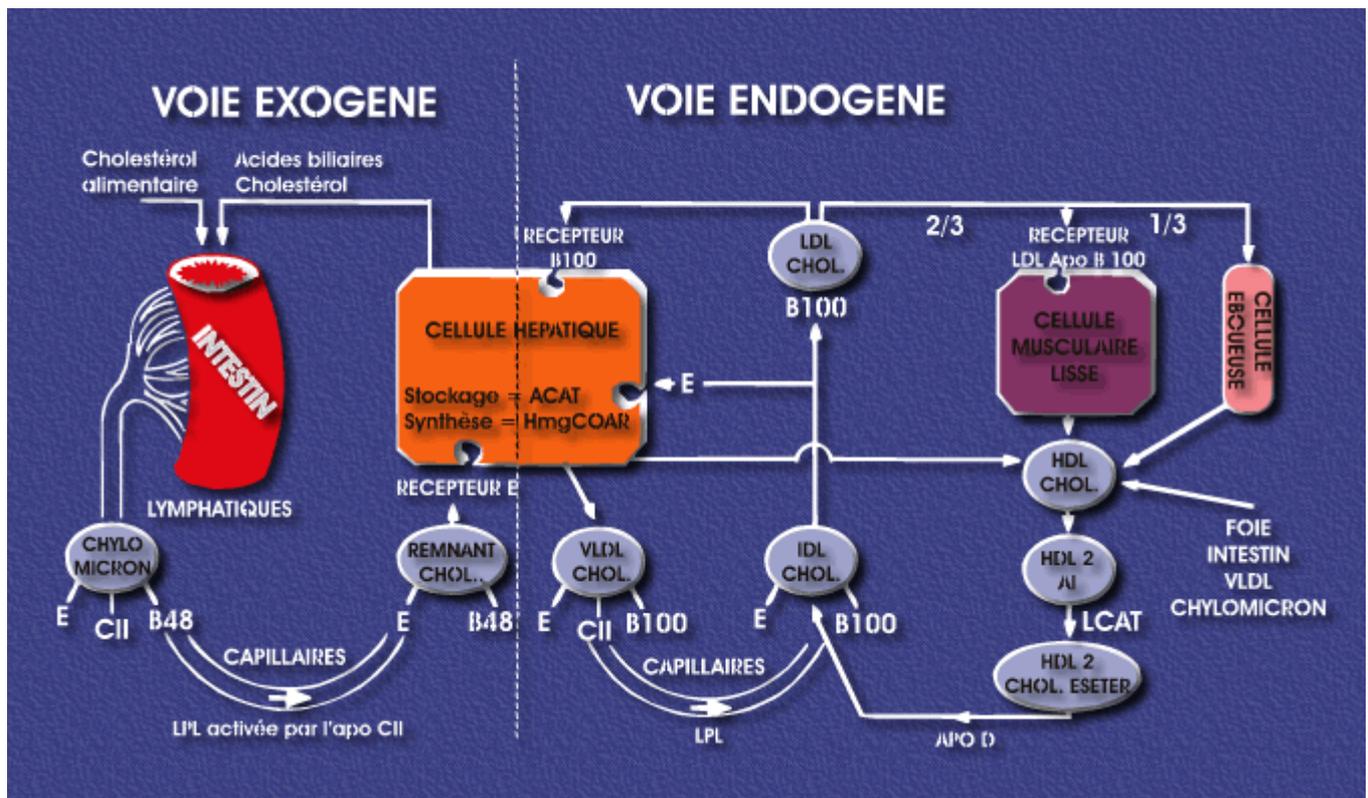


Figure 10 : métabolisme des lipoprotéines

On peut résumer les mécanismes impliqués comme suit. Les LDL en excès, surtout si elles sont petites et denses, s'infiltrent dans la paroi des artères où elles vont subir une oxydation surtout en cas de déficit du système de protection vis-à-vis des radicaux libres. Ce phénomène peut modifier les acides gras polyinsaturés et des protéines contenus dans les lipoprotéines et conduire à des LDL mal reconnues par les récepteurs spécifiques des LDL qui seront alors reconnues par les récepteurs scavenger des monocytes-macrophages. Des phénomènes inflammatoires jouent de plus un rôle important. Ces cellules infiltrées dans la paroi se transforment en cellules spumeuses enrichies en cholestérol et constituent progressivement une plaque d'athérome. Les LDL oxydées sont en outre cytotoxiques pour l'endothélium, point d'appel d'une agrégation des plaquettes sanguines qui est un stade initial de la formation d'un caillot. Le rétrécissement de la lumière des artères coronaires par la plaque d'athérome, la formation d'un caillot et la rupture de la plaque conduisent à l'infarctus du myocarde.

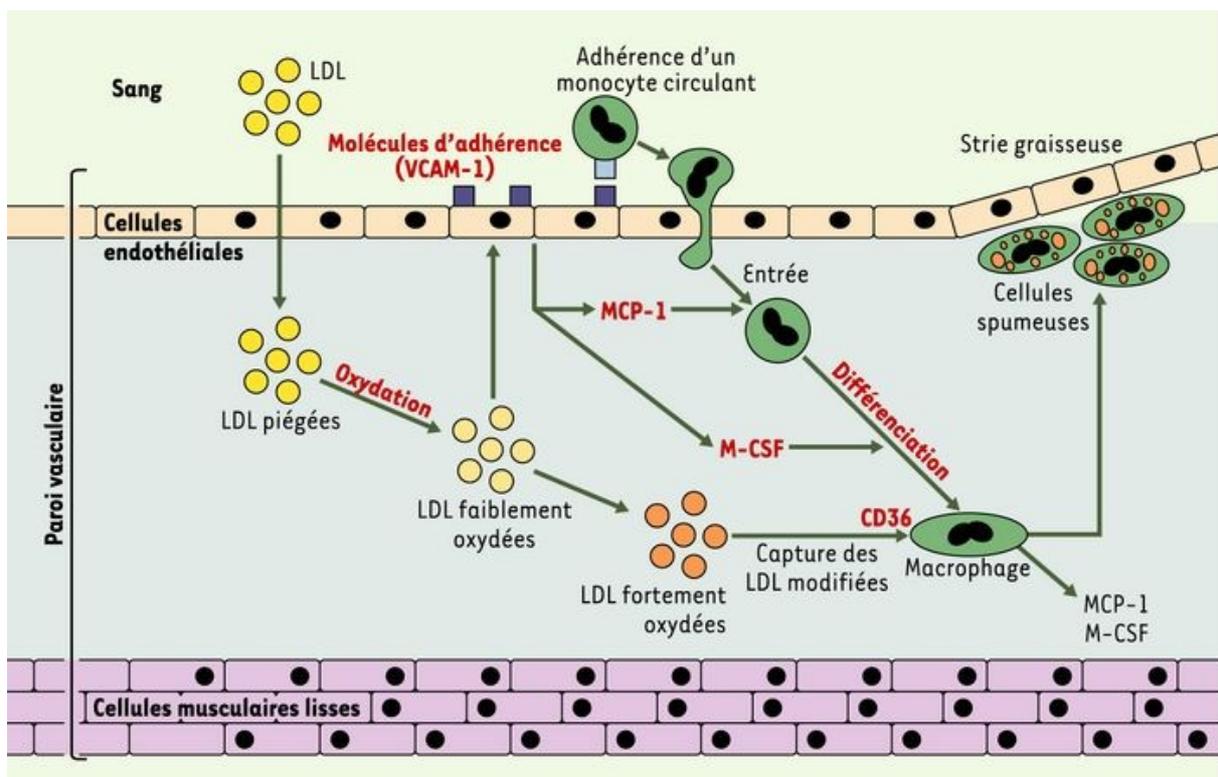


Figure 11 : Formation d'une lésion athéromateuse

III. 3- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

III.3.1- Une évaluation correcte des risques

Beaucoup de patients à haut risque cardiovasculaire ignorent l'évaluation correcte des facteurs de risque. Ce constat est alarmant car aujourd'hui une bonne prévention des accidents cardiovasculaires passe par une prise de conscience de ces risques et donc de leur évaluation, d'abord par le médecin mais également pas le patient.

« Une évaluation correcte du risque cardiovasculaire d'une personne est essentielle car elle doit permettre de déterminer l'intensité des mesures à prendre. Chez les personnes présentant un faible risque, les mesures hygiéno-diététiques suffisent. Chez les personnes présentant un risque accru modéré, il est utile de mesurer les différents facteurs de risque et d'atteindre les taux cibles. Enfin, chez les personnes présentant un risque élevé, il convient de démarrer avec un traitement médicamenteux puissant pour faire baisser les taux au plus bas. Ce traitement devant naturellement s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques. L'enjeu est important, car près de la moitié des décès est aujourd'hui imputable aux maladies cardiovasculaires, devant les cancers », déclare le Professeur Van Cleemput de Leuven. « Il est important, ajoute le Pr. Van Cleemput, que ces patients sachent se situer correctement pour pouvoir adopter et suivre une prise en charge correcte dictée par leur médecin ».

En ce qui concerne la prise en charge, les recommandations évoluent également. Les spécialistes tendent vers une prise en charge optimale de ces facteurs de risque en éduquant les patients à haut risque à atteindre les taux les plus bas.

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE
(arbre de décision)**

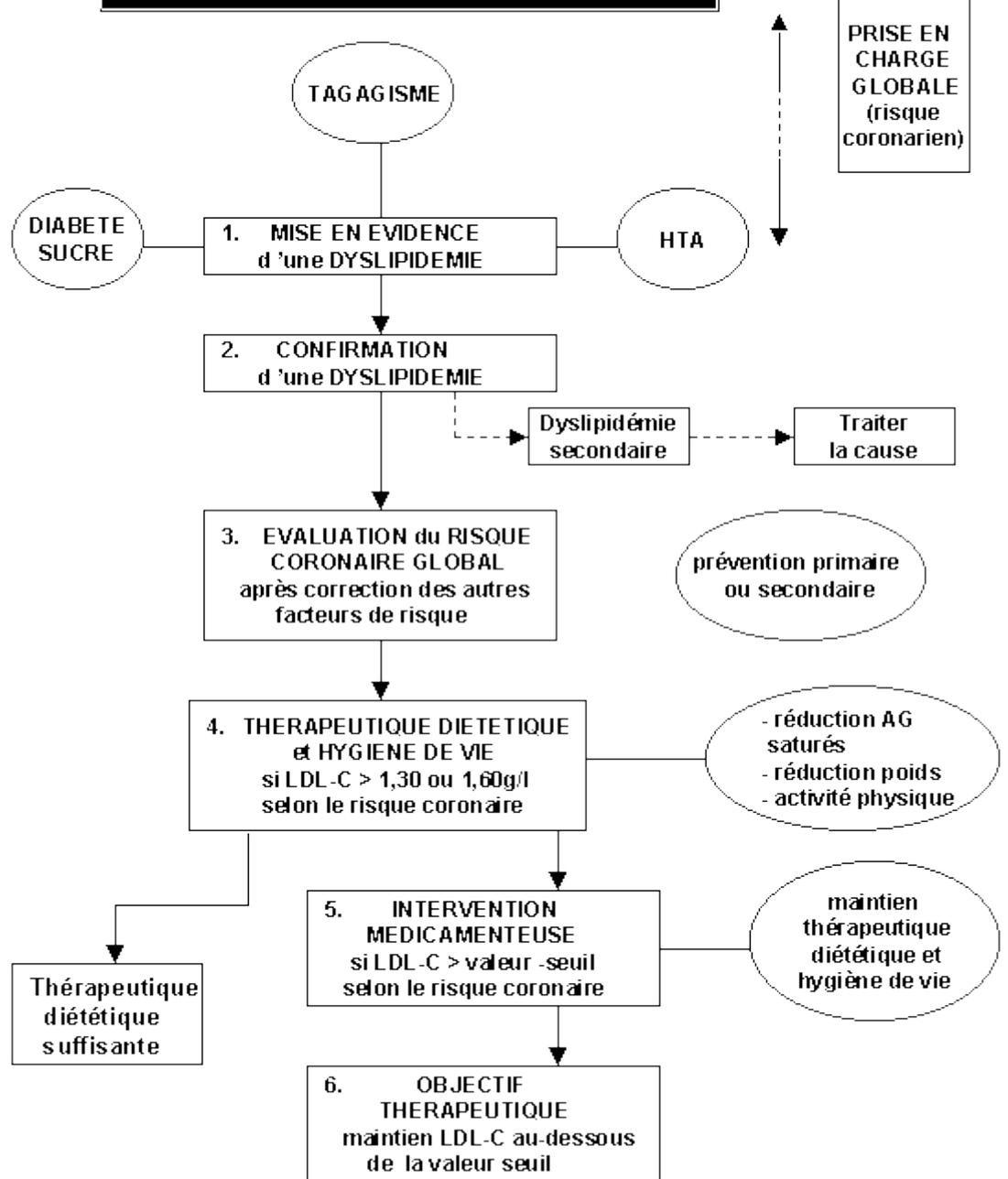


Figure 12 : Arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique

III.3.2- La prise en charge diététique

Il est recommandé, en raison de la concordance des données et des impacts multiples d'un bon équilibre alimentaire, qu'une prise en charge nutritionnelle rigoureuse et adaptée soit mise en place pour chaque patient.

Un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas.

Les modifications du régime alimentaire comprennent 4 catégories de mesures :

- une limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale) au profit des acides gras mono ou polyinsaturés.
- une augmentation de la consommation en acides gras polyinsaturés oméga 3 (poissons).
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers.
- une limitation du cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

A ces recommandations s'ajoute la nécessité de limiter la consommation d'alcool, de contrôler le poids et de corriger une sédentarité excessive.

III.3.3- le traitement médicamenteux

La prescription de médicaments hypolipémiants en complément du traitement diététique, n'est justifiée que si la diminution souhaitée de LDL- cholestérol dans le sang n'est pas atteinte au-delà de 3 mois d'un régime diététique bien conduit.

Lorsque un traitement médicamenteux est nécessaire, les principales classes de médicaments indiquées dans le traitement des différentes dyslipidémies sont :

- les statines (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)
- les fibrates (bezafibrate, fenofibrate, ciprofibrate, gemfibrozil)
- la résine chélatrice des acides biliaires (cholestyramine)
- l'inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (ezetimibe)

Par son impact direct sur le risque cardiovasculaire ou sur de multiples facteurs de risque, la prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires constitue une pierre angulaire de la stratégie de prévention cardiovasculaire, tant primaire que secondaire et c'est ce que nous allons voir maintenant en abordant les facteurs nutritionnels et diététiques de l'athérosclérose afin de mettre en avant les nouveaux ingrédients de cette protection cardiovasculaire.

Facteurs nutritionnels et diététiques de l'athérosclérose

Les habitudes alimentaires sont aujourd'hui reconnues comme des facteurs d'importance majeure dans la prévention de certaines maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, et une avancée importante de la recherche dans le domaine de la nutrition a consisté justement à déterminer quels micronutriments jouaient un rôle protecteur dans le développement de l'athérosclérose. Les plus étudiés de ces micronutriments sont évidemment ceux de la fraction lipidique de l'alimentation mais aussi divers antioxydants du monde végétal. (De Lorgeril et al., 1994 ; Billman et al., 1999 ; De Lorgeril et Salen, 2000 ; Hu et Willett, 2002 ; De Lorgeril et al, 2002)

I- Les « nouveaux ingrédients » issus de l'alimentation lipidique

L'analyse des études épidémiologiques de 1960 à 1990 a montré un rôle prédominant des graisses alimentaires dans la genèse de la maladie athéromateuse coronarienne.

Les graisses saturées et le cholestérol étaient reconnus responsables de l'athérosclérose, tandis que les graisses polyinsaturées étaient hypocholestérolémiantes donc protectrices alors que les graisses monoinsaturées paraissaient avoir une influence neutre.

Cette attitude dogmatique, à l'origine des consensus cardiologiques sur la diététique de l'athérosclérose a certes fait baisser la cholestérolémie mais n'a pas modifié la mortalité (Ravnskov, 1992).

Une meilleure compréhension du rôle des différents acides gras, mais aussi de l'ensemble de l'alimentation et de son influence, a permis d'éclairer d'un jour nouveau le rôle de la diététique dans le traitement des maladies cardiovasculaires et a engendré un engouement certain pour de nouveaux ingrédients présentant un intérêt pour la santé cardiovasculaire. Avant de détailler cet impact des différents acides gras sur l'athéromatose, et de présenter ceux qui sont utiles en protection cardiovasculaire, rappelons en quelques lignes ce que sont les acides gras.

Acides gras : définition, structure et terminologie

Les acides gras sont des molécules organiques comprenant une chaîne carbonée terminée par un groupement carboxylique. On distingue les acides gras selon leur nombre d'atomes de carbone et le type de liaison entre ces atomes. Ceci conditionne la forme générale de la molécule et ses propriétés, notamment quand elle est incluse dans une membrane biologique.

Ainsi il y a des acides gras à chaîne courte (moins de 18 carbones), longue (18 carbones) et très longue (20 à 24 carbones). Cette chaîne carbonée peut être dépourvue de toute double liaison, et, dans ce cas, les acides gras sont dits saturés (AGS), exemple : l'acide stéarique à 18 atomes de carbones (C :18:0). Elle peut aussi présenter une ou plusieurs double(s) liaison(s), les acides gras sont alors désignés sous les termes de monoinsaturés (AGMI), par exemple l'acide oléique à 18 carbones et 1 double liaison (C :18 :1) ou polyinsaturés (AGPI) par exemple l'acide linoléique à 18 carbones et 2 doubles liaisons (C :18 :2).

On distingue aussi les acides gras selon leur degré d'isomérisation : à l'état naturel, les acides gras d'origine végétale ont tous leurs doubles liaisons dans le même plan, ils sont « *cis* ». L'isomérisation « *trans* » donne entre autre à l'acide gras insaturé un comportement d'acide gras saturé.

Pour les acides gras insaturés, il existe plusieurs nomenclatures pour définir un numéro d'acide gras mais celle retenue dans l'industrie agroalimentaire est celle qui référence les familles d'acides gras par rapport à la première double liaison coté méthyle terminal (c'est à dire en comptant au début de la queue lipophile) et non par rapport à la fonction carboxylique, donc en utilisant la numérotation biochimique et non chimique. Ainsi les acides gras des familles oméga 6 (n-6 ou ω 6) et oméga 3 (n-3 ou ω 3) ont pour caractéristique d'avoir leur première double liaison située respectivement à 6 carbones (n-6) et 3 carbones (n-3) de l'extrémité méthyle.

Le terme **oméga 6** est une notion générique qui regroupe l'acide linoléique (LA) et ses dérivés dont entre autre l'acide arachidonique (AA), l'acide gamma-linolénique (AGL/GLA) et l'acide adrénique.

Le terme **oméga 3** est une notion générique qui regroupe l'acide alpha-linolénique (ALA) et ses trois dérivés : l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahexaénoïque (DHA) et acide docosapentaénoïque (DPA).

Alors que les acides gras saturés, les monoinsaturés et une partie des polyinsaturés sont synthétisés dans l'organisme, les acides gras polyinsaturés des familles oméga 6 et oméga 3, ou tout du moins les acides linoléique (LA) et alpha-linolénique (ALA) doivent être apportés par l'alimentation car leurs doubles liaisons sont impossibles à insérer chez l'homme et l'animal. En revanche, l'homme et l'animal peuvent ajouter aux deux acides gras indispensables (acide linoléique C 18 :2 n-6 et acide alpha-linolénique C 18 :3 n-3) des doubles liaisons supplémentaires, vers l'extrémité carboxyle, et allonger la chaîne à cette extrémité. L'ensemble des dérivés obtenus, ajoutés aux deux acides gras indispensables précurseurs, constitue les deux familles d'acides gras essentiels, nécessaire au maintien d'une fonction biochimique, cellulaire ou physiologique donnée. Il n'existe ni transformation métabolique ni substitution fonctionnelle entre les deux familles oméga 6 et oméga 3.

Sources alimentaires des différents acides gras (Tableau 9)

| Acides gras | Principales sources alimentaires |
|--|--|
| Saturés (acide laurique, stéarique...) | Produits animaux (beurre, crème, viande, charcuterie, fromage) Huiles tropicales (palme, palmiste, coprah, coco) Beurre de cacao Viennoiseries, pâtisseries |
| Monoinsaturés (acide oléique) | Huile d'olive, de colza, d'arachide Olive, avocat Noisette, amande, pistache Foie, foie gras |
| Polyinsaturés | Oméga 3 (acide alpha-linolénique ALA, acide eicosapentaénoïque EPA, acide docosahexaénoïque DHA): |

| | |
|--|---|
| | <p>Huile de colza, de noix, de soja, de lin, de germes de blé</p> <p>Certains légumes à feuilles vertes (mâche, épinards, haricots, pourpier)</p> <p>Poissons gras (sardines, maquereaux, thon, saumon, hareng, flétan...)</p> <p>Œufs de poules ou lait de vaches (nourries au graines de lin)</p> |
| | <p>Oméga 6 (acide linoléique, acide arachidonique) :</p> <p>Huile de tournesol, de maïs, de soja, de noix, de sésame, de pépins de raisin, de carthame</p> <p>Amande, noix</p> |

Métabolisme des AGPI

A partir des AG essentiels (donc apportés par l'alimentation) que sont l'acide alpha-linolénique et l'acide linoléique, des étapes de désaturation et d'élongation se succèdent, suivant un métabolisme parallèle qui aboutit à deux familles d'acides gras. Au cours de ces voies métaboliques, au moins 3 enzymes sont impliquées, la delta 6 désaturase, l'élongase et la delta 5 désaturase.

Les deux familles d'acides gras produits sont les composants essentiels des membranes cellulaires et sont à l'origine de la production des eicosanoïdes, une vaste gamme de substances fortement bioactives (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes) à l'activité différente selon leur origine (pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires, pro-agrégant ou anti-agrégant par exemple).

Des études in vitro mais aussi in vivo, ont montré que les acides gras oméga 3 et oméga 6 entrent en compétition vis à vis des mêmes enzymes du métabolisme des AGPI. Un afflux de substrat oméga 6 est donc susceptible de compromettre la génération d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA) à partir de leur précurseur l'acide alpha-linolénique (ALA).

I.1- Influence des acides gras saturés sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques

Les études épidémiologiques transversales (1960-1980) ont mis en évidence que la consommation de graisses saturées d'origine animale, riche en cholestérol, élève la cholestérolémie et la mortalité coronarienne.

L'étude des 7 pays de KEYS, initiée dans les années 50 et qui a été poursuivie pendant 15 ans (Keys et al., 1957; Keys et al.,1996) a montré l'importance des relations entre nutrition et maladies cardiovasculaires. Cette étude fondatrice a permis d'établir le lien entre consommation de graisses saturées, augmentation de la cholestérolémie et mortalité par cardiopathie ischémique. Au terme de 15 années d'observation, le taux de mortalité coronaire le plus élevé est observé en Finlande de l'Est où l'apport en graisses saturées est égal ou supérieur à 25% de la ration calorique globale tandis que la mortalité la plus faible est observée au Japon où l'apport en graisses saturées est de l'ordre de 8%.

Tableau 10 : Taux de mortalité après 10 ans dans l'étude des 7 pays. (adaptée de KEYS A. et al., 1986)

| Par 100.000 pers. | Coronarienne | Toutes causes |
|-----------------------|--------------|---------------|
| Finlande | 466 | 1390 |
| Etats Unis | 424 | 961 |
| Zuphten (Hollande) | 317 | 1134 |
| Italie | 200 | 1092 |
| Yougoslavie | 145 | 1021 |
| Corfou (Grèce) | 149 | 847 |
| Japon | 61 | 1200 |

L'influence néfaste des graisses saturées est aussi observée dans les études de FRAMINGHAM (The framingham Diet Study. In Kannel W .B, Gordon Eds. 1970), mais la démonstration la plus convaincante de la relation entre la cholestérolémie et la mortalité coronarienne est apportée par l'étude prospective américaine MRFIT (Marti et al., 1986) : pour une cholestérolémie de 1,80 à 2,50g/l, chaque élévation de 1mg augmente le risque de 1,4%. Entre 2,50 et 3g/l chaque élévation de 1mg augmente le risque de 2,25%.

Tous les acides gras saturés n'exercent pas la même action sur la cholestérolémie totale et le cholestérol LDL (Grundy et Denke, 1990).

L'acide myristique (C 14 :0) et à un moindre degré l'acide laurique (C 12 :0) sont hypercholestérolémiants lorsqu'ils sont en excès par rapport à l'acide linoléique (C 18 :2 n-6). L'effet hypercholestérolémiant apparaît lorsque l'apport en acide linoléique est inférieur à 3% de l'apport calorique global (soit moins de 5g/ jour, 1 cuillère à soupe d'huile de tournesol/ jour chez l'adulte) (Hayes et Khosla, 1992). Il est bien évident que ces acides gras saturés ne se transforment pas en cholestérol, mais leur excès diminue l'activité des récepteurs hépatiques des LDL. Il en résulte une diminution de l'épuration du cholestérol plasmatique et un excès de synthèse endogène qui augmente le pool du cholestérol circulant (Grundy et Denke, 1990 ; Hayes et Khosla, 1992 ; Denke et Grundy 1992 ; Mensink, 1993). Les acides myristique et laurique sont notamment présents dans le beurre, les produits laitiers gras, le palmiste et le coprah.

L'acide stéarique (C 18 :0) est rapidement converti dans le foie en acide oléique et serait peu hypercholestérolémiant (Grundy et Denke, 1990).

L'acide palmitique (C 16 :0) est peu ou pas hypercholestérolémiant et cet effet n'apparaît qu'en présence d'une carence en acide linoléique (Hayes et Khosla, 1992 ; Denke et Grundy, 1992).

L'association de plusieurs acides gras saturés présents dans les apports riches en graisses animales est plus hypercholestérolémiante que si un seul d'entre eux est élevé (Denke et Grundy, 1993 ; Mensink 1993 ; Tholstrup et al., 1994).

L'influence du cholestérol alimentaire paraît peu importante. L'action hypercholestérolémiante n'apparaît que chez les sujets hyper-absorbeurs, soit

environ 15% de la population où il n'y a pas de régulation entre le cholestérol absorbé et le cholestérol épuré. Ce sont en particulier les sujets dont le phénotype E est de type E3/E4 (Kasaniemi et al. 1987). Chez les sujets régulant leur absorption lorsque l'apport en cholestérol est supérieur à 300mg/j, toute consommation supérieure n'entraîne que de faibles variations de la cholestérolémie. Entre 100 et 300mg/j la cholestérolémie varie de manière linéaire, en dessous de 100mg/j, la cholestérolémie reste stable (Connor et Connor, 1995). La diminution du cholestérol plasmatique avec des apports inférieurs à 300mg est faible, de l'ordre de 10 à 15%, et elle conduit à des diététiques difficiles à suivre (Monnier et al., 1997).

I.2- Action des acides gras « trans » sur les lipoprotéines

L'acide élaïdique, stéréo-isomère de l'acide oléique, non naturel, produit par hydrogénation industrielle de l'acide linoléique dans la fabrication des margarines, est susceptible d'élever le cholestérol LDL et de baisser le cholestérol HDL(Mensink, 1993 ;Judd et al., 1994). Il élève également la Lp(a) (Nestel et al.,1992).

La présence de l'acide élaïdique dans les margarines françaises riches en acides gras insaturés est de l'ordre de 5 à 7%. Il faut environ 18g d'acides gras « trans » (200g de margarine) soit un apport de 6,6% de l'énergie globale (2400 kcal) pour élever de 7,8% le cholestérol LDL. Comparativement il faut 50g de beurre pour élever le cholestérol LDL de 9% (Judd et al.,1994). C'est dire le danger des apports riches en beurre et en margarine, dont certaines en France contiennent 14% de « trans » pour 100g de produit, d'où l'intérêt des margarines non hydrogénées.

L'acide vaccinique, acide gras « trans » naturel, présent dans la graisse des ruminants et dans le beurre (3 à 8%) serait moins pathogène que l'acide élaïdique (Watts et al.,1996).

I.3- Influence des graisses mono-insaturées sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques

L'étude des sept Pays a mis en évidence que la Grèce présentait la fréquence la plus basse de mortalité par athérosclérose. En Italie, aux Pays-Bas et en Finlande, cette fréquence est respectivement 2, 4 et 5 fois plus élevée qu'en Grèce. La relation entre la fréquence de mortalité cardio-vasculaire est plus étroite avec la qualité qu'avec la quantité des graisses consommées.

En effet, en 1970, alors que l'alimentation des Japonais est pauvre en lipides, celles des pays méditerranéens où la mortalité coronarienne est la plus faible, est très riche en graisses, comme elle l'est en Finlande où la mortalité coronarienne est la plus élevée (Keys et al., 1984). N'oublions pas également de signaler que la génétique des finlandais est différente de celle des grecs et des japonais et qu'il existe par exemple en Karélie du nord (Finlande) des personnes particulièrement exposées aux risques de maladies cardio-vasculaires ischémiques. En 1970, chez les Grecs, 80% de l'apport en acides gras provenait de l'huile d'olive, riche en acides gras mono-insaturés, alors que les Finlandais consommaient essentiellement des graisses saturées : beurre, graisses de porc, boeuf et graisses laitières. Les Grecs avaient alors le taux de mortalité par cardiopathies ischémiques le plus bas du monde (Keys et al., 1986). C'est à la faveur de ces arguments épidémiologiques que la communauté scientifique a manifesté un regain d'intérêt vis-à-vis des graisses mono-insaturées, jusque-là jugées "neutres".

a -Réduction du cholestérol LDL :

Une étude comparant des régimes riches en acides gras saturés, mono-insaturés, ou poly-insaturés a montré que la substitution des acides gras saturés par des acides gras mono-insaturés abaisse autant le taux plasmatique de cholestérol-LDL athérogène que leur remplacement par des acides gras poly-insaturés (Mattson et Grundy, 1985).

De même, les acides gras mono-insaturés provoquent une diminution des concentrations plasmatiques de l'apolipoprotéine B qui est la protéine majoritaire des

particules LDL. Son augmentation est un marqueur de risque des maladies coronariennes (Mensink et Katan, 1987).

Pour expliquer la réduction du cholestérol-LDL sous l'action des acides gras mono-insaturés, certains auteurs ont suggéré une diminution de la synthèse des LDL (Sola et al., 1987).

L'importance du rôle des récepteurs des LDL a été mise en évidence grâce à des travaux faits sur des groupes de personnes consommant régulièrement de l'huile d'olive.

Ces études ont montré une corrélation positive entre le pourcentage des acides gras mono-insaturés ingérés et l'augmentation du catabolisme des LDL. Cette corrélation s'avère être positive à la fois in vivo et in vitro à partir de mesures de l'activité des récepteurs des LDL sur des lymphocytes obtenus chez les mêmes sujets (Baudet et Jacotot, 1988).

Ces récepteurs permettent une élimination des LDL du plasma par une internalisation et une dégradation intracellulaire des lipoprotéines. L'augmentation de l'activité des récepteurs va donc dans le sens d'un effet anti-athérogène (Grundy, 1985).

Si les acides gras mono-insaturés font diminuer le taux de cholestérol-LDL athérogène d'une façon au moins aussi efficace que les acides gras poly-insaturés, ils présentent un atout supplémentaire qui est de générer des lipoprotéines LDL plus résistantes à l'oxydation (Berry et al., 1991). On savait que les corps gras les plus insaturés étaient les plus sensibles à l'oxydation, ce qui se traduit par leur rancissement. Cette observation reste vérifiée lorsque ces différents types d'acides gras sont incorporés aux lipoprotéines. En effet, par rapport à un régime riche en acides gras poly-insaturés, un régime riche en acides gras mono-insaturés diminue considérablement la tendance à l'oxydation des LDL, ce qui diminue leur athérogénécité (Reaven et al., 1991).

b -Impact sur le HDL-cholestérol :

À l'inverse des lipides poly-insaturés, la consommation d'acide oléique entraîne une hausse du cholestérol-HDL protecteur (Mattson et Grundy, 1985).

De plus, les lipoprotéines HDL prélevées chez des patients sous régime riche en mono-insaturés possèdent une capacité d'épuration du cholestérol (c'est-à-dire

une extraction du cholestérol des cellules vers le plasma) plus élevée que celle des HDL provenant d'un patient sous régime poly-insaturés (Sirtori et al.,1986).

Ce qui favorise ce transport reverse du cholestérol serait l'augmentation de la fluidité des HDL. En effet, l'acide oléique "désorganise" l'arrangement lipidique en formant une sorte de canal fluide, ce qui augmente la fluidité des membranes (Walker et Hadraft,1991). Grâce à cette augmentation de la fluidité des membranes, les HDL formées après un régime riche en mono-insaturés jouent un rôle important dans la prévention des maladies cardio-vasculaires (Jacotot et al.,1991).

Le profil lipidique est donc nettement amélioré chez des personnes consommant des acides gras mono-insaturés dans leur ration lipidique quotidienne et cette amélioration tend à faire diminuer le risque athérogène.

Le régime riche en acides gras mono-insaturés se trouve être aussi hypocholestérolémiant que le régime hypolipidique riche en glucides. Les modifications du profil lipidique constatées sont en fait nettement plus favorables avec le régime riche en mono-insaturés que lors d'un régime hypolipidique riche en glucides, longtemps recommandé pour prévenir le risque coronarien. Il se trouve que ce dernier régime, s'il fait baisser le cholestérol-LDL athérogène, favorise l'hypertriglycéridémie, anomalie lipidique augmentant le risque de maladies cardio-vasculaires (Mensink et Katan,1987), et diminue le taux de cholestérol-HDL protecteur (Grundy,1986).

c -Acide oléique et pression artérielle :

La faible incidence de cardiopathie ischémique dans la population méditerranéenne s'accompagne fréquemment d'une faible incidence d'hypertension artérielle. Ce serait la richesse en acides gras mono-insaturés de l'alimentation qui permettrait ce phénomène.

Une étude faite en Italie pendant 6 semaines, modifie le régime traditionnel riche en acides gras mono-insaturés (chez 29 couples) au profit d'un régime riche en graisses saturées. On note alors que la pression systolique augmente significativement. lorsqu'une alimentation traditionnelle est réadoptée, la pression systolique redevient normale. Les auteurs en déduisent une tendance hypotensive des mono-insaturés (Strazzullo et al., 1986).

d -Acide oléique et agrégation plaquettaire :

Normalement, les plaquettes n'adhèrent pas à l'endothélium artériel. Mais toute lésion de cet endothélium déclenche les phénomènes d'adhésion plaquettaire. Une fois constituée, l'agrégation plaquettaire peut soit se résorber, entraînée par le flot circulatoire, soit être à l'origine de thromboses.

L'influence des graisses alimentaires sur l'agrégation plaquettaire a bien été démontrée. Et tout comme les huiles poly-insaturées, les huiles mono-insaturées peuvent diminuer l'agrégation plaquettaire (Jacotot,1988), et donc aider à la prévention des thromboses.

e -Acide oléique et glycémie :

Un effet hypoglycémiant des mono-insaturés a été rapporté depuis quelques années. Chez des individus normaux, on note une glycémie légèrement plus élevée lors d'un régime riche en acides gras poly-insaturés (huile de maïs), 98,2 mg/l que lors d'un régime riche en acides gras mono-insaturé (huile d'olive), 92,8 mg/l. Cette différence, quoique faible, est statistiquement significative (Sirtori et al.,1986).

De même, chez les diabétiques non insulino-dépendants, une alimentation riche en acides gras mono-insaturés est préférable au régime classique pauvre en graisses et riche en hydrates de carbones, car en plus d'une diminution de la glycémie, les besoins en insuline sont réduits (Garg et al.,1988).

Au vu des connaissances actuelles, une place de choix doit être réservée aux acides gras mono-insaturés, trop longtemps écartés des recommandations nutritionnelles afin de prévenir les maladies cardio-vasculaires.

Des travaux ont montré l'existence d'une corrélation inverse entre la consommation d'AGMI, essentiellement l'acide oléique et la mortalité cardiovasculaire. Ainsi, selon les résultats de la Nurses'health Study, une augmentation de 5% de la consommation d'AGMI réduit de 15% le risque de mortalité coronarienne (Silbemagl et Despopoulos, 1992).

Il est désormais admis que l'acide oléique est hypocholestérolémiant et que sa substitution à des AGS conduit à une diminution du cholestérol plasmatique. Un travail épidémiologique récent montre que la baisse du risque cardiovasculaire estimé s'élève à 12% pour le régime NCEP II (apport faible en AGS, apport lipidique égal à 25% de l'apport énergétique total dont 48% d'acide oléique). Cette réduction est en moyenne multipliée par 2 pour les régimes riches en acide oléique (62% des AG), et ce, malgré un apport lipidique plus élevé (34% de l'apport énergétique total) (Martin, 2001). Cet effet bénéfique semble en particulier résulter de la capacité de l'acide oléique à réduire l'oxydabilité des LDL or on connaît aujourd'hui le rôle clé des LDL oxydés dans la physiopathologie de l'athérosclérose.

I.4- Influence des graisses poly-insaturées sur la cholestérolémie et l'évolution des cardiopathies ischémiques

Les premières observations qui mettent en évidence le lien entre oméga 3 et maladies cardiovasculaires datent des années 70. C'est l'absence de problèmes cardiaques chez les esquimaux qui met un épidémiologiste danois sur la piste des oméga 3 du poisson. En effet, les esquimaux du Groenland qui consomment énormément d'oméga 3 à longue chaîne (EPA, DHA) sous forme de poisson, de phoque et de graisse de baleine ne connaissent pas l'infarctus alors que ceux qui ont émigré à Copenhague ont les mêmes problèmes que leurs voisins danois.

a -Les études d'observation

On dénombre une vingtaine d'études d'observation depuis 1990. La plupart de ces études a été réalisée à l'aide de questionnaires portant sur les habitudes alimentaires (principalement la consommation de poisson) des échantillons de population étudiés. Les autres sont basées sur la mesure des teneurs plasmatiques ou tissulaire d'AG oméga 3. Le risque cardiovasculaire a été estimé en fonction de la mortalité ou de l'incidence des complications

coronariennes ischémiques. Les études d'observation ont été menées sur des effectifs allant jusqu'à environ 80 000 personnes et pour des durées maximales de 30 années.

Les deux tiers des études basées sur le suivi des habitudes alimentaires montrent une association inverse consommation de produits de la mer et risque cardiovasculaire, ceci étant d'autant plus vrai que la durée d'observation augmente. Des associations avec des taux de mortalité cardiovasculaires réduits jusqu'à 50% ont pu être constatées.

Cependant de part leur nature méthodologique, ces travaux ne permettent pas d'établir une relation de causalité ni de faire la part de ce qui revient aux oméga 3 et à d'autres constituants des aliments qui les contiennent, voire aux habitudes hygiéno-diététiques associées à la consommation de ces produits.

b -Les études d'intervention

Ces études apportent des données décisives en terme de relation de causalité. On dénombre environ 45 études d'intervention dont la majorité portent sur des critères intermédiaires (LDL cholestérol, pression artérielle, temps de saignement...) et des effectifs limités. Les effets observés sont d'intensité modérée, parfois inconstants et souvent étudiés dans des populations atteintes de pathologies cardiovasculaires ou métaboliques.

Prévention primaire :

La consommation régulière, à doses physiologiques, de poisson ou d'AG oméga 3 à très longue chaîne (EPA, DHA) est désormais reconnue comme facteur de prévention primaire (Schwalfenberg, 2006 ; Balk et al., 2006 ; Hamer et Steptoe, 2006 ; Ismail, 2005)

L'étude épidémiologique NHANES I, incluant 8825 hommes et femmes, caucasiens et de race noire, âgés de 25 à 74 ans, suivis en moyenne 18,8 ans, rapporte une réduction de 24% du risque de mortalité cardiovasculaire chez les sujets mâles, blancs, consommant du poisson une fois par semaine, par rapport aux non consommateurs (Hu et al., 1997).

Dans une autre étude, menées auprès de 1871 hommes de 42 à 60 ans sur une période moyenne de 10 ans, une réduction de 44% du risque d'événements coronariens aigus est observée chez les sujets présentant les taux sériques les plus élevés de DHA et EPA, par rapport à ceux présentant les taux les plus bas (Kris-Etherton et al.,1999).

Ces bénéfices ont été retrouvés chez les femmes comme le montrent les résultats d'un travail réalisé à partir de la Nurses'Health Study (84 688 femmes de 34 à 59 ans), avec un risque relatif de maladie coronarienne de 0,71 pour les femmes consommant du poisson une fois par semaine par rapport à celles n'en consommant que moins d'une fois par mois (Gilum et al.,2000).

Prévention secondaire :

Parmi les études d'intervention réalisées chez des patients coronariens, l'étude DART (Figure 13) a mis en évidence, chez les 2033 coronariens consommant du poisson gras 2 fois par semaine, une réduction de la mortalité globale et des décès par cardiopathie ischémiques respectivement de 29% et de 32% au bout de 2 ans (Burr et al., 1989).

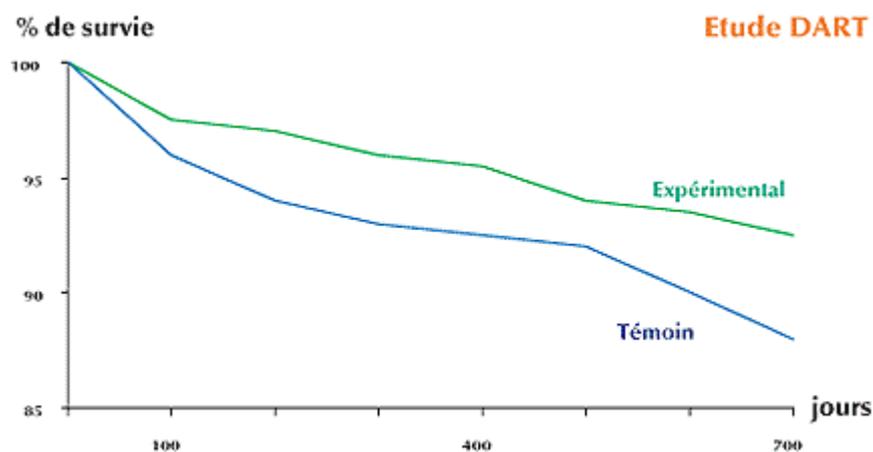


Figure 13 : Etude DART (Diet And Reinfarction Trial) 1989

De la même façon, l'étude GISSI (Figure 14), menée auprès de patients victimes d'un infarctus du myocarde récent, montre chez les sujets ayant reçu 1g/jour d'AG oméga 3 (EPA, DHA) une réduction de 30% de la mortalité cardiovasculaire mais pas d'effet sur l'infarctus du myocarde en prévention secondaire (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

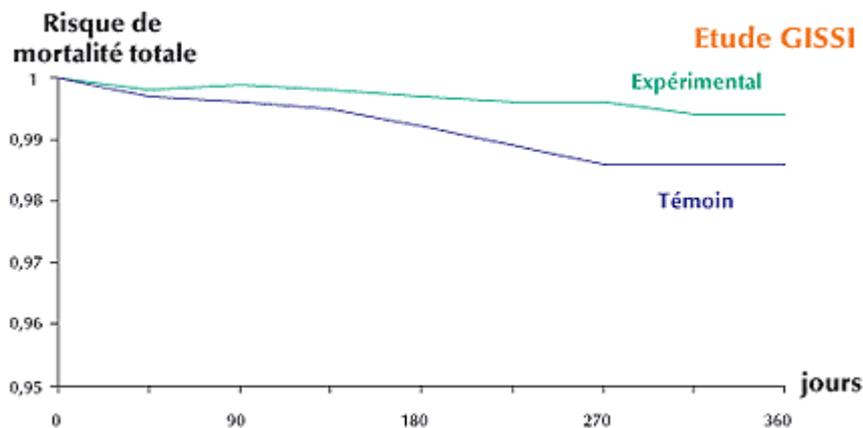


Figure 14 : Etude GISSI (« Groupe italien pour l'étude de la survie après un infarctus » 1999)

Enfin, l'Etude de Lyon (Figure 15) (De Lorgeril et al., 1994) dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice d'un régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique (environ 2g/jour) sur le pronostic de patients coronariens fait état d'une réduction de moitié de la mortalité totale et de la mortalité cardiaque. De plus, la baisse de fréquence des récurrences et des complications non-mortelles suggère qu'un tel régime est capable de retarder la progression de la maladie athéromateuse. Elle a été confirmée par l'étude SINGH en 2002 retrouvant les mêmes chiffres sur la maladie cardiovasculaire (Hu et al., 2002).

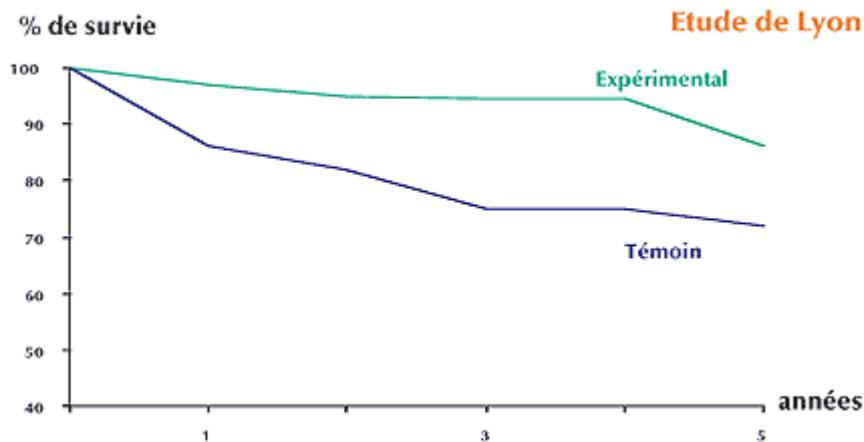


Figure 15 : Etude de Lyon, 1994

Indépendamment de ces effets favorables observés chez des patients coronariens, certaines études suggèrent que le bénéfice des AGPI pourrait s'étendre aux patients sans antécédents vasculaires, en particulier par une diminution du risque de mort subite. Ainsi, une étude cas-témoin montre, parmi des patients sans antécédents cardiovasculaires, une diminution de 50% de l'incidence de mort subite chez ceux consommant l'équivalent de 180mg d'EPA/jour en poisson gras (De Lorgeril et al., 1999).

Une publication parue en 2002 se rapportant à l'étude prospective Physician's Health Study révèle l'existence d'une corrélation inverse entre le risque de mort subite et la concentration sérique en AG oméga 3 à longue chaîne : les sujets du 3^e et du 4^e quartile du taux d'oméga 3 sérique ont un risque de mort subite réduit respectivement de 72% et de 81% par rapport à ceux du quartile le plus bas (Siscovick et al, 2002).

L'ensemble de ces études suggère que les oméga 3 à longue chaîne exercent à travers leur métabolisme une action préventive sur certains facteurs de risque impliqués dans les maladies cardiovasculaires, partie que nous allons développer.

I.5- Les oméga 3 : des alliés précieux pour notre santé cardiaque

Une étude épidémiologique a révélé que chez les individus morts de cause cardiaque subite, le rapport acide arachidonique (AA)/ acide docosahexaénoïque (DHA) dans les membranes cardiaques est systématiquement plus élevé que la moyenne, dans la tranche d'âge considérée (Gudbjarnason 1989).

Ceci suggère une relation entre la composition en AGPI dans les membranes et la mort par arrêt cardiaque. Une teneur élevée en AGPI oméga 3 et principalement en DHA contribue, dans certaines circonstances pathologiques, à une cytoprotection accrue du myocyte cardiaque. Les oméga 3 semblent en effet intervenir dans les fonctions cardiaques d'importance majeure comme le rythme de contraction et sa régulation, l'arythmie ou la production d'énergie.

a - Effet sur l'arythmie

L'ischémie et la reperfusion sont des troubles sévères dont l'infarctus est la manifestation la plus aiguë. L'ischémie et la reperfusion sont des situations qui entraînent l'apparition de troubles du rythme. Il a été montré chez le rat et le singe que la sévérité des arythmies induites par l'ischémie et la reperfusion peut être corrélée à la nature des acides gras préalablement ingérés par l'animal. La sensibilité à l'arythmie est fortement réduite chez les animaux ayant reçu un régime alimentaire contenant de l'huile de poisson (Pepe et Mc Lennan, 1996 ; Grynberg et al., 1997). Les résultats montrent que ces propriétés antiarytmiques apparaissent dès lors que le DHA représente environ 20% des acides gras des membranes cardiaques. Seul un apport direct en DHA (et non en précurseur) permet d'atteindre cette teneur en oméga 3.

b -Effet sur les récepteurs adrénergiques

La recherche des mécanismes intimes de cette cytoprotection a conduit à des investigations sur divers facteurs reconnus de l'arythmie, parmi lesquels figure le système des récepteurs adrénergiques. Il regroupe un ensemble de protéines membranaires chargées de transmettre au cœur le message neuro-humoral des catécholamines (adrénaline et dérivés) en terme de rythme et de force de contraction. On sait depuis de nombreuses années que la réponse cellulaire des récepteurs adrénergiques cardiaques dépend de la composition membranaire en AGPI. Il apparaît que la présence de DHA est l'élément déterminant, entraînant une baisse de la production du médiateur intracellulaire (AMPc) (Grynberg et al., 1996). L'ischémie s'accompagne d'une diminution de la réponse β -adrénergique de la cellule musculaire cardiaque, plus marquée lorsque la membrane est riche en DHA (Grynberg et al., 1999). Cet effet du DHA lui confère une activité dont le principe rejoint celui des β -bloquants, médicaments essentiels en cardiologie, utilisés pour réduire l'effet cardiaque des catécholamines. Cet effet des AGPI oméga 3 sur la fonction adrénergique cardiaque peut contribuer à expliquer les effets antiarythmiques et cytoprotecteurs.

c -Effet sur la production d'énergie

Un autre élément essentiel de la cytoprotection myocardique est lié à la production d'énergie. Le myocarde produit à chaque instant une quantité importante d'énergie sous forme d'ATP. Cette production a lieu dans les mitochondries à partir d'oxygène et de substrat énergétique (principalement acides gras et glucose).

Les travaux réalisés sur des cœurs isolés de rats ont montré que le cœur des animaux ayant consommé des AGPI oméga 3 se caractérise par une moindre consommation d'oxygène pour produire de l'ATP et une meilleure efficacité d'utilisation de l'énergie (Grynberg et al., 1997).

De même, les mitochondries isolées de cœur de rat présentent une consommation en oxygène réduite chez les animaux ayant reçu des AGPI oméga 3 dans leur alimentation. L'incorporation de DHA dans la membrane mitochondriale s'avère être également un élément important.

Cette réduction modérée du besoin en oxygène n'a guère de conséquence en situation normale mais elle pourrait constituer un élément déterminant de la protection du myocarde en situation ischémique, du fait de la carence en apport en oxygène.

On constate que la récupération post-ischémique de la fonction mitochondriale est sensiblement améliorée chez des animaux consommant de l'huile de poisson. Cet effet métabolique encore inexpliqué des AGPI oméga 3 sur la machine de production d'énergie pourrait constituer un facteur important de la cytoprotection myocardique puisqu'elle repose sur le principe de la réduction du coût en oxygène de la contraction cardiaque.

d -Effet sur les prostaglandines cardiaques

L'influence des métabolites de l'acide arachidonique sur le rythme et la contraction cardiaque est un phénomène de mieux en mieux reconnu. L'hypoxie active la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) tandis que la réoxygénation active la synthèse de la prostaglandine I2 (PGI2). La synthèse de ces PG est diminuée dans les cellules musculaires cardiaques normales enrichies en oméga 3. Cependant, alors que l'enrichissement des membranes en oméga 3 influence peu la surproduction de PGE2 sous hypoxie, elle inhibe la synthèse de PGI2 lors de la réoxygénation (Grynberg et al., 1995). Ce mécanisme rappelle, dans le myocyte en ischémie, certaines des conséquences de l'aspirine sur les plaquettes qui valent à ce médicament sa considération préventive sur les maladies cardiovasculaires.

e -Effet sur les canaux ioniques

Le dernier volet susceptible d'expliquer l'effet antiarythmique des oméga 3 est la fonction des canaux ioniques eux-même. La modélisation de l'ischémie et de la reperfusion sur des cellules musculaires cardiaques isolées a montré que l'activité électrique est plus rapidement réduite au cours de l'hypoxie dans les cellules riches en AGPI oméga 3 (Grynberg et al., 1997). La récupération à la reperfusion est aussi plus rapide et plus efficace.

C'est à l'équipe d'Alexander Leaf à Boston que revient le mérite d'avoir décrit les effets des acides gras oméga 3 sur les canaux ioniques des cellules cardiaques et donc sur l'activité électrique de ces cellules. Cette activité électrique est essentielle pour la coordination de l'activité mécanique du cœur. Le groupe d'Alexander Leaf a rapporté les résultats de l'étude FATS, un essai en double aveugle chez des patients porteurs de défibrillateur implantable du fait d'antécédents de mort subite ou de syndrome équivalent. Avec 1,7g d'EPA+DHA, ils rapportent une réduction de 40% du risque de récurrence (Leaf et al., 2003). Il en a conclu que les oméga 3, en modulant l'activité de certains canaux ioniques, stabilisent l'activité électrique des cellules (elles sont moins excitables) et cet effet est surtout important lors d'une attaque ischémique, c'est à dire quand le cœur est privé d'oxygène du fait de l'occlusion de l'artère. Cet effet « stabilisant » empêche la diffusion dans le tissu d'une activité électrique chaotique (fibrillation ventriculaire) qui normalement conduit à l'arrêt cardiaque.

Les mécanismes décrits précédemment sont probablement les plus importants pour expliquer les effets protecteurs de l'EPA et du DHA sur le cœur, mais qu'en est-il de leur précurseur, l'acide alpha-linolénique (ALA) ?

f - Effet propre à l'ALA

Puisque l'EPA a des effets cardio-protecteurs, on peut penser que son précurseur direct, l'ALA, a potentiellement les mêmes effets. Le problème est qu'il est difficile de faire la part des effets protecteurs de l'EPA et du DHA et que la synthèse du DHA à partir de l'EPA reste, chez de nombreuses personnes aléatoire, surtout aux âges extrêmes de la vie. En d'autres termes, l'ALA est un bon précurseur de l'EPA, mais pas du DHA ; des apports importants en ALA se traduisent en général (et notamment dans l'étude de Lyon) par une augmentation des concentrations en EPA mais pas en DHA.

Quoiqu'il en soit, il est indiscutable qu'une supplémentation en ALA a eu, dans les essais cliniques, des bienfaits qui s'ajoutent à ceux observés avec une supplémentation en EPA+DHA. Par exemple, une diminution significative du risque de récurrence non mortelle ce qui évoque un effet sur la progression de l'athérosclérose

vasculaire indépendant de la prévention des complications au niveau du muscle cardiaque comme la mort subite. Cet effet artériel proprement dit est confirmé par une étude épidémiologique ayant corrélé l'épaisseur des parois des artères carotides (par des appareils à ultrasons) avec les consommations d'ALA. Plus on consomme de l'ALA, moins la paroi des carotides est épaissie.

Dans certains modèles expérimentaux (notamment ceux concernant les arythmies malignes et le syndrome de mort subite), la perfusion d'ALA a eu des effets semblables à ceux de l'EPA ou du DHA. Cependant on sait que la quantité d'ALA disponible dans les membranes cardiaques et susceptible d'être libérée par le stress ischémique pour exercer son potentiel anti-arythmique est très faible, ce qui rend peu crédible l'hypothèse que l'ALA joue un rôle important lors de l'ischémie aiguë chez les humains.

Finalement, bien que ce ne soit pas forcément le mécanisme protecteur le plus important en clinique, c'est probablement parce qu'il interagit dans le métabolisme des acides gras essentiels oméga 3 et oméga 6 que l'ALA exerce sa protection aux doses testées dans les essais cliniques. En effet, non seulement l'ALA est le précurseur de l'EPA mais il est aussi le compétiteur de l'acide linoléique (le principal oméga 6 dans nos régimes alimentaires) pour la synthèse des descendants de ce dernier, dont l'acide arachidonique (l'AA), le principal médiateur de l'inflammation, notamment vasculaire.

L'AA, de la famille des oméga 6, est le précurseur de nombreuses substances qui favorisent l'inflammation, la constriction des vaisseaux, la formation des caillots et la plaque d'athérome dans les artères. Nul doute que la diminution de la synthèse de ces substances par la simple diminution de l'AA (résultat de la compétition entre l'ALA et l'acide linoléique) est responsable d'un effet protecteur pour les artères.

1.6- Autres effets des oméga 3

a -Les oméga 3 inhibent l'agrégation des plaquettes

La rupture d'une plaque athérosclérose avec formation ultérieure d'un thrombus occlusif représente une cause majeure d'infarctus du myocarde.

L'activation du facteur VII (FVII) en facteur activé (FVIIa) qui s'effectue par le facteur tissulaire (FT) représente une étape cruciale dans la cascade qui mène à la formation d'un caillot de fibrine. Les études épidémiologiques ont montré que l'activité de coagulation du facteur VII est positivement corrélée aux triglycérides sériques, plus qu'au cholestérol sérique et qu'elle possède une valeur prédictive pour la maladie coronarienne.

Les personnes atteintes d'hyperlipidémie mixte affichent souvent des changements hémostatiques avec un risque accru de développer des événements thrombotiques. Ces changements sont associés à une augmentation de l'activité pro-coagulante et à une diminution du potentiel fibrinolytique. Cette tendance est encore accentuée au cours de l'hyperlipidémie postprandiale, comme en témoigne l'élévation importante du facteur FVIIA. Des recherches récentes montrent que chez ces patients qui sont sous traitement médicamenteux (par les statines), les oméga 3 peuvent être d'un précieux recours pour donner un petit coup de frein à un système de coagulation qui s'emballe.

Une équipe norvégienne, conduite par Anne Nordoy, a mené une étude clinique randomisée auprès de 41 patients présentant un hyperlipidémie mixte. Après une période de 3 mois au cours de laquelle ils ont été traités par simvastatine (20 mg/j), leur profil était le suivant : triglycérides (TG) sériques entre 2,0 et 15,0 mmol/l, cholestérol total (CT) supérieur à 5,3 mmol/l. Ils ont alors été répartis soit dans un groupe statine + oméga 3 (3,36g/j), soit dans un groupe statine + placebo (huile de maïs) , et ce pour une durée de 5 semaines. Au terme de cette période, les auteurs constatent que les oméga 3 sont associés à des effets potentiellement bénéfiques sur l'hémostase, notamment une réduction de la fraction libre du TFPI (TF pathway inhibitor) et une inhibition de l'activation du facteur VII durant la lipémie postprandiale (Nordoy et al., 2000).

Récemment Nordoy et ses collègues ont reconduit une étude comparable avec 42 hyperlipidémiques traités par statine (10mg/j d'atorvastatine), recevant soit des oméga 3 soit un placebo. Ces études confirment que les patients ont une propension excessive à l'activation de la coagulation extrinsèque, surtout au cours de la lipémie postprandiale, et que cette activation peut être réduite de manière significative par les oméga 3 (Nordoy et al., 2003).

b - Les oméga 3 diminuent les triglycérides

Des études épidémiologiques récentes (l'étude PROCAM : **P**rospective **C**ardiovascular **M**unster Study , The Physician's Health Study , l'étude Copenhagen Male Study ou encore l'étude MARS : **M**onitored **A**therosclerosis **R**egression **S**tudy) ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux de triglycérides et le risque cardiovasculaire. Elles mettent en évidence que les triglycérides sont associés à risque accru, en combinaison probable avec des taux de HDL-cholestérol faibles et des taux de LDL-cholestérol élevés. D'autres études (Zilversmit en 1979, Patsch et al en 1992) soutiennent l'hypothèse d'une relation entre lipémie post-prandiale et athérosclérose et suggère que la mesure de la lipémie postprandiale pourrait être un meilleur marqueur de l'athérogénèse que celle mesurée à jeûn. L'étude ARIC montre que les teneurs en triglycérides postprandiaux sont liés à l'épaisseur carotidienne médiane (Sharrett et al, 1995). Cette association entre triglycérides postprandiaux et maladies cardiovasculaires peut s'expliquer en partie par des modifications de facteurs thrombogéniques.

Les particules riches en triglycérides semblent avoir un effet délétère direct sur l'endothélium par le biais de mécanismes oxydants. En effet, elles traversent la barrière endothéliale et entrent dans la paroi artérielle. Elles sont alors susceptibles d'occasionner des dommages de l'endothélium (Saltar et al, 1998). Des données récentes ont également établi un lien entre les taux élevés de triglycérides et des modifications du processus de coagulation, amenant à penser que certains des effets néfastes des triglycérides impliquent des mécanismes fibrinolytiques et de coagulation (Konher 2000, Deloughery 1999). Dans ce contexte, le fait que le facteur VII s'active sur la surface des particules riches en triglycérides constitue une piste d'investigation intéressante.

Des études prospectives et cas-témoins ont montré qu'une consommation inférieure à 7g/jour d'acides gras oméga 3 sur une période de plus de 2 semaines n'a pas d'effet concret sur le cholestérol total, peu d'effet à long terme sur le LDL-cholestérol et aucun sur le HDL-cholestérol comparativement au placebo. Cependant les taux de triglycérides sériques diminuent de façon considérable de 25 à 30% avec un effet plus important chez les patients hypertriglycéridémiques (Harris 1997). Une relation proportionnelle entre la dose fournie et la réponse donnée a également été mise en évidence (De Deckere et al 1998).

Les oméga 3 semblent avoir un effet particulièrement bénéfique sur le taux sanguin de triglycérides postprandiaux. Une supplémentation en huile de poisson à raison de 2,7g/jour a entraîné une baisse significative de la réponse triglycérique postprandiale (Williams et al 1992).

De nombreux travaux montrent que les oméga 3 diminuent le taux de triglycérides en diminuant la production de VLDL endogènes, c'est à dire que les oméga 3 induisent une baisse de la synthèse hépatique des triglycérides et, par conséquent, une baisse de la sécrétion des lipoprotéines riches en triglycérides du foie vers la circulation générale, plutôt qu'une élimination accrue des VLDL (Nenseter MS et al 1992). La baisse de la production de particules VLDL intervient, à son tour, dans la diminution de la réponse lipémique postprandiale.

L'EPA et le DHA sont responsables d'une β -oxydation des peroxysomes, médiée par l'activation des récepteurs PPARs. Les AGPI sont des ligands naturels des récepteurs PPARs qui régulent l'oxydation peroxysomale des acides gras par induction du gène codant pour l'enzyme acyl-co-A-oxydase, facteur limitant de cette réaction. Les AGPI sont des activateurs puissants des PPARs et par conséquent, de la dégradation des acides gras via la β -oxydation peroxysomale.

c - Les oméga 3 diminuent la tension artérielle

De nombreuses études chez l'animal font état d'une action anti-hypertensive du DHA et de l'EPA et de la composition en AGPI des cellules des vaisseaux et du cœur. Cet effet est associé à un effet relaxant des artères et semble presque exclusivement dû au DHA, sans effet notable de l'EPA. Il n'existe aucune donnée sur l'ALA.

Dans une étude randomisée en double aveugle avec contrôle par placebo, pratiquée chez des adultes ayant une hypercholestérolémie, les sujets reçurent durant 7 semaines soit 3g/jour d'EPA et 3g/j de DHA, soit un placebo. La fonction artérielle et la lipémie furent mesurées avant et à la fin de l'essai. L'absorption des deux oméga 3 a entraîné une diminution de 27-36% de la rigidité artérielle et une baisse de la pression artérielle et des triglycérides sanguins. Les auteurs ont conclu que les acides gras EPA et DHA, en diminuant la rigidité artérielle, améliorent la pression artérielle et que ces effets pourraient réduire le risque de maladie cardiovasculaire.

Que les maladies cardiovasculaires soient prévenues par les acides gras oméga 3 est un consensus aujourd'hui établi. Au sein d'une diète dite « méditerranéenne », ils réussissent en post-infarctus à infléchir de près de 30% la mortalité globale et cardiaque et à diviser par deux le risque de récurrences d'infarctus non fatals. Pourtant les études réalisées à l'échelon national montrent une déficience de la population française en oméga 3 avec un déséquilibre entre apport en oméga 6 et oméga 3.

I.7- Oméga 6/ oméga 3 : combien en consomme-t-on ?

Diverses études françaises nous montrent que la consommation en oméga 6 est largement suffisante mais que la consommation en oméga 3 est au contraire bien insuffisante.

Dans l'étude SU.VI.MAX (Astorg et al., 2005), 13 017 sujets ont été étudiés en 1994 avec un suivi de 8 ans. Dans cette étude, l'apport moyen d'acide α -linoléique est de 0,8 g/j tandis que celui d'acide linoléique est de 9,4 g/j. Le rapport oméga 6 (acide linoléique)/oméga 3 (acide α -linoléique) est de 11,3. L'apport en acide α -linoléique est très en dessous de l'apport recommandé (0,8 % de l'énergie) pour la quasi-totalité de la population. Les apports en AGPI-LC oméga 3 (EPA-DHA) sont plus satisfaisants mais avec de très grandes variations interindividuelles, dues aux très grandes différences dans la consommation de poissons gras.

L'étude Aquitaine (Combe et Boué, 2001) réalisée en 2001, était composée de 140 femmes résidant en Aquitaine. Cette étude confirme que l'apport en acide α -linoléique est insuffisant dans la population étudiée (en moyenne $0,34 \pm 0,1$ % de l'AET soit $0,7 \pm 0,2$ g/j et 42 % de l'ANC).

Les apports nutritionnels conseillés en oméga 3 et 6 sont résumés dans le tableau suivant :

| | | Acide linoléique | Acide α linoléique | AGPI longue chaîne | Dont DHA |
|-------------------------------|------|------------------|------------------------------|-----------------------|----------|
| Homme (2200 kcal) | g/j | 10 | 2 | 0,5 | 0,12 |
| | %AET | 4 | 0,8 | 0,2 | 0,05 |
| Femme (1800 kcal) | g/j | 8 | 1,6 | 0,4 | 0,1 |
| | %AET | 4 | 0,8 | 0,2 | 0,05 |
| Femme enceinte (2050 kcal) | g/j | 10 | 2 | 1 | 0,25 |
| | %AET | 4,4 | 0,9 | 0,4 | 0,1 |
| Allaitement (2250 kcal) | g/j | 11 | 2,2 | 1 | 0,25 |
| | %AET | 4,4 | 0,9 | 0,4 | 0,1 |
| Sujet âgé (1700 kcal) | g/j | 7,5 | 1,5 | 0,4 | 0,1 |
| | %AET | 4 | 0,8 | 0,2 | 0,05 |

Tableau 11 : Les apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC) (Martin et al.)

Nous venons de voir que l'alimentation de la quasi-totalité des individus ne couvre pas l'ANC. La raison ? Notre alimentation s'est appauvrie en oméga 3 depuis que nous consommons des animaux nourris aux graines de maïs, et l'industrie a privilégié les huiles les plus stables, donc les moins riches en oméga 3 (tournesol, arachide). Toute la chaîne alimentaire a été appauvrie en oméga 3 et enrichie en oméga 6. Dans « *La vérité sur les oméga 3* » (édition Odile Jacob), Jean-Marie Bourre écrit que, dans l'alimentation occidentale, le rapport entre oméga 6 et oméga 3 est de 15 à 50, alors que la valeur conseillée est de 5.

I.8- Comment rétablir l'équilibre ?

Corriger les déficits en oméga 3 tout en réduisant nos apports en oméga 6 est une nécessité, car les effets protecteurs notamment cardiovasculaires des oméga 3 sont un fait scientifique avéré, et décrits comme tel dans un récent livre de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Elle l'écrivait déjà dans un rapport publié en 2001 et confirmait son intention de promouvoir « une politique

visant à accroître le niveau des apports en acides gras oméga 3 dans la population française [est souhaitable] » en juillet 2003.

Manger du poisson gras (saumon, sardine, hareng, thon, maquereau) une à deux fois par semaine, consommer des légumes verts à feuilles (pourpier, chou vert, chou frisé, mâche, pissenlit) plusieurs fois par semaine, privilégier les huiles riches en ALA (soja, noix, colza) sont les pré-requis pour atteindre les ANC en oméga 3.

A titre d'exemple, on trouve 1,3g d'oméga 3 dans :

| Oméga 3 d'origine végétale (ALA) | Oméga 3 d'origine animale (EPA DHA) |
|---|-------------------------------------|
| -1 cuillère à soupe (15ml) d'huile de colza | -70g de saumon |
| -2 petites cuillères (10ml) de graines de lin broyées | -90g de sardine |
| -5 à 10 noix | -120g de thon en conserve |
| | -3 œufs enrichis en oméga 3 |

Tableau 12: Sources d'oméga 3 (Source adaptée de l'US Department of Agricultural Research Service, 2002)

II -Les « nouveaux ingrédients » issus de l'alimentation non-lipidique

De plus en plus d'études expérimentales chez l'Homme et l'animal suggèrent que les lipoprotéines oxydées résultant d'un stress oxydatif provoqué par une production excessive d'espèces oxygénées activées peuvent jouer un rôle prépondérant dans le développement de l'athérosclérose et des diverses maladies cardiovasculaires qui peuvent en résulter. Si cette hypothèse est vraie, l'utilisation d'une thérapie antioxydante devrait jouer un rôle significatif dans la prévention de ces maladies. Après un rappel sur les antioxydants et le stress oxydatif, nous présenterons les grandes familles d'antioxydants utilisés dans les produits destinés à la protection cardiovasculaire.

Les termes antioxydants et radicaux libres sont des termes populaires utilisés par les nutritionnistes et autres professionnels de santé. Ces dernières années ont vu apparaître un débordement d'information sur le rôle du stress oxydatif dans le déclenchement d'un certain nombre de maladies graves, telles que certains cancers, les maladies dégénératives liées au vieillissement, les maladies cardiovasculaires, ainsi que sur le rôle thérapeutique possible des antioxydants dans ces maladies.

L'importance des légumes, des fruits, des légumineuses et des baies pour une alimentation saine est incontestable. L'une des raisons possibles pour lesquelles ils présentent des caractéristiques favorisant une bonne santé est la présence de différents antioxydants dans les plantes comestibles tels que vitamines C et E, les caroténoïdes, le sélénium et les composés phénoliques y compris les flavonoïdes. Les caroténoïdes, le sélénium et les vitamines C et E sont des nutriments, c'est-à-dire qu'ils peuvent être définis comme des constituants de l'alimentation ne pouvant pas être fabriqués par l'organisme mais étant nécessaire pour une croissance et un développement normaux (leur manque provoque un dysfonctionnement des cellules ou des systèmes d'organes, réversible en les réintroduisant dans l'alimentation) alors que les flavonoïdes et autres composés végétaux ne sont pas importants sur le plan nutritionnel mais peuvent avoir un rôle significatif dans le système de défense antioxydant de l'organisme.

Il existe des différences importantes entre les pays du nord et du sud de l'Europe en terme de quantité et de type d'antioxydants d'origine végétale consommés. Le fait que le régime méditerranéen soit associé à une diminution du risque de maladie coronarienne a attiré l'attention des scientifiques sur les possibles composants de ce régime susceptible d'être responsable de ces bénéfices pour la santé. Avant de présenter ces nouveaux ingrédients, véritables sentinelles antioxydantes, revenons un instant sur le monde des radicaux libres.

Le stress oxydatif et les radicaux libres

Les radicaux libres sont des atomes ou groupes d'atome avec un nombre d'électrons impairs sur la loge extérieure et ils peuvent se former quand l'oxygène interagit avec certaines molécules. Les radicaux libres sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron

nécessaire pour acquérir la stabilité. Une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui « volant » un électron, et la molécule « attaquée » devient à son tour un radical libre. Les radicaux libres nocifs sont produits dans l'organisme au cours du métabolisme normal. L'exposition à des agressions de l'environnement, comme les agents infectieux, la pollution, les UV, la fumée de cigarette, et le rayonnement s'est avérée augmenter la formation des radicaux libres. Lorsque les radicaux libres nocifs ne sont pas neutralisés par les systèmes de défense antioxydants de l'organisme, il y a excès de radicaux nocifs et des dommages peuvent se produire sur les molécules qui composent l'organisme (ADN, protéines, glucides, lipides). Le déséquilibre peut aussi être dû à un apport insuffisant d'antioxydants par le régime alimentaire.

Le stress oxydatif est un terme créé pour décrire une situation de dommages causés par les radicaux libres, à l'origine de troubles et maladies diverses : maladies cardiovasculaires, rétinienne, cancers et vieillissement cellulaire. Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux maladies cardiovasculaires, l'effet délétère des radicaux libres vient du fait qu'en s'attaquant au LDL cholestérol, ils modifient ses propriétés de fixation et sont à l'origine de la formation de plaques d'athéromes qui peut conduire à l'obstruction d'une artère. En effet, les acides gras polyinsaturés des LDL peuvent être oxydés par les radicaux libres, c'est la peroxydation lipidique. Ces peroxydes lipidiques peuvent se transformer en aldéhydes qui interagissent avec des résidus Lysine de l'Apo B des LDL, conduisant à des LDL oxydés non reconnus par les récepteurs aux LDL mais capables d'être acceptés par les macrophages qui, dès lors, accumulent le cholestérol et le transforment en cellules spumeuses caractéristiques de la strie lipidique, première étape de la plaque d'athérome.

Les antioxydants sont des molécules capables d'interagir sans danger avec les radicaux libres et de mettre fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées. Chaque molécule antioxydante ne peut réagir qu'avec un seul radical libre, et par conséquent il faut constamment faire le plein de ressources antioxydantes.

Les mécanismes de défense antioxydante de l'organisme peuvent être divisés en deux catégories différentes. Premièrement un certain nombre d'enzymes (comme la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase) sont synthétisés à partir des protéines et d'autres nutriments et constituants de l'organisme. Leur efficacité vont

dépendre de la présence de cofacteurs comme le zinc, le sélénium apportés par l'alimentation. Le second groupe d'antioxydants doit être obtenu à partir de l'alimentation puisque ces derniers ne peuvent être synthétisés par l'être humain, ce sont eux que l'on retrouve parfois dans des compléments alimentaires à visée protectrice contre les maladies cardiovasculaires. Ils comprennent les vitamines C et E connues depuis longtemps comme étant de bons antioxydants et d'autres molécules que les chercheurs découvrent dans les végétaux comme les flavonoïdes et les caroténoïdes, qui auraient des propriétés antioxydantes encore plus puissantes.

II.1 -Les vitamines et apparentés

a) la vitamine E

Un peu d'histoire :

En 1922 l'embryologiste Herbert Evans et son assistante Katharine Bishop, de l'Université de Californie à Berkeley, constatent que chez des rats soumis à un régime appauvri en lipides, les femelles peuvent tomber enceintes mais aucun fœtus ne se développe. Cependant, les grossesses arrivent à terme quand le régime est supplémenté avec des feuilles de laitue ou du germe de blé. Les deux scientifiques soupçonnent l'existence d'un composé lipophile, qu'ils nomment *Facteur X*, indispensable au développement du fœtus.

En 1924, indépendamment des recherches de H. Evans et K. Bishop, Bennett Sure, de l'Université de l'Arkansas, montre qu'un composé retiré d'un régime alimentaire induit la stérilité chez les rats mâles. Bennett Sure nomme ce composé *Vitamine E*, les lettres *A*, *B*, et *C* étant déjà utilisées, et la lettre *D* étant pressentie pour un facteur antirachitique. La vitamine E reçoit aussi le nom de tocophérol, du grec *tokos* : progéniture et *pherein* : porter.

H. Evans et Oliver Emerson réussissent à isoler la vitamine E à partir de l'huile de germe de blé en 1936, et Erhard Fernholz en détermine la structure en 1938. La

même année, le Prix Nobel de chimie Paul Karrer réalise la synthèse de l'alpha-tocophérol racémique. Ce n'est qu'en 1968 que la vitamine E est reconnue comme un élément nutritif essentiel pour l'homme par le National Research Council des États-Unis.

Structure :

La vitamine E est une vitamine liposoluble qui existe sous huit formes naturelles, quatre tocophérols et quatre tocotriénols :

-Alpha-, bêta-, gamma- et delta-tocophérol

-Alpha-, bêta-, gamma- et delta-tocotriénol

Les tocophérols sont constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone. Les tocotriénols diffèrent des tocophérols par la présence de trois doubles liaisons sur cette chaîne latérale. La différence entre les formes alpha, bêta, gamma et delta réside dans le nombre et la position des groupements méthyles sur le noyau chromanol. C'est l'alpha-tocophérol qui est biologiquement la forme la plus efficace.

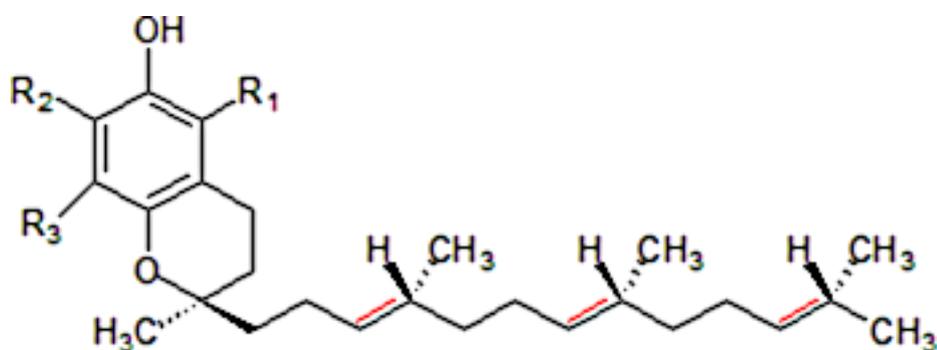


Figure 16 : structure chimique de la vitamine E (les doubles liaisons indiquées sur la chaîne latérale ne figurent pas dans les tocophérols)

Métabolisme :

Les tocophérols sont absorbés dans la partie médiane de l'intestin grêle, la moitié seulement des quantités apportées par l'alimentation étant réellement absorbée.

L'absorption de la vitamine E, dans la lumière intestinale, nécessite la présence de graisses : monoglycérides, acides gras libres pour la formation des micelles, de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques (estérases) pour être incorporée dans les micelles. Elle traverse la paroi intestinale et est ensuite transportée par les chylomicrons.

Dans le sang, la vitamine E est transférée des chylomicrons aux lipoprotéines circulantes. Les tocophérols sont transportés dans le sang par les lipoprotéines de haute densité (HDL) et de faible densité (LDL). Chez un adulte en bonne santé à jeun, la distribution de la vitamine E sur les lipoprotéines est de : 15% dans les VLDL, 45% dans les LDL, 40% dans les HDL.

On trouve principalement de l' α -tocophérol et du γ -tocophérol. Les taux de vitamine E plasmatiques sont proportionnels à la concentration lipidique. Ceci explique que les concentrations de vitamine E doivent être rapportées aux teneurs lipidiques pour dépister une carence éventuelle. Les concentrations plasmatiques normales de vitamine E sont de l'ordre de 12 mg/l avec, selon les références, un intervalle allant de 8 à 16 mg/l. On considère qu'il y a risque de carence lorsque les concentrations sériques s'abaissent en dessous de 4,16mg/l, mais certains auteurs parlent d'un seuil minimal de 12,48 mg/l quelque soit le taux de lipides.

Après un passage dans le foie, elle est distribuée dans les tissus de manière ubiquitaire. Dans les cellules, elle est présente à forte concentration dans les

membranes et les mitochondries. Dans les membranes, le tocophérol est orienté, en partie à la surface de la cellule et en partie incrustée dans la bicouche lipidique.

La vitamine E a un « turn over » très lent, l'organe le plus épargnant étant le cerveau. Elle n'est pas stockée, les tissus graisseux contenant la plus grosse partie de la vitamine E corporelle totale, on considère que c'est la vitamine E du tissu adipeux qui représente la zone de stockage. Le tissu adipeux et les surrénales contiennent 10 fois plus de vitamine E que les autres tissus. La vitamine E et ses dérivés sont éliminés par voie fécale dans la bile et un peu dans les urines. La peau est une voie d'excrétion importante pour la vitamine E, notamment par les glandes sébacées qui secrètent le film lipidique protecteur de la peau.

Sources :

La vitamine E se trouve à l'état naturel dans les huiles végétales (huile de tournesol, de soja, d'arachide, de carthame, d'olive...), les graines et les noix, le germe de blé et certains légumes feuillus verts (épinards, choux, salades) mais en petites quantités. Par contre la pomme de terre et la mangue en sont riches.

Rôle du tocophérol membranaire :

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein de la membrane par liaison hydrophobe avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides. Les tocophérols exercent une action stabilisatrice en intervenant dans la viscosité, la perméabilité et la flexibilité membranaire. Ils interviennent en particulier par leurs effets antioxydants lipophiles capables de piéger les radicaux libres mais aussi l'oxygène moléculaire singulet. Au cours de ces réactions, la vitamine E (TOH) passe par un stade radicalaire en devenant le radical tocophéryle (TO°). Ce dernier est pris en charge par d'autres antioxydants, dont plus particulièrement la vitamine C qui le régénère en vitamine E. La vitamine E prévient également l'activation des phospholipases, et en particulier de la phospholipase A2, par les peroxydes lipidiques.

Vitamine E et athérosclérose :

Pour comprendre comment la vitamine E intervient, revenons à l'événement initial de l'athérosclérose qui est une lésion ou une stimulation de l'endothélium artériel. L'augmentation de la perméabilité endothéliale favorise la pénétration des LDL circulantes dans l'intima. A ce niveau, les LDL sont modifiées par peroxydation avec apparition de produits de peroxydation des lipides, fragmentation de l'apo B et hydrolyse partielle de la phosphatidylcholine en lysophosphatidylcholine ; ces modifications ont pour conséquence la perte de reconnaissance par le récepteur apo B/E et la reconnaissance des LDL oxydés par un récepteur "scavenger" non régulé des macrophages. L'accumulation de lipides dans ces cellules entraîne leur dégénérescence en cellules dites spumeuses à l'origine de la plaque d'athérome. Ces dernières, par les médiateurs qu'elles produisent, vont initier des modifications de l'intima des vaisseaux et entretenir les processus précédents. La vitamine E des HDL et LDL prévient l'oxydation des lipoprotéines et s'oppose au développement de la plaque d'athérome par son effet inhibiteur de la production et de la libération de radicaux libres oxygénés par les macrophages et les polynucléaires activés, et par son action sur le métabolisme de l'acide arachidonique.

L'importance de l' α -tocophérol est appuyée par l'existence d'une corrélation inverse entre vitamine E et mortalité par maladie coronarienne, et par la diminution du risque cardiovasculaire lors d'une supplémentation en cette vitamine. Cependant plusieurs vastes études ont montré les effets bénéfiques de la prise de vitamine E sur la réduction des maladies cardiovasculaires et la mort par infarctus tandis que d'autres études n'ont pas montré de tels résultats. L'action protectrice de la vitamine E au niveau des LDL riches en acides gras est donc matière à discussion.

Etudes épidémiologiques reposant sur les apports alimentaires et complémentaires en vitamine E : (source : [http:// www.probiox.com](http://www.probiox.com))

Dans la Nurses Health Study, 98 462 infirmières âgées de 34 à 59 ans indemnes de maladies cardiovasculaires ont été suivies pendant 8 ans après que

leur consommation initiale en vitamines A,E et β -carotène ait été établie par questionnaire. Après ajustement pour l'âge et le tabagisme, il apparaît que les femmes consommant de la vitamine E sous forme de supplément (au moins 66mg/jour) pendant plus de 2 ans présentait un risque d'accidents coronariens diminué de 41% par rapport aux non-consommatrices. Pour les périodes de traitement plus courtes, aucun bénéfice notable n'est observé. Une étude similaire chez les hommes, The Health Professionals Follow-up Study, portant sur 39 910 professionnels de santé âgés entre 40 et 75 ans, arrive à des conclusions similaires (réduction de 36% du risque coronarien).

L'étude canadienne de Meyer et al. (2 313 hommes âgés de 45 à 76 ans, durée : 5 ans) va également dans le même sens puisqu'elle met en évidence que les personnes prenant des apports complémentaires en vitamines antioxydantes ont un risque diminué d'infarctus du myocarde ou de mort par ischémie cardiaque. C'est avec la vitamine E, plus que toute autre vitamine, que l'association est la plus forte.

En 1994, Knekt et al. publient les résultats d'une étude de population longitudinale (suivi de 14 ans) montrant qu'il existe une association inverse entre le seul apport alimentaire en vitamine E et la santé par accident cardiovasculaire dans une population finlandaise de 5 133 hommes (RR= 0,68) et femmes (RR=0,35). Les résultats de cette étude restent positifs après ajustement pour l'activité physique, la masse corporelle, la consommation de cigarettes, l'hypertension artérielle et le diabète mais par pour ce qui concerne le mode de vie. Deux ans plus tard, l'étude américaine Iowa Women's Health Study (34 000 femmes de 55 à 69 ans) confirme clairement cette association chez des femmes en phase de post-ménopause.

Dans un échantillon de 6 318 femmes et 4 989 hommes âgés de 45 à 64 ans l'étude américaine Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) montre une relation inverse entre l'ingestion journalière en vitamine E et l'épaisseur de la paroi artérielle de la carotide, mais uniquement chez les femmes de plus de 55 ans.

Dans une étude très récente (durée : 6 ans) portant sur 11 178 personnes âgées de plus de 67 ans suivies (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly), il apparaît que la prise de vitamine E supérieure ou égale à 66 mg par jour aboutit à une réduction de la mortalité coronarienne (RR=0,53). Les ajustements

pour la prise d'alcool, la consommation de cigarettes, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique ne changent pas de manière significative cette observation.

Etudes épidémiologiques basées sur le taux sanguin de vitamine E :

Les deux premières études prospectives dans ce domaine datent du milieu des années 1980. réalisées sur des populations finlandaise (12 000 personnes, 5ans) et néerlandaise (10 532 personnes, 9 ans) elles n'ont pas permis de dégager de relation étroite entre le taux sanguin en vitamine E et la mortalité par accident cardiovasculaire. En 1987, Gey et al publient cependant les premiers résultats de l'étude WHO/ MONICA, confirmés en 1991 montrant que les concentrations sanguines en vitamine E (standardisées pour le taux de cholestérol, ce qui n'était pas le cas pour les deux autres études précitées) sont significativement plus élevées chez des hommes en bonne santé (40-49 ans) vivant dans des régions d'Europe à faible mortalité coronarienne (Suisse, Italie du sud) que chez ceux habitant dans des régions à moyenne (Irlande du nord) et forte mortalité (sud ouest de la Finlande, Ecosse). Ces observations ont été largement confirmées par des études écossaise, finlandaise (chez les lapons), turque, et japonaise montrant une relation étroite entre taux sanguin de vitamine E corrigé par rapport au cholestérol et l'apparition de maladies cardiovasculaires. Des corrélations positives ont aussi été montrées avec le contenu en vitamine E des globules rouges et des lipoprotéines. Toutefois, dans des analyses partielles et prospectives axées sur deux populations de l'étude WHO/MONICA (Basel Prospective Study et Augsburg Study), aucune différence dans les taux sanguins de vitamine E n'a pu être mise en évidence entre sujet ayant eu un infarctus du myocarde mortel ou non mortel et ceux d'un groupe témoin apparié. Il faut toutefois noter dans ces deux études une dispersion des valeurs beaucoup plus élevée que pour l'ensemble de l'étude WHO/MONICA.

En 1993, l'étude multicentrique européenne EURAMIC n'a montré aucune différence dans le taux de vitamine E au niveau du tissu adipeux entre des populations de 727 témoins et de 683 personnes ayant développé un infarctus du myocarde aigu.

Etudes cliniques d'apport complémentaire en vitamine E :



-Etudes sur un nombre limité de patients :

Dès 1971, une petite étude randomisée montre que des patients atteints de claudication sévère suite à des problèmes d'athérosclérose et traités pendant 9 mois avec de la vitamine E (n=24) parcourent deux fois plus de distance à l'issue du traitement sans ressentir de douleurs que les sujets non traités (n=9).

Chez des patients souffrant d'angine de poitrine (n=48), Gillilan et al. ne démontrent par contre aucune amélioration des symptômes cliniques (fréquence des douleurs thoraciques, fonction ventriculaire gauche) après un traitement par vitamine E à raison de 1,066 mg/ jour pendant 6 mois. Ces observations de 1971 ont été récemment confirmées dans une étude randomisée, en double aveugle et placebo contrôlée portant sur 1 862 hommes ayant reçu pendant 5 ans un complément journalier de 50 mg de vitamine E.

Dans un essai de supplémentation en vitamine E (800 mg) pendant 4 mois chez 100 sujets randomisés en deux groupes, après angioplastie endoluminale percutanée, DeMaio et al. ont observé qu'une resténose s'était produite chez 50% des patients sous placebo contre 34,6 % pour ceux sous vitamine E.

Dans un sous-groupe (162 non-fumeurs âgés entre 40 et 59 ans) de l'étude Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS), Hodis et al. ont montré une diminution significative de la progression de l'athérosclérose chez les sujets prenant un complément journalier pendant 2 ans de vitamine E supérieur ou égal à 66 mg en comparaison aux sujets ne prenant aucun apport complémentaire.

Enfin, une étude très intéressante a montré une réduction significativement plus élevée du nombre d'attaques ischémiques cardiaques transitoires chez 52 patients prenant chaque jour pendant 2 ans 266 mg de vitamine E associé avec de l'acide acétylsalicylique (325 mg) que chez 48 patients ne prenant que de l'acide acétylsalicylique.

- Etudes à grande échelle :

En 1994 sont publiés les résultats de The Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer prevention Study Group portant sur une population finlandaise de plus de 20 000 fumeurs de 60 ans (durée : 5 ans) prenant chaque jour 50 mg de vitamine E et 20 mg de β -carotène. Cette étude de prévention primaire randomisée et menée en double aveugle n'a pas permis de démontrer une incidence quelconque de la vitamine E sur la mortalité par accident cardiovasculaire. Cette absence d'effet est probablement liée à la trop faible dose de vitamine E utilisée.

Il y a deux ans, le groupe de Stephens et al. présentait dans The Lancet les conclusions de la Cambridge Heart AntiOxydant Study (CHAOS), une étude de prévention secondaire (durée 520 jours) portant sur 2 000 patients âgés de plus de 55 ans ayant subi une angioplastie et recevant chaque jour soit un placebo, soit une capsule contenant entre 266mg et 533mg de vitamine E. Par rapport au groupe placebo (capsule d'huile de soja), les infarctus du myocarde non fatal sont significativement diminués de 75% dans le groupe traité par la vitamine E. Une augmentation non significative des décès cardiovasculaires qui s'observent essentiellement dans les 200 jours suivant le début du traitement, a été observée dans le groupe vitamine E. l'étude CHAOS a fait l'objet de très nombreux débats dans la littérature scientifique entre protagonistes et adversaires de l'étude, ces derniers critiquant principalement l'évaluation finale des critères cardiaques.

Ces divergences pourraient bien être dues au fait que l'alpha tocopérol était étudié de façon isolée, le gamma-tocophérol et les tocotriénols n'étant pas pris en compte. Cela pourrait également expliquer la raison pour laquelle la vitamine E, que l'on trouve dans les aliments, diminue plus efficacement le risque de mort par

maladie cardiovasculaire que les suppléments d'alpha tocophérol. Les aliments apportent un plus vaste spectre de la famille de la vitamine E. Par ailleurs, des études indiquent que de fortes doses de suppléments d'alpha tocophérol diminuent considérablement l'absorption du gamma-tocophérol et les effets des tocotriénols. Un groupe de chercheurs a ainsi observé que lorsque l'on donne quotidiennement à des sujets volontaires (âgés de 30 à 60 ans) 1 200 UI d'alpha tocophérol synthétique pendant huit semaines, le gamma-tocophérol plasmatique diminue de 30 à 50% chez tous les sujets par rapport aux valeurs du début de l'étude. Ces résultats soulignent l'intérêt de choisir des suppléments nutritionnels contenant des quantités équilibrées des différents composants à activité vitaminique E.

Vitamine E et hypertension :

Comme nous venons de le voir, certaines études cliniques ont montré que la vitamine E prévient l'oxydation du cholestérol et réduit le risque de maladie cardiaque. L'hypertension est un autre facteur de risque majeur des maladies cardiaques mais peu d'études cliniques ont regardé si la vitamine E pouvait affecter la pression sanguine. Des chercheurs ont demandé à 70 patients avec une hypertension légère nouvellement diagnostiquée de prendre quotidiennement 200 UI de vitamine E ou un placebo pendant 27 semaines. Avant le traitement, les niveaux de pression sanguine des sujets s'échelonnaient de 140 à 160 mmHg pour la systolique et de 90 à 100 mmHg pour la diastolique. La prise de vitamine E a entraîné une baisse de 24% de la pression systolique chez l'ensemble des patients contre 1,6% dans le groupe placebo. La pression diastolique a diminué de 12,5% contre 6,2% dans le groupe placebo.

Un rôle particulier du gamma-tocophérol dans les maladies cardiovasculaires :

Une étude suédoise a constaté que des patients souffrant de maladie cardiovasculaire coronarienne avaient des niveaux de gamma tocophérol plus faibles

que des sujets en bonne santé de même âge tandis que leur ratio alpha sur gamma était plus élevé.

La consommation alimentaire de vitamine E, mais pas les suppléments d'alpha tocophérol, a été associée à une plus faible mortalité par attaque cérébrale ou infarctus dans une vaste cohorte (près de 35 000 personnes) de femmes ménopausées. Il est également connu que la consommation régulière de noix, particulièrement riches en gamma tocophérol, réduit la mortalité cardiovasculaire. Des études animales ont également apporté des données intéressantes sur le rôle probable du gamma tocophérol dans la protection cardiovasculaire.

Chez des rats, une supplémentation en gamma tocophérol provoque une plus forte diminution de la formation de caillots sanguins que l'alpha tocophérol. Il faut cependant se souvenir qu'une supplémentation en gamma tocophérol augmente à la fois les niveaux de gamma et d'alpha tocophérol. Le gamma tocophérol inhibait également plus efficacement ex vivo la peroxydation lipidique, l'oxydation des LDL et la génération de peroxyde. De même, il stimule plus efficacement l'expression et l'activité de la superoxyde dismutase. L'alpha et le gamma tocophérol augmentent tous deux la production d'oxyde nitrique (l'oxyde nitrique dilate les vaisseaux sanguins) en accroissant l'activité de la synthase endothéliale de l'acide nitrique. Seul le gamma tocophérol stimule l'expression de la protéine de cette enzyme indispensable.

L'alpha tocophérol a longtemps été reconnu comme un important antioxydant. La recherche a maintenant montré que l'équipe complète de vitamine E est beaucoup plus efficace et le gamma tocophérol, lui, est capable d'immobiliser et d'éliminer des radicaux libres existants aussi fortement toxiques que le peroxyde d'azote. Le gamma tocophérol peut ainsi protéger les cellules des effets mutagéniques et carcinogéniques de très dangereuses molécules réactives.

Le rôle des tocotriénols :

Les tocotriénols ont un effet bénéfique sur le métabolisme du cholestérol que n'ont pas les tocophérols. Des études sur un grand nombre de types de cultures cellulaires ont montré que les tocotriénols et, en particulier, le gamma tocotriénol, inhibent la production de cholestérol. Ils semblent agir sur une enzyme spécifique, appelée la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA) impliquée dans la production de cholestérol dans le foie. Les tocotriénols inhibent la production de cette enzyme avec, pour résultat, moins de cholestérol fabriqué dans le foie. Ce qui peut résulter en une réduction des niveaux de cholestérol plasmatiques. Des chercheurs ont examiné, chez l'homme, les effets d'une préparation riche en tocotriénols sur les niveaux de cholestérol.

Une des découvertes les plus intéressantes est certainement celle de la capacité des tocotriénols à nettoyer les blocages athérosclérotiques (sténose) de l'artère carotide apportant ainsi la possibilité de réduire de façon importante le risque d'attaque. Les plus fortes évidences viennent d'une étude clinique réalisée pour tester l'effet des tocotriénols sur l'athérosclérose de la carotide. Dans cette étude qui a duré 18 mois, cinquante patients avec une sténose de l'artère carotide ont reçu quotidiennement de façon aléatoire 160 mg de tocotriénols de palme (formes alpha et gamma) avec 64 mg d'alpha tocophérol d'huile de palme ou de l'huile de palme seule comme placebo. Au bout de six mois, les doses du groupe supplémenté ont été augmentées à 240 mg de tocotriénols et 96 mg d'alpha tocophérol. A la fin de l'étude, l'examen des artères par ultrason a montré que l'état d'aucun patient du groupe témoin n'avait été amélioré et que la sténose s'était aggravée chez dix d'entre eux. Par contre, dans le groupe supplémenté en tocotriénols, l'athérosclérose avait diminué et le flux sanguin vers le cerveau avait été amélioré chez 7 des 25 patients alors que la sténose ne s'était aggravée que chez deux d'entre eux.

Une autre étude vient confirmer ces résultats. Une étude de cinq ans a suivi 50 patients ayant une sténose de l'artère carotide. Les patients étaient âgés de 49 à 83 ans. Le rétrécissement de l'artère carotide dépassait 49% chez près de la moitié d'entre eux. Un groupe de patients a reçu environ 650 milligrammes de tocotriénols et d'alpha tocophérol tandis que l'autre prenait un placebo. Tous les patients ont été examinés tous les six mois pendant la première année et, ensuite, tous les ans. Des mesures par ultrason ont été effectuées pour évaluer le rétrécissement de

l'artère carotide après quatre ans de traitement. Dans le groupe placebo, la sténose s'était aggravée chez 15 patients, était restée stable chez 8 d'entre eux et s'était légèrement améliorée chez deux d'entre eux. Dans le groupe supplémenté, la sténose s'était légèrement aggravée chez trois patients, elle était restée stable chez douze d'entre eux et, chez dix d'entre eux, elle s'était améliorée.

b) Les caroténoïdes

Présentation :

Carotène, caroténoïdes, sont des mots dérivés de *Daucus carota*, le nom latin de la carotte dont le bêta-carotène fut extrait et isolé, pour la première fois, en 1831. Le bêta-carotène est le représentant le plus connu, et un des plus répandus dans la nature et dans notre alimentation, d'une grande famille de nutriments appelés caroténoïdes. Plus de 600 membres de cette famille sont aujourd'hui connus. Les caroténoïdes sont des pigments naturels qui apportent une coloration variant du jaune-orangé au rouge-violet lorsqu'ils sont à l'état libre. Ils sont à l'origine de la coloration jaune et rouge de nombreux fruits et légumes, de champignons et d'algues. Dans les légumes vert sombre (brocolis ou épinards) et, d'une façon générale, dans les feuilles vertes des plantes, la couleur des caroténoïdes est souvent masquée par les chlorophylles. Elle apparaît lorsque les chlorophylles se dégradent; c'est, par exemple, le cas des feuillages d'automne. Les animaux, pas plus que l'homme, ne sont capables de synthétiser des caroténoïdes. La couleur de certains crustacés (homard, langouste), de poissons (saumon) ou d'oiseaux (flamant, cardinal) est due à des caroténoïdes présents dans leur alimentation. Lorsqu'un caroténoïde est associé à une protéine, la coloration peut être bleue ou verte. Le homard vivant est bleuté, il devient rouge lorsqu'il est cuit. La cuisson dissocie le caroténoïde de la protéine, provoquant ce changement de couleur. Dans l'alimentation humaine, une cinquantaine de caroténoïdes est consommée de façon relativement fréquente, une dizaine d'entre eux de façon importante et les trois principaux (le bêta-carotène, la lutéine et le lycopène) constituent 80 % des apports en pigment. Les carottes sont la principale source de

bêta-carotène, comme le sont les tomates pour le lycopène et les épinards pour la lutéine et la zéaxanthine.

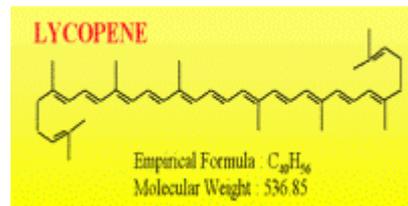


Figure 17 : Structure chimique du lycopène

Des antioxydants lipidiques puissants :

Les études sur les potentialités antioxydantes des caroténoïdes ont commencé il y a une trentaine d'années. Elles ont montré (in vitro et sur animaux) que le bêta-carotène et certains autres caroténoïdes, et notamment le lycopène, l'alpha-carotène, la lutéine, la cantaxanthine ou encore l'astaxanthine, exercent des fonctions antioxydantes dans des conditions particulières de basse pression partielle d'oxygène. Les caroténoïdes semblent capables de prévenir et d'interrompre les procédés de peroxydation en neutralisant l'oxygène singulet et les radicaux libres. Les caroténoïdes neutralisent l'oxygène singulet en captant son énergie d'activation sans modification chimique. Une molécule de bêta-carotène semble capable d'inactiver plusieurs centaines de molécules d'oxygène singulet. Les capacités antioxydantes des caroténoïdes semblent différer selon leur structure moléculaire, la pression d'oxygène et la présence concomitante d'autres nutriments antioxydants (comme la vitamine E).

Rôle dans l'athérosclérose :

Etudes épidémiologiques reposant sur les apports alimentaires et complémentaires en β -carotène :

Contrairement au cancer, relativement peu de travaux examinant l'effet du β -carotène sur la prévention des maladies cardiovasculaires sont disponibles ; l'étude la plus conséquente est celle de Gaziano et al., (Gaziano et al., 1992) qui, dans une étude prospective de 5 ans sur 1 299 sujets âgés, ont mis en évidence une relation inverse entre l'apport alimentaire en β -carotène et les décès pour causes cardiovasculaires.

Dans la Health Professionals Follow-up Study, des questionnaires évaluant l'alimentation ont été envoyés à 51 529 hommes (40-75 ans) ayant des professions en rapport avec la santé aux Etats-Unis. Après 4 années de suivi, Rimm et al., (Rimm et al., 1993) ont observé que la prise de β -carotène par l'alimentation n'était pas associée à un risque réduit d'accidents cardiovasculaires chez les personnes n'ayant jamais fumé. Par contre, chez les fumeurs chroniques, le risque relatif qui est de 1 pour un apport < 5 030 UI de β -carotène, diminue jusqu'à 0,66 avec un apport alimentaire en β -carotène compris entre 7 020 et 9 592 UI et atteint 0,30 lorsque l'apport est supérieur ou égal à 14 388 UI. Cette observation ne se retrouve toutefois pas chez les 87 245 femmes (34-59 ans) ayant participé à la Nurses' Health Study (Masson et al.,1991).

La Western Electric Study publiée en 1995 (Pandey et al.,1995). a montré sur une population américaine de 1 556 hommes (40-55 ans) que la mortalité coronarienne était réduite de 30% chez les sujets ayant une consommation élevée en vitamine C et β -carotène. En Europe, la Scottisch Heart Health Study (Todd et al.,1995) réalisée sur 10 359 personnes et l'étude finlandaise (Heliovaara et al.,1994) a confirmé ces observations chez les hommes.

Etudes épidémiologiques basées sur le taux sanguins de β -carotène :

Au début des années 90, plusieurs études ont montré qu'il existait une relation inverse entre des taux sanguins bas en β -carotène et l'apparition ou la présence de problèmes cardiovasculaires. Riemersma et al., (Riemersa et al.,1991) ont observé dans la Edinbough Angina Control Study une valeur plasmatique de 0,30 $\mu\text{mol/l}$ chez 110 patients souffrant d'angine de poitrine contre un taux de 0,49 $\mu\text{mol/l}$ dans une population témoin de 394 personnes, la moyenne d'âge pour tous les sujets étant

comprise entre 35 et 54 ans. Cette différence reste significative après ajustement pour l'âge, la pression sanguine, le cholestérol, le poids relatif et la consommation de cigarettes. Chez 216 hommes hypercholestérolémiques, Salonen et al. (Salonen et al., 1993) ont montré une corrélation inverse entre le β -carotène et l'augmentation de l'épaisseur maximale intima-média au niveau carotidien après ajustement pour l'âge, le cholestérol lié aux LDL et la pression sanguine. Ce résultat fut confirmé récemment pour d'autres caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) dans l'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) (Iribarren et al., 1997) mais avec une association beaucoup plus modeste.

Street et al. (Street et al., 1991) ont publié les résultats préliminaires de la Washington County Study portant sur 25 802 personnes ayant donné 15ml de sang en 1974 en vue de constituer une banque de sérum. Les échantillons furent ensuite soigneusement gardés congelés pendant une quinzaine d'années avant de déterminer leur taux de β -carotène. Il apparaît de manière significative que les 123 personnes pour lesquelles un infarctus du myocarde a été diagnostiqué, soit dès 1974 ou entre 1981 et 1988, présentaient au départ de l'étude un taux sanguin de β -carotène (mais aussi de lutéine) significativement plus faible que celui d'une population témoin ne développant pas de trouble cardiaque. La présence de ce risque se limite toutefois aux fumeurs.

Dans une étude réalisée à Ankara en Turquie, Torun et al. (Torun et al., 1994) ont montré que la valeur moyenne de β -carotène circulant est de 1,53 $\mu\text{mol/l}$ chez 195 patients ayant développé un accident cardiovasculaire contre 2,2 $\mu\text{mol/l}$ dans une population témoin ; les plus basses concentrations en β -carotène (0,72 $\mu\text{mol/l}$) se retrouvant chez les patients ayant développé un infarctus aigu du myocarde. Dans cette étude aucun ajustement n'était toutefois fait pour la consommation d'alcool et de cigarettes.

La même association inverse entre taux réduits de β -carotène circulant et prévalence accrue d'accidents coronariens se retrouve également dans l'étude indienne Peerzada Prospective Study (Singh et al., 1994) (0,33 $\mu\text{mol/l}$ vs 0,55 $\mu\text{mol/l}$ dans une population sans risque, cette relation persistant après ajustement pour le diabète et la consommation de cigarettes) ainsi que dans l'étude coréenne (Kim et

al.,1996). La récente étude suédoise (Kristenson et al.,1997) est très intéressante car elle a comparé les taux sanguins en β -carotène entre 101 et 109 hommes âgés de 50 ans respectivement originaires de Linköping en Suède et de Vilnius en Lituanie. Il faut savoir qu'entre ces deux populations, il existe pour cette tranche d'âge, un risque de développer des accidents coronariens qui est 4 fois plus grand chez les lituaniens que chez les suédois. L'analyse sanguine a montré que les lituaniens présentent des taux de β -carotène mais aussi de lycopène beaucoup plus bas que les suédois. Parallèlement, il apparaît que la résistance des LDL à l'oxydation est plus faible chez les hommes de Vilnius.

Dans l'Euramic Study (Kardinaal et al., 1993) portant sur des patients provenant de 8 pays européens et d'Israël, on a observé que la concentration en β -carotène du tissu adipeux est significativement plus faible chez 674 sujets ayant développé un premier infarctus du myocarde (0,35 $\mu\text{g/g}$) que dans une population témoin de 725 personnes (0,42 $\mu\text{g/g}$). Ce risque accru est principalement relié aux fumeurs. Dans la même étude, une association inverse identique a été mise en évidence par Kohlmeier et al. (Kohlmeier et al.,1997) avec le lycopène.

Tous ces résultats obtenus sur des échantillons restreints de population ont été confirmés dans des études de type cohortes. Dans la Prospective Basel Study, (Eischholzer et al., 1992) on a montré que, sur une population de 2 974 personnes, les 163 sujets décédés des suites d'un accident cardiovasculaire présentaient au départ de l'étude des taux sanguins de β -carotène beaucoup plus bas que ceux d'une population témoin. Morris et al. (Morris et al.,1994) ont publié ensuite les résultats de la Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial and Follow-up Study (LCR-CPPT population) portant sur 1 899 américains (40-59 ans) présentant une hyperlipémie de type lia. Sur un suivi de 13 ans, il se dégage que l'apparition d'accidents cardiovasculaires est beaucoup plus basse chez les patients ayant des taux sanguins en caroténoïdes élevés au début de l'étude. Cette observation a été confirmée un peu plus tard par l'autre étude américaine de Greenberg et al. (Greenberg et al.,1996) portant sur 1 188 hommes et 532 femmes d'une moyenne d'âge de 63 ans.

Etudes d'intervention avec apport en β -carotène :

La Physician's Health Study, étude randomisée et réalisée en double aveugle contre un placebo, fut la première étude du genre réalisée sur 22 071 médecins américains âgés de 40 à 84 ans. Après deux ans de suivi, Gaziano et al. (Gaziano et al., 1990) ont conclu qu'une supplémentation journalière de 50 mg/ jour en β -carotène réduit significativement de 44% l'incidence des accidents coronariens. Après 12 ans de suivi, Hennekens et al. (Hennekens et al., 1996) modérèrent fortement la portée de ces résultats encourageants puisqu'ils ne peuvent observer de différence significative dans la mortalité coronarienne entre groupe placebo et traité.

Au milieu des années 80 fut lancée l'Alpha-Tocopherol Beta Carotene Study (ATBC) dont le but était d'évaluer sur l'apparition de maladies cardiovasculaires l'effet d'un apport quotidien de 20 mg de β -carotène pendant 8 ans chez 29 133 finlandais ayant un tabagisme important mais ne présentant au départ aucun problème cardiovasculaire. Sur 1 473 cas à issue fatale, l'étude montra un nombre plus important de décès dans le groupe β -carotène (taux de mortalité 77,1 pour mille) que dans le groupe placebo (taux de mortalité 68,9 pour mille). Cette observation fut confirmée dans la Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) (Omenn et al., 1996) réalisée sur 18 300 personnes prenant chaque jour 30 mg de β -carotène et 25 000 UI de vitamine A. Cette étude multicentrique fut d'ailleurs interrompue prématurément à 21 mois de son terme en raison d'un nombre accru de décès par cancer (RR=1,28) et par accidents cardiovasculaires (RR=1,26) par rapport au groupe placebo. Par contre, Greenberg et al. (Greenberg et al., 1996) n'ont observé aucun effet ni positif ni négatif sur l'incidence de la mortalité cardiaque chez 1 188 hommes et 532 femmes (âge moyen 63 ans) ayant pris pendant 4 ans 50 mg de β -carotène. Récemment, une étude finlandaise (Rapola et al., 1998) a montré qu'une absorption de 20 mg par jour de β -carotène n'avait aucun effet sur les symptômes, la progression et le diagnostic de l'angine de poitrine dans une population de 1 795 fumeurs âgés de 50 à 69 ans. Dans une étude randomisée et placebo contrôlée, van Poppel et al. (Van Poppel et al., 1995) n'ont observé aucun effet sur la balance hémostatique chez 149 fumeurs en bonne santé ayant pris journalièrement 20 mg de β -carotène pendant 14 semaines.

Comme pour la vitamine E, les études épidémiologiques montrent que le β -carotène peut jouer un rôle important dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Cet effet ne se limite d'ailleurs pas au β -carotène. Ainsi Howard et al. (Howard et al., 1996) ont montré que les taux sanguins d'hydroxy-caroténoïdes comme la lutéine la β -cryptoxanthine sont deux fois plus élevés chez les habitants de Toulouse que chez ceux de Belfast or tous les toulousains, très grands consommateurs de fruits et légumes, ont une incidence plus basse d'accidents coronariens que les habitants de Belfast.

Les résultats des deux grandes études d'intervention aux Etats-Unis et en Finlande sont, par contre, très décevants puisqu'ils montrent non seulement que le β -carotène n'offre aucune protection mais qu'en plus il accentue la mortalité par accident cardiovasculaire chez les fumeurs. Il est indéniable que ces observations ont jeté dans le monde scientifique une grande suspicion quant à l'action préventive des antioxydants en général. Il convient toutefois de replacer ces études dans leur contexte et de relativiser ces résultats. L'étude ATBC et CARET ont uniquement porté sur des sujets à très haut risque de cancer du poumon puisqu'il s'agit de très grands fumeurs et de travailleurs de l'amiante. Dans ces deux études, l'apport portait respectivement sur des doses de 20 à 30 mg de β -carotène correspondant à 6,6 et 10 fois la valeur de l'apport journalier recommandé. Les taux sanguins de β -carotène ont ainsi été multiplié par 18 dans l'étude ATBC et 12 dans l'étude CARET. Il s'agit donc là de doses relativement fortes qui peuvent induire un effet pro-oxydant et entraîner donc des effets antagonistes. Un article récent (Palozza, 1998) confirme cet effet pour le β -carotène dans les systèmes biologiques. Il convient toutefois de garder à l'esprit que les espèces oxygénées activées ont des rôles physiologiques importants. A dose raisonnable, les EOA peuvent tuer les bactéries stimuler les lymphocytes T. D'autre part, les EOA peuvent aussi induire un processus génétiquement déterminé, l'apoptose, qui est connu comme étant un processus bénéfique qui protège contre les cancers et diverses anomalies immunitaires. L'apoptose est en fait un mort programmée des cellules éventuellement endommagées (comme les cellules cancéreuses) et aboutit à leur élimination. De fortes doses d'antioxydant peuvent donc réduire ou supprimer ces mécanismes, ce qui, dans le cas des sujets à risque des études ATBC et CARET, n'était certainement pas un facteur favorable.

Conclusion, si les études épidémiologiques sont largement en faveur de l'utilisation du β -carotène dans la prévention des maladies cardiovasculaires, les résultats des études d'intervention se sont montrées par contre négatives. Il en ressort clairement que donner de fortes doses de β -carotène chez les fumeurs n'est absolument pas conseillé, toutefois, l'utiliser à des doses correspondant aux apports journaliers recommandés et surtout en synergie avec d'autres antioxydants apparaît comme étant un approche plus réaliste. Dans l'étude indienne (Singh et al.,1996) randomisée, placebo contrôlée et conduite en double aveugle, les chercheurs ont montré chez 63 patients ayant développé un infarctus aigu du myocarde qu'un traitement journalier avec un mélange de vitamine A (50 000 UI), de vitamine C (1 000 mg), de vitamine E (400 mg) et de β -carotène (25 mg) pendant 28 jours réduisait de manière significative la taille de la nécrose cardiaque en comparaison à 62 patients non traités. Il faut souligner aussi que des caroténoïdes naturels autres que le β -carotène peuvent trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique contre l'agression des EOA. Il ne fait nul doute que les dérivés cis du β -carotène, la lutéine ou le lycopène ont un rôle à jouer dans la protection cardiovasculaire.

La lutéine :

D'après des travaux publiés dans la revue *Circulation*, une complémentation en lutéine pourrait conférer un effet protecteur contre le développement précoce de l'athérosclérose. La lutéine appartient à la famille des caroténoïdes, composés retrouvés notamment dans les fruits et légumes tels que les avocats, les asperges, les concombres, les brocolis, le céleri, les épinards et les choux de Bruxelles et également dans le jaune d'œuf. Dans une nouvelle étude, Dwyer et al. se sont intéressés à l'effet de la lutéine sur la progression de l'athérosclérose. Cet aspect a été étudié par le biais d'une étude épidémiologique, une étude sur des cellules en culture et sur un modèle animal. L'étude épidémiologique a été conduite sur un groupe de 480 personnes sélectionnées au hasard et âgées de 40 à 60 ans. La progression de l'athérosclérose a été évaluée par la mesure de l'épaisseur des artères carotides et comparée au taux de lutéine dans le sang. Après 18 mois, la

progression de l'athérosclérose était plus faible chez les personnes avec les concentrations de lutéine les plus élevées. Enfin, une complémentation alimentaire en lutéine a largement diminué la taille des lésions athérosclérotiques chez des souris génétiquement prédisposées. Au vu de ces résultats, les auteurs estiment qu'il serait souhaitable d'aller plus en avant dans l'étude de l'impact d'une complémentation en lutéine sur le risque cardiovasculaire.

Le lycopène :

Des études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre la consommation de tomates et de lycopène, les niveaux de lycopène dans le sang et les tissus adipeux et l'incidence des maladies cardio-vasculaires.

Dans un rapport provenant du congrès annuel de l'American College of Cardiology, les échantillons sanguins de près de 500 femmes participant à la Women's health study ont été analysés. Les femmes ayant les niveaux plasmatiques de lycopène les plus élevés avaient 33 % moins de risque de développer une maladie cardio-vasculaire que celles dont les niveaux étaient les plus bas. Dans une étude croisée randomisée, dix-neuf adultes en bonne santé (10 hommes et 9 femmes) non-fumeurs et ne prenant ni médicament ni aucun autre supplément vitaminique ont consommé pendant une semaine des produits traditionnels à base de tomates ou des suppléments nutritionnels. Les doses de lycopène variaient de 20 à 150 mg quotidiens. La consommation de lycopène, quelle que soit la source, a augmenté les niveaux sériques de ce nutriment et abaissé les niveaux d'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN. L'oxydation du LDL cholestérol diminuait avec l'augmentation des niveaux sériques de lycopène. L'oxydation des LDL jouant un rôle dans la formation des cellules spumeuses et le développement de l'athérosclérose, ces résultats laissent penser qu'une augmentation de la consommation de lycopène peut avoir une action protectrice dans la prévention des maladies cardio-vasculaires.

Les chercheurs ont aussi étudié l'hypothèse que l'épaisseur de l'intima-media de l'artère carotide commune pourrait être plus importante chez des hommes ayant de

faibles concentrations sériques de lycopène. Ils ont examiné les relations entre les concentrations sériques de lycopène et l'épaisseur de l'intima-media de l'artère carotide commune de 1 028 hommes de l'Est de la Finlande, âgés de 46 à 64 ans, qui avaient pris part à l'étude Kuopio des facteurs de risque des maladies cardiaques ischémiques (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study). Ils ont été examinés entre 1991 et 1993. Les résultats ont montré que, chez des hommes d'âge moyen, de faibles concentrations sériques de lycopène étaient associées à une intima-media de la carotide commune plus épaisse. Ces résultats suggèrent que les concentrations sériques de lycopène joueraient un rôle dans les premiers stades de l'athérosclérose. La prise de lycopène pourrait donc avoir un intérêt clinique et de santé publique.

II.2- Les polyphénols

Les polyphénols représentent plus de 8 000 molécules phénoliques. Ce sont des métabolites secondaires des plantes, représentant les composés phytochimiques essentiels des fruits et les légumes. Ils peuvent être divisés en plusieurs classes selon leur structure chimique de base.

a)- Classification

- Les acides phénols

- Acides benzoïques ou hydroxybenzoïques
- Acides cinnamiques ou hydroxycinnamiques

Exemple : acide caféïque, férulique, chlorogénique

- Les flavonoïdes

- Les 4 oxoflavonoïdes

| | |
|------------|-----------|
| - flavones | lutéaline |
| | apigénine |

| | |
|-----------------------------|--|
| - flavonols | quercitine kaempferol myricitine |
| - flavanols ou flavan-3-ols | catéchine épicatéchine |
| - flavanonols | taxifoline |
| - flavanones | naringénine hespérétine |
| - isoflavones | daidzein genistein |

Tableau 13 : Classification des flavonoïdes

- Les anthocyanes

Elles existent sous forme de glycosides, dont 300 ont été identifiées à l'état naturel. Les formes glycosylées sont appelées anthocyanosides, les formes aglycones sont appelées anthocyanidines.

• Les stilbènes

Ce sont des composés à plusieurs noyaux phénoliques dont le plus connu est le resvératrol. Il est produit par la vigne en réponse à une agression par *Botrytis cinerea*, champignon responsable de la pourriture grise. Cependant, lorsque la pourriture a « gagné la bataille », il n'y a plus de resvératrol parce que la moisissure contient une enzyme qui le détruit par oxydation. Il faut donc qu'il y ait un petit peu de

pourriture pour entretenir dans la vendange un niveau de resvératrol intéressant pour les défenses naturelles de la vigne vis-à-vis des ses agresseurs. Il faut constater par ailleurs que certaines techniques, comme l'effeuillage, induisent un stress qui se traduit par une plus grande concentration de resvératrol dans la plante et que des pratiques oenologiques peuvent également avoir une influence sur cette teneur. Cette substance est connue depuis longtemps en Chine où elle est utilisée pour le traitement des excès de lipides dans le sang.

- Les tanins

On distingue les tanins hydrosolubles et les tanins condensés, catéchiques ou proanthocyanidines.

b)- Sources :

Les fruits et les légumes renferment des quantités importantes de polyphénols. La teneur des jus de fruits en polyphénols se situe entre 2 et 500mg/l. Les fruits contiennent des teneurs assez élevées de 4-oxoflavonoïdes, avec une concentration parfois beaucoup plus élevée dans la peau (8 à 10 fois) que dans la pulpe. Ce sont les flavonols qui prédominent dans les fruits avec de nombreux glycosides.

Les agrumes présentent un large éventail des divers types de 4-oxoflavonoïdes parfois désignés sous le terme de citro-flavonoïdes. C'est dans les jus et au niveau des péricarpes que les teneurs sont les plus importantes.

Les anthocyanes se trouvent surtout dans les baies rouges (myrtilles, cassis, airelles, groseilles rouges) et dans les raisins rouges, les fraises, les framboises. Parmi les agrumes, seuls les oranges sanguines en contiennent.

Il faut souligner que les polyphénols ne font pas l'objet d'apports conseillés car ils ne sont pas essentiels, leur absence dans l'alimentation ne provoque pas de maladie carencielle.

Les apports quotidiens en flavonoïdes sont de 10 à 200 mg/jour, mais on peut atteindre 1g/jour ; ces données sont cependant encore très fragmentaires.

Les sources principales sont le vin rouge, le thé, les oignons, les pommes et les agrumes.

c) Rôle dans l'athérosclérose :

L'intérêt suscité par les flavonoïdes en prévention cardio-vasculaire découle de certaines études qui suggèrent que leur consommation est inversement corrélée à la mortalité coronarienne.

De puissants antioxydants :

Plusieurs expérimentations (essentiellement in vitro) montrent que les polyphénols sont de puissants antioxydants. Ils piègent les radicaux libres en inhibant l'oxydation des lipides et en réduisant l'activation des plaquettes sanguines. Les évidences s'accumulent en faveur des rôles antiradicalaires et chélateurs de métaux des flavonoïdes, deux propriétés qui participeraient aux capacités antioxydantes de ces composés. Les expérimentations, in vitro ou chez l'animal, confirment qu'une supplémentation en anti-oxydants permet de lutter contre la formation des LDL oxydés, réduisant ainsi la formation des lésions athéromateuses.

De nombreuses études montrent que la consommation modérée d'alcool, en particulier de vin, contribue à l'augmentation des HDL circulantes. Il a également été montré que les HDL oxydés ou chargés en lipides oxydés, perdent une grande partie de leur propriété à éliminer le cholestérol cellulaire. Ces résultats montrent que les HDL sont, comme les LDL, sensibles à l'oxydation et que les antioxydants peuvent apporter une protection en préservant leurs capacités fonctionnelles.

Une action sur les plaquettes :

Des flavonoïdes, comme la quercétine du vin et du thé, inhibent l'agrégation plaquettaire in vitro. Les plaquettes participent à la coagulation, aboutissant à la formation d'un caillot en s'agrégeant entre elles, à la fibrine et en adhérant à la paroi vasculaire. Ce processus normal est amplifié chez les sujets présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Des effets proches de ceux obtenus avec l'aspirine ont été proposés pour certains polyphénols, comme l'inhibition de la cyclooxygénase qui entraîne une réduction de la production de thromboxane, puissant pro-agrégant dérivé de l'acide arachidonique. Des inhibitions de l'activité de la lipoxigénase par

les flavonoïdes ont également été publiées, aboutissant à une réduction de la production des acides gras peroxydés susceptibles d'activer la fonction plaquettaire. Cependant l'ingestion de grandes quantité de quercétine par des volontaires, sous forme de thé ou de pilules, n'a pas pu mettre en évidence d'effet anti-plaquettaire, malgré la confirmation d'une absorption plasmatique de quercétine.

Vin rouge et resvératrol : des propriétés biologiques puissantes :

Les publications concernant les propriétés biologiques du resvératrol sont de plus en nombreuses. Une activité antioxydante puissante, supérieure à la vitamine E, a d'abord été mis en évidence, sur des modèles utilisant l'inhibition de la lipoperoxydation de liposomes ou de LDL in vitro. A l'aide d'une méthode récemment publiée, nous avons également démontré que le resvératrol s'incorpore dans les lipoprotéines et les cellules.

Le resvératrol est également capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire en agissant sur la production de thromboxane.

D'autres propriétés intéressantes ont été mises en évidence in vitro. Ainsi, l'expression du facteur tissulaire, impliqué dans la modulation de l'activité pro-coagulante des cellules endothéliales activées, est diminuée en présence de resvératrol. Des actions inhibitrices de l'activité et de l'expression de la cyclooxygénase 2 ont également été décrites. Enfin certains travaux tendent à montrer que le resvératrol inhibe l'activité et la transcription de composés de la famille des cytochromes P450, mis en jeu lors de la production des radicaux libres et de l'activation de cancérogènes.

En définitive, bien que le resvératrol soit un constituant mineur du vin, ses propriétés biologiques pourraient en faire un composé d'un grand intérêt pour la santé.

Le futur des polyphénols :

La découverte progressive des effets santé des polyphénols conduit à une certaine réhabilitation d'aliments séculaires que sont le vin rouge, le chocolat, voire la bière. Cette percée scientifique profite aussi au marché des suppléments, qui peuvent déjà être composés " à la carte ", par voie de synthèse. De nouveaux

procédés de fabrication sont aussi explorés pour les aliments. Comme cet exemple d'une bière qui, pour compenser la décomposition d'un isoflavone du houblon survenant lors de la fermentation (la 8-phénylnaringénine), se voit adjoindre des polyphénols du trèfle rouge. Ou encore du choix de bois spécifiques (châtaigner et chêne pour leur teneur élevée en certains polyphénols) dans la vinification et la maturation des vins, de vinaigres et autres brandis âgés.

Les OGM (Organismes Génétiquement Modifiés), qui adoptent pour l'heure un profil bas en Europe, sont aussi de la partie : des chercheurs néerlandais ont réussi à mettre au point une tomate qui possède une nouvelle classe spécifique de flavonoïdes, qui ne se retrouve normalement pas dans la tomate... Les polyphénols sont prometteurs, mais la course à leur exploitation commerciale peut inciter à jouer les apprentis sorcier. Si l'on extrapole les connaissances accumulées dans le domaine des anti-oxydants en général, des synergies et des complémentarités qui existent dans leur devenir, tout porte à croire qu'il vaut mieux rechercher à trouver cette grande diversité parmi les polyphénols, que de chercher à augmenter de façon importante l'un ou l'autre d'entre eux.

La communication liée aux produits alimentaires est plus que jamais au cœur des discussions entre autorités nationales et européennes, industriels et consommateurs, au moment même où chacun prend de plus en plus conscience du lien existant entre alimentation et santé. Cette problématique est d'autant plus sensible pour les produits revendiquant un bénéfice pour la santé que ceux ci font l'objet de nombreuses interrogations quant à la crédibilité des effets avancés, leur impact sur le régime alimentaire, l'intérêt réel de leur consommation. Pour ces raisons et parce qu'ils sont également un enjeu économique de premier ordre pour l'industrie agroalimentaire, ces produits à haute valeur ajoutée nécessitent un encadrement rigoureux et c'est que nous allons détailler dans la partie suivante.

La réglementation européenne : Une garantie de sécurité

L'objet du futur règlement européen, actuellement en cours d'élaboration, place au cœur de ses préoccupations la justification rigoureuse sur les plans scientifiques et cliniques des fonctions santé des ingrédients et aliments et des allégations qu'ils revendiquent. Après un point sur la définition des différents types d'allégations existantes, nous présenterons la réglementation actuellement en vigueur en France et les dernières évolutions apportées au projet de règlement européen sur les allégations nutritionnelles et de santé puis nous finirons avec le cadre réglementaire des nouveaux ingrédients en prenant l'exemple des produits enrichis en phytostérols.

I- Définitions

L'étiquetage d'un aliment est un vecteur majeur d'information et de protection du consommateur qui doit permettre à ce dernier d'opérer son choix en toute connaissance de cause. Sans revenir sur les dispositions générales applicables à toute denrée alimentaire, l'étiquetage se doit de respecter deux règles de base fondamentale, valables aussi bien au niveau national qu'europpéen :

-ne pas induire en erreur le consommateur (C Consom. Art L121-1)

-ne pas empiéter sur le domaine du médicament en faisant état de propriété de prévention, de traitement de guérison (C Consom. Art R112-7)

Ces dispositions s'entendent pour toute denrée alimentaire, y compris les produits destinés à une alimentation particulière et les compléments alimentaires. Elles s'appliquent également à leur publicité, leur présentation, et bien entendu aux allégations auxquelles elles peuvent prétendre.

En plus de sa composition, la présentation d'un produit est critique pour déterminer à quelle réglementation ce dernier doit se conformer. En fonction de la communication qui l'entoure, des allégations qu'il revendique, un même produit peut en effet être considéré comme un aliment ou qualifié juridiquement comme un médicament, alors même qu'il ne posséderait aucune propriété curative.

En effet un « médicament par présentation » se définit comme (Code du médicament, Dir.CE 2001/83, modifiée par dir.2004/27) : *« Toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales »*, la qualification de médicament par présentation a pour conséquence de soumettre le produit à une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'AFSSAPS, autorisation sans laquelle l'industriel s'expose à des sanctions pénales.

Les « aliments santé » s'immiscant à la frontière entre produits alimentaires et médicaments, il s'agit donc pour l'industriel de maîtriser la communication liée à ces produits et de mettre en avant leurs bénéfices.

Hormis les deux règles de base énoncée plus haut, il n'existe aucune réglementation spécifique, qu'elle soit nationale ou européenne, sur les allégations, à l'exception des allégations nutritionnelles régies par la directive n° 90/496/CE du 24 septembre 1990 relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires.

Il existe 3 types d'allégations autorisées :

I-1-Allégations nutritionnelles

Une allégation nutritionnelle correspond à toute représentation et tout message publicitaire qui énoncent, suggèrent ou impliquent qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles relatives à sa valeur calorique (énergie) et/ou à ses nutriments.

Ce type d'allégation est le seul à être clairement défini au niveau français et européen.

Seuls les nutriments suivants (ainsi que les substances qui appartiennent à l'une des catégories de ces nutriments ou en sont composants) peuvent faire l'objet d'allégation nutritionnelle : protéines, glucides, lipides, fibres alimentaires, sodium, vitamines et sels minéraux fixés à l'annexe I de l'arrêté du 3 décembre 1993.

L'utilisation d'une allégation nutritionnelle s'accompagne obligatoirement d'un étiquetage nutritionnel approprié conformément aux dispositions du décret N° 93-1130.

Une allégation nutritionnelle peut soit :

-qualifier la quantité d'un élément nutritif ou la valeur énergétique (« teneur élevée en », « source de », « riche en »..)

-soit être comparative si elle établit une comparaison avec une autre denrée alimentaire (« à teneur accrue en », « allégé en »,..)

Au niveau français, des valeurs seuils, considérées comme non trompeuses pour le consommateur, ont été définies pour l'emploi de certaines allégations nutritionnelles par la Commission Interministérielle d'Etude des Produits Destinés à une Alimentation Particulière (CEDAP).

Par exemple, l'allégation « à teneur réduite en », ne peut être utilisée que si la teneur du nutriment en question est diminuée d'au moins 25% en poids par rapport au produit de référence. De même un produit peut être qualifié « source de fibres » s'il contient au moins 3g de fibres/100g ou 1,5g de fibres/100kcal.

I-2-Allégations relatives à la santé

La notion d'allégation relative à la santé difficile à cerner du fait de l'absence actuelle de texte spécifique la définissant et l'encadrant au niveau français et européen. En fonction des auteurs, des avis émanant des différentes instances expertes en nutrition humaine, au niveau mondial (Codex Alimentarius), européen, comme au niveau des Etats membres, on peut distinguer 3 niveaux d'allégations :

A- Les allégations qui décrivent le rôle physiologique qu'un nutriment, présent en quantité significative dans la denrée, exerce sur la croissance, le développement et les fonctions normales de l'organisme. Ces allégations sont couramment appelées **allégations fonctionnelles**.

Au niveau français ces allégations ne sont généralement autorisées que si l'apport des éléments nutritifs dont fait l'objet l'allégation est fondé scientifiquement et admis dans les recommandations diététiques généralement reconnues comme scientifiquement établies.

Une liste d'allégations fonctionnelles considérées comme non trompeuses pour le consommateur, a été défini par la CEDAP. (avis de la Commission Interministérielle d'Etude des produits Destinés à une Alimentation Particulière en date du 18 décembre 1996 sur les recommandations relatives au caractère non trompeur des allégations nutritionnelles fonctionnelles, BOCCRF, 7 octobre 1997, p.730).

Elle détermine des couples nutriments/fonction (par exemple le fluor et la solidité des dents, la vitamine E et la protection des acides gras contre l'oxydation) et se prononce également sur l'utilisation, dans la formulation des allégations fonctionnelles, de verbes tels que « contribue à », « participe à », « impliqué dans », « permet », « joue un rôle dans »...

- B- Les allégations établissant une relation entre un aliment ou un constituant de cet aliment et un état lié à la santé ou une modification d'un paramètre physiologique, biologique sans référence à une maladie. Ces allégations sont forcément positives et ce sont elles qui sont le plus souvent désignées sous le terme « **d'allégations santé** ».

Exemple : le produit X est enrichi en stanols végétaux qui aide à réduire le cholestérol dans le cadre d'un régime adapté. (AFSSA 2003. Avis relatif à l'évaluation de « yaourts » enrichi en ester de stanols végétaux, accompagné d'une allégation faisant état de l'effet sur la réduction de la cholestérolémie. Saisine 2002 –SA-0322).

- C- Les allégations qui mentionnent la **réduction d'un facteur de risque** d'apparition d'une maladie. Ces allégations son traitées dans le paragraphe suivant.

I-3- Une allégation en débat : l'allégation de « réduction du risque »

Les allégations établissant une relation entre une denrée alimentaire et des propriétés qui seraient relative à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie sont clairement interdites en France comme dans l'Union Européenne.

Ces allégations dites « thérapeutiques » ou encore « médicales » inscrivent en effet le produit alimentaire auquel elles s'appliquent dans le domaine du médicament et non plus de l'aliment.

En revanche, le débat actuel concerne les allégations qui mentionnent la réduction d'un facteur de risque d'apparition d'une maladie. Si elles sont considérées dans beaucoup d'Etats membres comme des allégations médicales, et sont à ce titre interdites, les choses évoluent. Toute la difficulté réside dans l'articulation à trouver entre l'allégation interdite et relative à des effets préventifs et l'allégation de « diminution de risque ». Cette dernière sous-tend que l'apparition d'une maladie a un caractère multifactoriel. Comme le précise le Conseil National de l'Alimentation dans son avis du 19 décembre 2002 (Conseil National de l'Alimentation 2002, rapport n° 40 : révision de l'avis n°21du CNA relatif aux allégations faisant un lien entre aliment et santé, 19 septembre 2002), deux distinctions peuvent être faites : la première « *quantitative, pourrait se fonder sur le niveau de probabilité du résultat, ce niveau étant élevé dans la prévention, plus faible dans la réduction de risque, la seconde, qualitative pourrait reposer sur la différence entre une notion endogène, celle d'une meilleure résistance de l'organisme, qui caractériserait la prévention, et une approche davantage exogène, qui serait la réduction du risque caractérisée par une moindre exposition à ce risque* ».

Ainsi l'allégation « *le calcium contribue à diminuer significativement le risque de survenue de l'ostéoporose* » pourrait être acceptée alors que l'allégation « *le calcium prévient la survenue de l'ostéoporose* » serait interdite car considérée comme une allégation « médicale ».

II- procédure de contrôle

Construire un cadre réglementaire clair pour les allégations est essentiel pour permettre leur contrôle et assurer la loyauté des échanges et la protection du consommateur.

Des organismes comme l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) se sont prononcés sur la validité d'un certain nombre d'allégations, considérées comme justifiées scientifiquement et qui peuvent de fait être utilisées en l'état par tout industriel. Il en va ainsi pour les fonctions attribuées aux nutriments et les allégations « fonctionnelles » qui en découlent issues de l'avis CEDAP (Commission Interministérielle d'Etude des Produits Destinés à une Alimentation Particulière) du 18 décembre 1996. De même, l'AFSSA est l'auteur de plusieurs documents de synthèse traitant de ces sujets notamment sur les fibres alimentaires et les acides gras de la famille oméga 3. Ce dernier rapport a ainsi fourni aux services de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) les éléments scientifiques sur lesquels se baser pour appréhender le bien fondé des allégations relatives aux acides gras oméga 3 à la fois en termes de sécurité et d'information loyale du consommateur.

A côté de ces allégations « prédéfinies », l'emploi d'allégations « innovantes » est possible mais leur bien fondé doit pouvoir être prouvé scientifiquement. Deux systèmes coexistent en France : le contrôle à posteriori et le contrôle à priori appelé communément le visa PP.

II-1- Procédure de justification à posteriori des allégations

Déroulement de la procédure :

Ce contrôle est exercé par la DGCCRF qui constitue l'interlocuteur privilégié de l'industriel dans cette démarche, dont la totalité dure environ 6 mois. C'est elle qui saisit l'AFSSA pour évaluer le fondement scientifique de l'allégation.

L'avis rendu par l'AFSSA est issu des discussions entre les rapporteurs et les experts du Comité d'Experts Spécialisés Nutrition Humaine. Il sert ensuite de base à la décision rendue par la DGCCRF.

En cas de non respect de la décision de la Direction Générale, c'est la Direction Départementale qui engagera une procédure contentieuse.

L'opérateur peut choisir de consulter la DGCCRF préalablement à la mise sur le marché du produit revendiquant l'allégation en question. Plus l'allégation est forte, plus elle peut être controversée et plus l'avis scientifique de l'AFSSA sera requis.

PROCÉDURE DE JUSTIFICATION A POSTERIORI DES ALLÉGATIONS

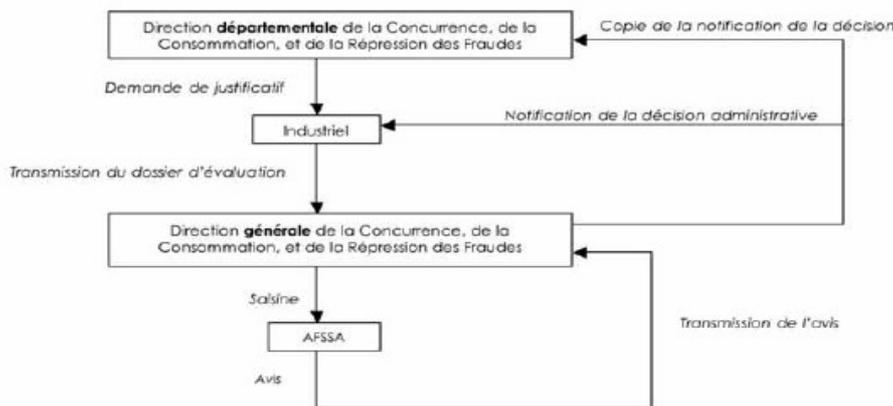


Figure 18 : Procédure de justification à posteriori des allégations

II-2- Le visa PP : une spécificité française

Le visa publicité produit, dit visa PP, est une procédure de contrôle s'exerçant avant la mise sur le marché de produits présentés comme bénéfiques pour la santé.

Elle est destinée aux : « produits autres que des médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou

physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques ».

Décrite dans le Code de la Santé Publique par l'article L 5122-14, cette procédure d'autorisation préalable donne lieu à la délivrance d'un visa par l'AFSSAPS à qui il revient de valider l'allégation et l'ensemble des supports de communication liés au produit et destinés au public.

Le visa PP concerne les allégations relative à la modification de fonction physiologique telle que décrites dans l'article L 5122-14 et ne se limite pas aux denrées alimentaires (il concerne aussi les cosmétiques par exemple).

Dans la pratique cette démarche est cependant peu sollicité par les industriels dans la mesure où elle ne les met pas à l'abri d'un contrôle à posteriori de la DGCCRF sur les fondements des dispositions de droit commun applicables à toutes les denrées alimentaires (C. Consom ., art. L121-1). Elle est de plus remise en cause par le droit communautaire dans la mesure où elle peut être considérée comme entrant en contradiction avec le principe de libre circulation des marchandises en vigueur dans l'Union Européenne.

DÉROULEMENT DE LA PROCÉDURE DE DEMANDE DE VISA PP

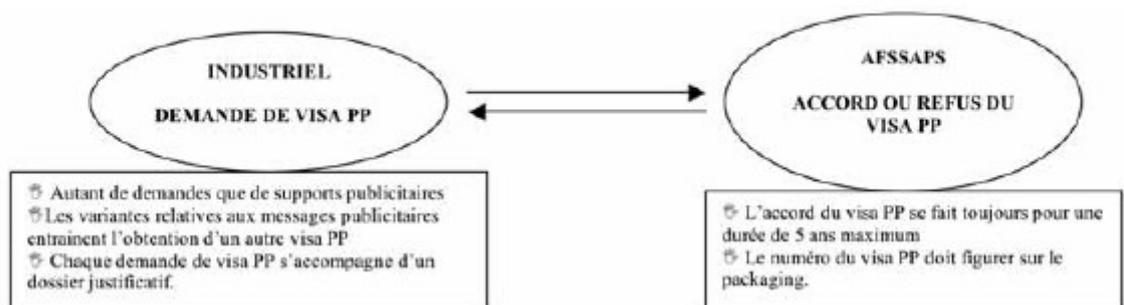


Figure 19 : Le visa PP

III- Vers une harmonisation européenne

La proposition de règlement du Parlement Européen et du Conseil concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires a été transmise par la Commission le 16 juillet 2003. Ce projet communautaire a pour objectif d'harmoniser les allégations nutritionnelles et de santé en maintenant, voire même en renforçant, la séparation entre aliment et médicament, afin de :

-garantir un niveau élevé de protection au consommateur par la communication de d'informations supplémentaires, optionnelles, en plus des informations obligatoires prescrites par la législation communautaire ;

-harmoniser les règles qui varient grandement d'un état membre à l'autre pour respecter le principe de libre circulation des marchandises, éviter aux acteurs économiques des risques juridiques liés aux divergences d'interprétation selon les Etats membres et protéger l'innovation dans le domaine des aliments.

La proposition de règlement vise à instaurer un cadre juridique aux allégations utilisés dans l'étiquetage, la présentation ou la publicité de toutes les denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires, et doit notamment clarifier 3 aspects fondamentaux :

- la définition des allégations ;
- leurs conditions d'emploi et les éventuelles restrictions qui s'y rapportent ;
- les procédures d'autorisations préalables les encadrant.

La proposition initiale de règlement précise en premier lieu que les allégations nutritionnelles et de santé ne doivent pas :

- être inexacts et trompeuses ;
- susciter des doutes quant à la sécurité et /ou l'adéquation nutritionnelle d'autres denrées alimentaires ;
- affirmer ou impliquer qu'une alimentation équilibrée et variée ne peut pas, en général, fournir des nutriments en quantité appropriée ;

- mentionner des modifications des fonctions corporelles en des termes inappropriés ou alarmants sous la forme, soit de textes, soit d'images, d'éléments graphiques ou de symboles.

IV- Nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires : cadre réglementaire.

L'innovation est un moteur important de la filière alimentaire. Chaque année, des milliers de nouveaux produits sont mis sur le marché. La plupart sont des modifications de « recette » de produits existants, et sont composés uniquement d'ingrédients d'usage classique. Cependant, certains nouveaux aliments peuvent être constitués d'ingrédients qui n'ont jamais fait l'objet d'une consommation au sein des pays de l'Union européenne. Ces « nouveaux » ingrédients sont en général le fruit de progrès techniques et de connaissances scientifiques : recherche nutritionnelle, procédés de fabrication innovants, biotechnologies modernes, ...

Le manque de recul vis-à-vis de la consommation de ces Nouveaux Aliments et Nouveaux Ingrédients Alimentaires (NA et NIA) a incité les autorités européennes à encadrer leur mise sur le marché : le règlement (CE) n°258/97, aussi appelé règlement « Novel Food », a ainsi été adopté le 27 janvier 1997.

Il est question dans cette rubrique de nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires au sens du règlement (CE) n° 258/97, communément appelé Règlement « Novel Food ». Selon ce règlement, les nouveaux aliments et les nouveaux ingrédients doivent répondre aux deux critères suivants :

- Leur consommation est restée négligeable dans les pays de l'Union européenne avant le 15 mai 1997.
- Ils appartiennent à l'une des catégories suivantes : aliments ou ingrédients :

1. Présentant une structure moléculaire primaire nouvelle ou délibérément modifiée.
2. Composés de microorganismes, de champignons ou d'algues ou isolés à partir de ceux-ci.
3. Composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, ou d'ingrédients alimentaires isolés à partir d'animaux, à l'exception des aliments et des ingrédients alimentaires obtenus par des pratiques de multiplication ou de reproduction traditionnelles et dont les antécédents sont sûrs en ce qui concerne l'utilisation en tant que denrées alimentaires.
4. Auxquels a été appliqué un procédé de production qui n'est pas couramment utilisé, lorsque ce procédé entraîne dans la composition ou dans la structure des aliments ou des ingrédients alimentaires des modifications significatives de leur valeur nutritive, de leur métabolisme ou de leur teneur en substances indésirables.

Un seul de ces deux critères n'est pas suffisant pour qu'un produit soit considéré comme un nouvel aliment ou un nouvel ingrédient alimentaire.

C'est le cas par exemple :

- Des aliments ou ingrédients qui appartiennent à l'une des quatre catégories et dont la consommation était courante avant le 15 mai 1997.
Ex : La farine de blé correspond à la catégorie 3 mais fait l'objet d'une consommation non négligeable depuis plusieurs siècles.
- Des aliments ou ingrédients dont la consommation était négligeable avant le 15 mai 1997 et qui n'appartiennent pas à l'une des quatre catégories.
Ex : Nouvelle formulation d'aliment.

Le règlement « Novel Foods » concerne les aliments et les ingrédients, à l'exception des additifs alimentaires et des arômes. Les auxiliaires technologiques ne rentrent pas dans son champ, ce qu'une de ses dispositions confirme dans le cas particulier des solvants d'extraction. Le législateur européen a justifié l'exclusion en estimant que les niveaux de sécurité apportés par la réglementation des additifs et des arômes étaient équivalents à ceux des produits relevant du

règlement « Novel Foods ». A noter qu'une telle justification pourrait s'appliquer à d'autres catégories de produits utilisés dans l'alimentation (nutriments, etc.).

IV- 1- Exemple des Produits enrichis en phytostérols / phytostanols

Décision 2000/500/CE de la Commission du 24 juillet 2000 [*notifiée sous le numéro C(2000) 2121*]

Décision 2004/333/CE de la Commission du 31 mars 2004 [*notifiée sous le numéro C(2004) 1243*]

Décision 2004/334/CE de la Commission du 31 mars 2004 [*notifiée sous le numéro C(2004) 1244*]

Décision 2004/335/CE de la Commission du 31 mars 2004 [*notifiée sous le numéro C(2004) 1245*]

Décision 2004/336/CE de la Commission du 31 mars 2004 [*notifiée sous le numéro C(2004) 1246*]

Les produits enrichis en phytostérols / phytostanols sont autorisés en tant que nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires.

Ces produits répondent à la catégorie des « *aliments ou ingrédients isolés à partir de végétaux* » (Article 1.2.e du règlement (CE) n°258/97).

Pour faciliter la lecture dans le reste du document, le terme « phytostérols / phytostanols » désignera aussi bien les formes libres que les formes estérifiées des phytostérols et phytostanols.

IV-1-a- Définition et intérêt :

Les phytostérols / phytostanols sont des familles de composés naturellement présents dans la fraction lipidique des plantes. Ils sont particulièrement abondants dans les graines oléagineuses, les noix, les légumineuses, etc.

Les phytostérols / phytostanols sont chez les végétaux les équivalents du cholestérol chez les animaux : ils entrent dans la composition et la structure des membranes cellulaires.

Du fait de leur structure moléculaire très proche de celle du cholestérol, les phytostérols / phytostanols interfèrent avec ce dernier et entraînent une diminution de l'absorption intestinale du LDL cholestérol (Low Density Lipoprotein cholesterol), notoirement connu sous le nom de « mauvais cholestérol ».

Le régime européen apporte 200 à 400 mg/j de phytostérols / phytostanols. Or à ce niveau de consommation, les phytostérols / phytostanols n'ont qu'un faible impact sur la baisse du LDL cholestérol sanguin.

Les études scientifiques montrent qu'une consommation régulière et suffisante de phytostérols / phytostanols permet de diminuer significativement le LDL cholestérol. Les produits enrichis en phytostérols sont donc destinés aux personnes qui souhaitent abaisser leur taux élevé de LDL cholestérol sanguin.

IV-1-b- Spécification d'emploi :

L'enrichissement en phytostérols et/ou phytostanols est autorisé dans différents produits :

Enrichissement **en phytostérols** (Décision 2000/500) :

- Matières grasses à tartiner

Enrichissement **en phytostérols / phytostanols** (Décisions 2004/333 à 2004/236) :

- Matières grasses à tartiner,
- Produits laitiers (type lait, yaourt, fromage)
- Boissons lactées ou à base de soja
- Assaisonnements pour salades et sauces épicées.

Des critères de composition et de pureté sont également précisés dans les décisions d'autorisation.

En outre, le règlement (CE) n°608/2004 spécifie un certain nombre de mentions obligatoires d'étiquetage sur l'emballage des produits enrichis en phytostérols / phytostanols :

- « Contient des stérols végétaux / stanols végétaux ajoutés ».

- Teneur en phytostérols/phytostanols dans la liste des ingrédients.

- Mentions de consommation :
 - Indication que le produit est destiné exclusivement aux personnes qui souhaitent abaisser leur taux de cholestérol sanguin.
 - Recommandation pour les patients sous hypocholestérolémiants de consommer les produits seulement sous contrôle médical.
 - Indication que les produits peuvent ne pas convenir aux femmes enceintes et allaitantes et aux enfants âgés de moins de cinq ans.
 - Quantité maximale conseillée de consommation journalière (3 g/jour de stérols / stanols ajoutés).
 - Importance d'un régime alimentaire équilibré et varié.

- Définition d'une portion de l'aliment / ingrédient concerné ainsi que la quantité de stérols / stanols contenus dans la portion.

** A noter qu'à travers les Décisions d'autorisation d'enrichissement, est également reconnue une allégation de santé dans la mesure où les autorisations sont accompagnées de l'obligation de mentionner cette phrase qui suggère ou implique l'existence d'un lien entre la consommation de phytostérols / phytostanols et l'abaissement du cholestérol sanguin.*

Documents sur ce thème :

- Avis du Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine du 6 avril 2000
- Avis du Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine du 26 septembre, 2002
- « Les phytostérols : une nouvelle approche diététique de l'hypercholestérolémie », Sang Thrombose Vaisseaux, Vol. 12, N°8, pp 483-490, Octobre 2000

IV-2- Procédure d'évaluation

Comme nous venons de le voir le règlement CE n° 258/97 a pour principaux objectifs d'assurer la libre circulation des NA et NIA au sein de l'Union européenne, la sécurité du consommateur et l'information adéquate et la non tromperie du consommateur.

Cinq ans après l'entrée en vigueur du règlement, la DG SANCO (Direction Générale de la Santé et de la Protection des consommateurs) a publié en juillet 2002 un document de réflexion sur la mise en oeuvre du Règlement. Elle y tire certaines conclusions sur les forces et les faiblesses du système. La DG SANCO y prévoit également la nécessité d'évolution du règlement « Novel Foods ». Cela a été partiellement fait en octobre 2003 avec la publication du règlement 1829/2003. Les produits consistant ou dérivant d'OGM, catégorie de produits initialement encadré par le règlement « Novel Food », font dorénavant l'objet de règles spécifiques. Cependant, un certain nombre de faiblesses du système soulevées par la DG SANCO n'ont pas encore fait l'objet d'améliorations, notamment en ce qui concerne le champ d'application du règlement et les procédures d'autorisation.

Les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients (au sens du règlement (CE) n°258/97) doivent faire l'objet d'une procédure d'autorisation préalable à leur mise sur le marché.

Il existe deux types de procédures d'autorisation de mise sur le marché :

- une **procédure principale**,
- une **procédure simplifiée**, pour les produits des catégories 1.2.d[1] et 1.2.e[2] substantiellement équivalents à des produits existants.

La constitution des dossiers de demande d'autorisation se fait sur la base des Recommandations de la Commission[3] publiées en juillet 1997.

[1] Catégorie de l'article 1.2.d : aliments et ingrédients composés de microorganisme, de champignons ou d'algues ou isolés à partir de ceux-ci.

[2] Catégorie de l'article 1.2.e : aliments et ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci et les ingrédients isolés à partir d'animaux [...].

[3] Recommandation 97/618/CE - JOCE L 253 du 16/09/1997.

IV-2-a- Procédure principale

Lorsque l'évaluation initiale est suffisante, l'autorisation consiste en une simple notification de l'Etat membre au demandeur qu'il peut mettre son produit sur le marché. Aucune Décision n'est publiée. Dans ce cas, la proposition du demandeur et les conclusions du rapport d'évaluation initiale constituent les termes de l'autorisation du nouvel aliment.

Lorsqu'une évaluation complémentaire est nécessaire ou lorsqu'une objection motivée est émise, l'autorisation de mise sur le marché prend la forme d'une Décision de la Commission publiée au Journal Officiel. La Décision définit la portée de l'autorisation et toutes les exigences auxquelles le NA et/ou le NIA doit se conformer : dénomination, conditions d'utilisation, étiquetage, ...

[1] Etat membre dans lequel le produit doit être mis sur le marché pour la première fois.

[2] En France, l'organisme scientifique compétent est l'Agence française de sécurité des aliments (AFSSA).

[3] Evaluation complémentaire effectuée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

[4] CPCASA : Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale

IV-2-b- Procédure simplifiée

(Notification de mise sur le marché)

La procédure simplifiée consiste en une notification du demandeur à la Commission européenne que le produit est mis sur le marché. Le demandeur doit fournir les éléments montrant que le produit est substantiellement équivalent à un produit existant. Toutefois, la Commission ou un Etat membre peut être en désaccord avec le demandeur concernant le statut d' « équivalent substantiel ». La Commission saisit alors le CPCASA qui tranche le différend. Si le CPCASA est d'avis qu'il n'y a pas équivalence substantielle, le produit devra suivre une procédure principale d'autorisation. Chaque année, la Commission européenne publie au Journal officiel un résumé des notifications de mise sur le marché qu'elle a reçues.

IV-2-c- Constitution des dossiers pour la demande d'autorisation de mise sur le marché

En juillet 1997, la Commission a publié des Recommandations (Recommandation 97/618/CE - JOCE L 253 du 16/09/1997) destinées :

- aux demandeurs concernant les informations requises lors de la demande ainsi que leur présentation,
- aux organismes nationaux compétents en matière d'évaluation scientifique concernant l'établissement des rapports d'évaluation initiale.

Les Recommandations contiennent notamment une classification des NA et NIA différentes de celles données dans le Règlement « Novel Foods ». Cette nouvelle classification est spécifique aux dossiers d'évaluation.

Trois classes sont proposées (hors OGM) :

- Produit chimique pur ou mélange simple issus de sources non génétiquement modifiées.
- Nouvel Aliment complexes issus de sources non génétiquement modifiées.
- Aliments produits par un procédé nouveau.

Des sous-classes tiennent compte de l'historique de consommation de la source du NA et NIA dans la Communauté européenne.

Les Recommandations proposent également des protocoles permettant d'identifier les informations essentielles requises en fonction de la classe à laquelle le produit appartient.

IV-3- les allégations santé des aliments fonctionnels

Un important projet de l'Union Européenne dédié à la science de l'alimentation fonctionnelle en Europe (Fonctionnal Food Science in Europe - FUFOSE), mené à l'initiative de l'ILSI (International Life Institute - Europe), a mis en évidence deux types d'allégations indissociables des aliments fonctionnels.

- « Allégation d'amélioration de fonctions » : la démonstration des effets de l'aliment fonctionnel repose sur des marqueurs validés exprimant l'amélioration de la fonction considérée.
- « Allégation de réduction du risque de maladies » : la démonstration repose sur des marqueurs validés de points intermédiaires de la maladie ou de la maladie elle-même.

Les scientifiques et les consommateurs s'intéressent à l'influence qu'exercent sur la santé ces aliments ou ingrédients fonctionnels. Si le temps qui s'écoule entre la consommation et l'apparition des effets est trop long, on doit alors faire appel à des critères d'efficacité intermédiaires : il s'agit des marqueurs ou « biomarqueurs ». Les biomarqueurs sont « des indicateurs qui mettent en évidence les changements effectifs ou possibles sur les organes, les tissus, les cellules ». On distingue les biomarqueurs liés aux allégations d'amélioration de fonctions : il s'agit donc des biomarqueurs d'exposition, les biomarqueurs des fonctions cibles et les biomarqueurs des réponses biologiques. Quant aux biomarqueurs de critères d'évaluation intermédiaires, ils sont liés aux exigences de réduction du risque de maladies. Prenons l'exemple des maladies cardiovasculaires, nous pouvons sonder les effets des composants alimentaires fonctionnels grâce à des marqueurs qui mettront en évidence une amélioration des fonctions cibles, comme par exemple une baisse du taux de cholestérol dans le sang. Un exemple de marqueur de réduction du risque de maladie viendrait montrer l'effet bénéfique sur l'obstruction des artères.

Le texte le plus récent concernant les allégations nutritionnelles a été adopté par la Commission du Codex Alimentarius lors de sa 22^e session en 1997 (CAC/GL 23-1997). Il distingue les allégations nutritionnelles des allégations santé.

Les allégations nutritionnelles sont de 3 sortes :

- Des allégations liées au contenu nutritionnel.
- Des allégations comparatives, sur l'apport énergétique ou le niveau de nutriments.

-Des allégations liées à la fonction d'un nutriment, décrivant le rôle physiologique de celui-ci dans la croissance, le développement et les fonctions normales de l'organisme.

Prenons l'exemple des oméga 3 : dans son rapport de 2003, l'AFSSA prévoit 4 allégations, par ordre croissant d'ordre nutritionnel. Le produit peut afficher :

-« source d'acides gras oméga 3 », s'il contient (pour 100g, 100ml ou 100 calories) au moins 15% de l'apport nutritionnel conseillé pour un homme adulte, soit 0,3g d'acide alpha-linolénique ou 18 mg de DHA.

-« riche en acides gras oméga 3 » s'il contient 30% des apports nutritionnels conseillés, soit le double.

-« participe au rééquilibrage des apports en acides gras oméga 3 » s'il a droit, au moins à la mention « source de » que son rapport oméga 6/oméga 3 est bon (inférieur à 5) et qu'il n'est pas trop gras (moins de 33% de calories lipidiques) ou pas trop riche en graisses saturées (moins de 30% des graisses).

Les allégations ne doivent jamais faire référence, même de façon implicite, au fait que le nutriment pourrait permettre de guérir, de traiter ou de prévenir une maladie.

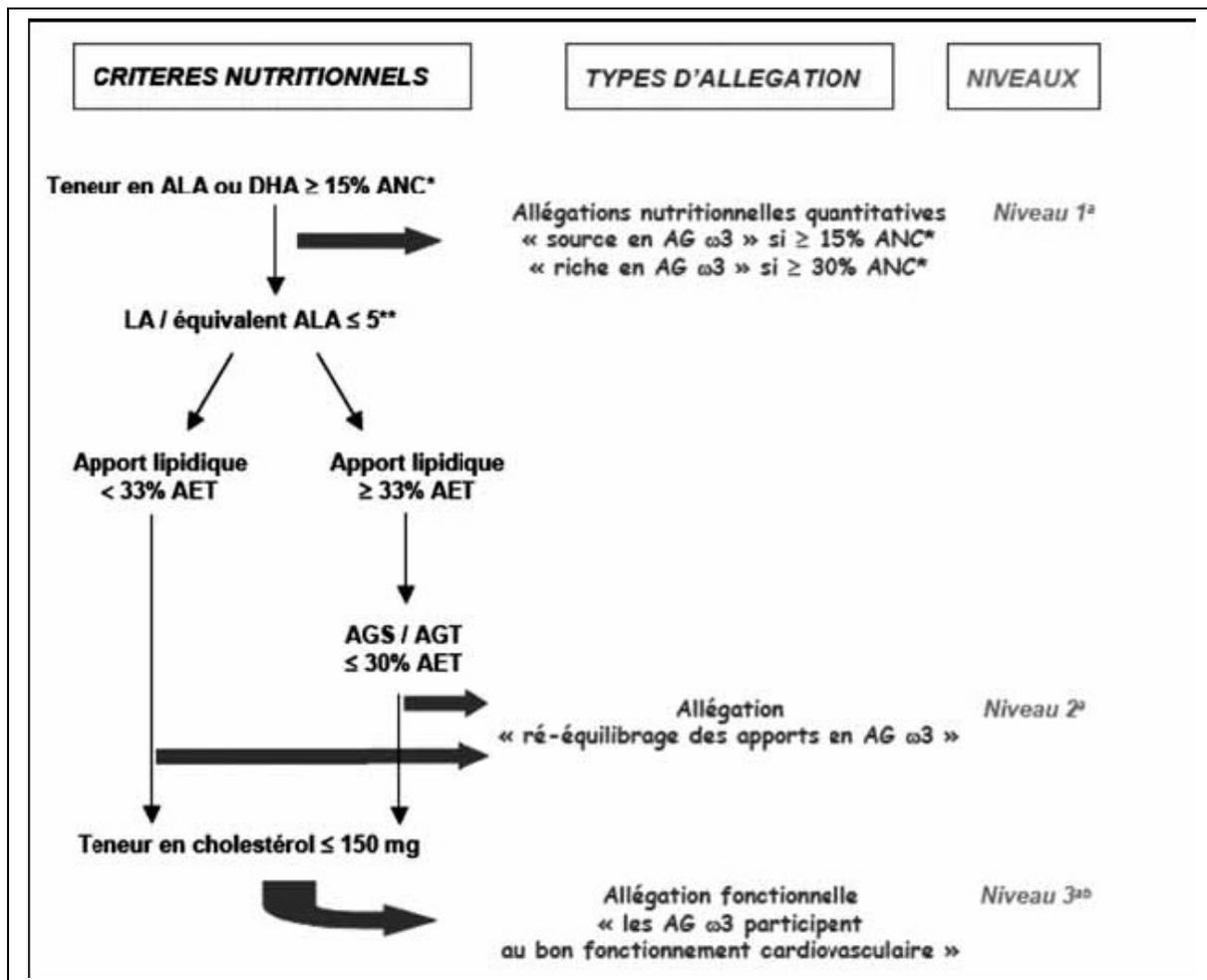


Figure 20: Oméga 3 et types d'allégations

En conclusion, si les aliments fonctionnels offrent un grand potentiel pour améliorer la santé et/ou lutter contre l'apparition de certaines maladies, la condition est qu'ils soient pris au sein d'un régime équilibré et d'un style de vie sain. Le sujet des

allégations de santé est de plus en plus d'actualité. Désormais, un large consensus et une structure légale dans l'UE seraient nécessaires pour protéger les consommateurs, promouvoir le commerce et encourager l'innovation dans l'industrie alimentaire. Les aliments fonctionnels constituent sans nul doute le plus grand défi des scientifiques, aujourd'hui et à l'avenir. La communication aux consommateurs est également vitale pour les aider faire des choix éclairés sur les produits alimentaires qu'ils aiment manger et le pharmacien de par son rôle conseil d 'acteur de la santé a également un rôle à jouer.

L'offre à l'officine

Le pharmacien d'officine, par la nature même de son métier, est au contact direct de la population et en tant qu'acteur majeur de la santé publique, il se doit de l'informer sur ces nouveaux produits phares que sont les compléments nutritionnels. L'offre est tellement vaste que nous nous limiterons ici à la présentation de quelques uns de ces compléments à base d'acides gras oméga 3 que les laboratoires ont mis au point pour les personnes ayant des problèmes cardiovasculaires. En effet la communication au sujet des oméga 3 est telle que l'on parle souvent de « révolution des oméga 3 », il nous est donc apparu plus approprié de nous intéresser ici aux compléments nutritionnels qui suscitent le plus de questions de la part des consommateurs.

Les compléments nutritionnels à base d'oméga 3

Les acides gras et d'une manière générale, l'équilibre en acides gras de l'alimentation, n'ont jamais suscité autant d'intérêt. Avec pour conséquence pratique, la multiplication des aliments affichant une modification de la composition des lipides au profit des oméga 3. A l'officine également, le marché des compléments nutritionnels vibre au rythme de ces nouveaux ingrédients et fait aujourd'hui la part belle aux oméga 3.

Ils se sont forgé une telle notoriété qu'ils représentent à eux seuls une véritable promesse et les laboratoires n'hésitent plus à les exploiter pour nommer leurs produits : CardiOM3® (laboratoire Isodis Natura), Mega 65® ,(laboratoire Arkopharma) Oméga 3 Chauvin®,(laboratoire Chauvin) Molval Oméga 3® (Merck Medication) Mix-alpha 3® (laboratoire Synergia) etc., autant de noms explicites qui surfent sur la vague médiatique des oméga 3.

Mais choisir un complément alimentaire à base d'oméga 3 n'est pas une mince affaire. Quel est le plus efficace ? quel est le plus sûr ?

I- Les critères de choix :

« Presser » le poisson ne suffit pas, selon Stéphane Lozachmeur, président de la société Polaris, qui fournit 85% du marché diététique français en huile de poissons, et quatre critères sont déterminants :

- la provenance des poissons**
- le processus de fabrication**
- l'absence de polluants et la stabilité du produit**
- le dosage en EPA et DHA**

Les poissons bleus (sardines, maquereaux, harengs) du Chili ou du Maroc sont préférables car ces provenances géographiques sont éloignées des zones industrielles. Et les poissons sélectionnés ont une croissance rapide, ce qui garantit une moindre accumulation des métaux.

Une fois extraites, les huiles de poissons doivent être enrichies en acides eicosapentaénoïque, selon un procédé enzymatique naturel. Il augmente la concentration en actifs, ce qui permet d'absorber une moindre quantité d'huile, diminuant ainsi la taille des capsules ou la posologie quotidienne. Un autre objectif doit être de garantir pour chaque capsule d'oméga 3 l'absence totale de contaminants (mercure, plomb, etc.) pesticides, polychlorobiphényles et dioxines. Il existe un procédé, dénommé EPAX™, qui permet de débarrasser les huiles de poissons de tout polluant et d'obtenir des valeurs à la limite du détectable, bien en dessous des normes européennes. Cette nouvelle technique de dépollution des huiles de poisson passe par une distillation moléculaire. Les toxines environnementales ciblées par ces étapes de purification englobent notamment les PCB, les métaux lourds comme le mercure et le plomb, les dioxines, ... Un mélange d'esters (co-solvant) est ajouté à l'huile avant la distillation. C'est un sous-produit de l'étape de production des esters d'éthyle oméga-3. Lorsque ces esters sont totalement distillés, l'élimination des polluants est optimale. Les huiles de poisson EPAX™, hautement purifiées, ne contiennent plus aucune trace de contaminants.

Les oméga-3 des huiles de poisson sont actuellement disponibles sous deux formes : une naturelle que l'on trouve dans les huiles de poisson, les triglycérides, et une synthétique obtenue par voie chimique, les concentrés d'esters éthyliques.

Le terme huile de poisson naturelle est synonyme du fait qu'aucun produit chimique synthétique n'a été utilisé ou ajouté au cours du processus de fabrication et que les acides gras oméga-3 sont restés dans leur état naturel sous la forme de triglycérides.

La biodisponibilité de ces deux formes est très différente : les esters éthyliques auraient une biodisponibilité moitié moins importante que la forme naturelle.

Une étude a comparé l'absorption, après une dose unique, de différentes formes d'huiles de poisson. La forme naturelle, les triglycérides, était trois fois mieux absorbée que la forme synthétique. Une autre étude a regardé la biodisponibilité d'EPA et de DHA et a constaté que les formes esters éthyliques étaient respectivement 40 % et 48 % moins bien absorbées que les formes naturelles triglycérides.

Une des raisons pouvant expliquer la faible biodisponibilité de la forme ester éthylique serait sa plus grande résistance aux enzymes digestives. Au cours de la digestion, les lipases pancréatiques hydrolysent l'huile pour libérer les acides gras. Cette étape prépare l'absorption ultérieure des acides gras. Des travaux ont montré que la forme ester éthylique est 10 à 50 fois plus résistante au processus enzymatique que la forme naturelle triglycérides.

II- Quelques exemples de produits vendus à l'officine à base d'oméga 3 :

Tous ces produits sont indiqués en complément des régimes hypocholestérolémiantes ou régimes hypolipidiques ou pour un bon

fonctionnement cardiovasculaire mais ne sont à utiliser uniquement en complément d'une alimentation diversifiée, qui à elle seule, assure un bon équilibre nutritionnel.

II-1- CardiOM3® (Isodisnatura)



Fabrication :

CardiOM3 est une huile de qualité pharmaceutique fabriquée exclusivement à partir de poissons sauvages (anchois, sardines et thons).

Chaque étape de la fabrication est effectuée selon les normes alimentaires ou pharmaceutiques « GMP » (Good Manufacturing Practices) afin de garantir une huile de qualité pharmaceutique, conforme aux standards ISO 9001. En plus des contrôles rigoureux réalisés lors des étapes de production, Isodisnatura fait procéder périodiquement par un laboratoire indépendant, Oleotest NV, à des analyses sur les stocks de produit afin d'en contrôler la qualité au cours de leur durée de vie.

Composition :

- Huile : huile de poissons sauvages concentrée sous forme d'esters éthyliques (titrée à 85% minimum d'oméga 3) avec un taux unique en DHA (70%)
- Antioxydant : Levure de sélénium, extrait naturel certifié non OGM de vitamine E
- Gélifiant : cire d'abeille et silice colloïdale
- Contenant : gélatine de poisson, glycérine et oxyde de fer rouge.

Valeurs nutritionnelles et énergétiques : (Tableaux 14 et 15)

| | Pour 3 capsules | AJR | % AJR par dose journalière |
|------------------|-----------------|-----|----------------------------|
| Vitamine E, mg | 5,4 | 10 | 54% |
| Sélénium, microg | 60 | 70 | 86% |

| Composition | Par capsule mg | Pour 3 capsules mg | Pour 100g % total |
|-----------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Lipides | 583 | 1749 | 65,0 |
| AGS | 2 | 6 | |
| AGMI | 8 | 24 | |
| AGPI | 573 | 1719 | |
| Dont Oméga 3 | 500 117 | 1500 350 | |
| Dont EPA | 350 | 1050 | |
| Dont DHA | | | |

Posologie :

La dose initiale conseillée est de 3 capsules par jour, pour un apport quotidien de 1050mg (1,05g) de DHA et 350mg d'EPA correspondant à un total de 1,5g d'oméga 3 par jour.

Il est conseillé de prendre les capsules soit au début d'un repas, soit le soir au coucher, pour éviter la possibilité d'arrière goût de poisson. Cependant les capsules peuvent être prises indifféremment en une seule fois ou réparties en plusieurs prises dans la journée.

Les études scientifiques sur l'incorporation des acides gras essentiels dans les membranes des cellules suggèrent qu'il faut environ 3 mois pour pallier une déficience en acides gras oméga 3 et renouveler complètement les tissus.



Composition:

-Huile de chair de poisson

-Hydrolysât de protéines de poisson, le Gabolysat® PC 60 : peptides bio-actifs obtenus par hydrolyse de protéines de *Molva dypterygia* ou lingue bleue (poisson des mers froides).

Soit 380 mg d'oméga 3 dont 40 mg de EPA et 25 mg de DHA

- Lécithine de soja

- antioxydants tocophérols naturels

- gélatine de poisson

- glycérine

-gomme laque (E 904)

Valeur nutritionnelle : (Tableau 16)

| INFORMATIONS NUTRITIONNELLES | pour 4 capsules | pour 100 g |
|------------------------------|-----------------|------------|
| Kcal | 10 | 590 |
| KJ | 40 | 2470 |
| Peptides | 600 mg | 38 g |
| Lipides | 747 mg | 48 g |
| Glucides | 4 mg | 0,3 g |

| COMPOSITION DES LIPIDES | pour 4 capsules | pour 100 g |
|-------------------------|-----------------|------------|
| Acides Gras Oméga-3 | 320 mg | 21 g |
| dont EPA | 160 mg | 10 g |
| dont DHA | 100 mg | 6 g |
| Vitamine E | 2 mg | 120 mg |

Posologie :

2 capsules à avaler sans croquer, 2 fois par jour, au début des repas. Il est recommandé une utilisation de 3 mois à renouveler périodiquement.

Les oméga 3 sont avant tout des nutriments mais leurs effets spécifiques en fonction des doses ou de leur nature chimique peuvent leur permettre de prétendre au statut de médicament et de quitter celui des compléments alimentaires.

C'est ainsi que Maxepa® et Triglistab® ont une AMM et sont indiqués dans les hypertriglycéridémies en association à un régime pauvre en lipides et que Omacor® est remboursable en post-infarctus.

II-3- Maxepa® (Pierre Fabre)

Composition :

- Huile naturelle de chair de poisson contenant 30% au minimum d'acides gras polyinsaturés oméga 3 dont 18% de EPA (180mg) et 12% de DHA (120mg).**
- Acétate de tocophérol 1,75 mg pour une capsule.**

Posologie :

2 capsules 3 fois par jour au cours des repas.

Indication :

Hypertriglycéridémies endogènes, isolées ou prédominantes, chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate.

Suite à un avis de la Commission de la transparence, le Maxepa® (Oméga 3 polyinsaturés) n'est plus remboursé par la Sécurité sociale (arrêté du 23 juillet 1998).

II-4- Omacor® (Pierre Fabre)

Composition :

Présenté sous forme de capsules molles, Omacor® est composé d'acides gras polyinsaturés oméga 3 concentrés à 90% et de vitamine E (alphatocophérol).

Cette nouvelle spécialité renferme en fait des esters éthyliques d'acides oméga 3 1000mg équivalent à 840 mg d'esters éthyliques d'EPA et de DHA et 4mg d'alphatocophérol pour une capsule molle.

Posologie :

En postinfarctus du myocarde, Omacor s'administre à raison de une capsule par jour.

En cas d'hypertriglycéridémie, la posologie initiale est de 2 capsules par jour, cette dose pouvant être augmentée à 4 capsules par jour.

Omacor s'avale au moment des repas afin d'éviter l'apparition de troubles gastro-intestinaux.

Indication :

Seul Omacor® qui a une AMM dans les hypertriglycéridémies et dans la prévention secondaire après un infarctus, est remboursé à 65% dans cette dernière indication en association aux traitements de référence (incluant les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Omacor a un effet sur les lipides sériques entraînant une baisse du taux de triglycérides secondaire à la baisse des VLDL (lipoprotéines de très faible densité) ainsi que sur l'hémostase et la pression artérielle.

Omacor diminue la synthèse hépatique des triglycérides car l'EPA et le DHA sont de mauvais substrats pour les enzymes de la synthèse des triglycérides et inhibent l'estérification d'autres acides gras.

L'augmentation de la bêta-oxydation des acides gras dans les peroxysomes hépatiques contribue également à la diminution des triglycérides en réduisant la quantité d'acides gras libres disponibles pour leur synthèse. L'inhibition de cette synthèse contribue à une diminution des VLDL.

Nous venons de voir à travers l'exemple des oméga 3 comment certains ingrédients sont devenus la pierre angulaire pour tout développement de

compléments nutritionnels. Outre ces précieux acides gras, d'autres ingrédients tels que les extraits végétaux « méditerranéens »(riches en flavonoïdes, caroténoïdes, polyphénols etc...) supportent ces concepts novateurs en matière de protection cardiovasculaire et dynamisent le marché.

Le consommateur, plus que jamais préoccupé par son alimentation et sa santé, recompose volontiers sa nourriture et se complémente en se tournant volontiers vers son pharmacien. Des attentes des consommateurs à l'analyse des circuits de distributions, en passant par les stratégies des laboratoires et leurs outils de communication, le pharmacien doit donc être capable de conseiller ces nouveaux ingrédients pour être dans une démarche de « pharmacien conseil » et non dans une optique de « supermarché de la complémentation ». Compte tenu de l'offre pléthorique, les pharmaciens vont devoir faire une sélection dans leur référencement et questionner leurs partenaires commerciaux.

L'alimentation, la nutrition, les comportements alimentaires des français sont devenus un sujet permanent d'intérêt, de préoccupation, voire d'inquiétude, tant pour le grand public que pour les pouvoirs publics. Parallèlement de nombreuses études ont révélé l'importance de l'alimentation dans la prévalence des maladies cardiovasculaires ainsi que l'existence de groupes à risque dont les besoins sont parfois mal couverts.

C'est ainsi qu'est apparue la supplémentation nutritionnelle avec une mise en exergue de plus en plus importante des ingrédients à la base de tous ces compléments nutritionnels.

Prendre régulièrement des oméga 3, des flavonoïdes ou des polyphénols, que ce soit par le biais de l'alimentation ou de capsules de suppléments alimentaires, est bénéfique pour la santé car ils peuvent apaiser et prévenir certains troubles et prévenir des maladies notamment chroniques. Ceci a été maintes fois prouvé, notamment dans le domaine cardiaque. Mais d'autres domaines font la part belle à ces nouveaux ingrédients, notamment dans les domaines aussi variés que l'ophtalmologie, la psychiatrie, la rhumatologie...la supplémentation nutritionnelle a donc de beaux jours devant elle.

Mais la réglementation va devoir évoluer pour encadrer ce nouveau phénomène car les messages nutritionnels de plus en plus présents dans les médias, sur les emballages ou encore dans les communications des acteurs publics viennent assouvir la soif de connaissance des consommateurs parfois un peu perdus dans le flot des allégations. Et le pharmacien, en tant qu'homme de conseil, proche de la population et facilement accessible, devra fournir les recommandations nécessaires pour éviter les accidents.

BIBLIOGRAPHIE

Anderson et al., Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257: 2176

Assman ed. MMV Medizin Verlag, München, 1989. Assman et Schulte. Results and conclusions of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study 87-121 In Lipid metabolism disorders and coronary heart disease.

Aviram and Eias. Dietary olive oil reduces low density lipoprotein uptake by macrophages and decreases the susceptibility of the lipoprotein to undergo lipid peroxidation. Annals of Nutrition and Metabolism, 1993; 37: 75-84

Barrie, Effects of garlic oil on platelet aggregation, serum lipids and blood pressure in humans. Journal of Orthomolecular Medicine 1987; 2(1):15-21.

Beitz et al., Vitamins-dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. Eur J Clin Nutr. 2002 Jun ; 56(6) :539-45.

Belleville. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. Nutrition 2002 Feb;18(2):173-7.

Billman et al., prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega 3 polyunsaturated fatty acids in dogs. Circulation, 99: 2452 (1999)

Boveris et al., Inhibition by wine polyphenols of peroxynitrite-initiated chemiluminescence and NADH oxydation. Ann N Y Acad Sci. 2002 May;957:90-102.

Brenes et al., Phenolic compounds in Spanish olive oils. J Agric.Food Chem. 1999;47:3535-40.

Burns et al., Alcohol consumption and mortality: is wine different from other alcoholic beverages?Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001 Aug;11(4):249-58.

Carando et al., Boissons alcoolisées et cardiopathies ischémiques. Cahiers de nutrition et de diététiques, 1998:33, 3 : 182-187.

Code du Médicament, Dir. CE 2001/83, modifiée par dir. 2004/27

Connor et Connor. Dietary fatty acids and cholesterol effects on the plasma lipids and lipoproteins. In WOODFORD F.P, DAVIGNON J., SNJDERMAN A. Eds. Atherosclerosis X. Amsterdam. Elsevier Science B.V. 1995, 275-83

Corrao et al., Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis.Addiction. 2000 Oct;95(10):1505-23.

Criqui et Ringel. Does diet or alcohol explain the French paradox?Lancet. 1994 Dec 24-31;344(8939-8940):1719-23.

Cullinen, olive oil in the treatment of hypercholesterolemia. Med Health R. 2006 Mar;89(3):113.

De Lorgeril et al., Dietary prevention of sudden cardiac death. Eur. Heart J., 23:277(2002)

De Lorgeril et al., Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet, 343: 1454 (1994)

De Lorgeril et Salen, Diet as preventive medicine in cardiology. Curr. Opin. Cardiol. 15:364 (2000)

Denke et Grundy. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. Am J Clin Nutr. 1992; 56:1244-48

Di Castelnuovo et al., Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation. 2002 Jun 18;105(24):2836-44.

Djousse et al., Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. Stroke. 2002 Apr;33(4):907-12.

Doll. One for the hearth. BMJ. 1997 DEC 20-27;315(7123):1664-8.

Ducimetiere et al., Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque. L'étude prospective parisienne. Paris, Editions INSERM, 1981

Espino-Montoro et al., Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 1996; 6:147-154.

Ferrières et al., Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in Southwestern France between 1985 and 1990 (The MONICA Project Toulouse). Am J Cardiol. 1995;75: 1202-5.

Fournier et Nadeau. Les effets sur la santé de la consommation modérée d'alcool. Département de Psychologie, Université de Montréal 1997. [Consulté le 29 novembre 2002] <http://www.educalcool.qc.ca>

Friedman et Kimball. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. Am J Epidemiol. 1986 Sep;124(3):481-9.

Giron et al., Effect of long term feeding of olive oil and sunflower oil on fatty acid composition and desaturation activities of liver microsomes. Biochemistry International. 1989; 19 : 645-656.

Gronbaek. Type of alcohol and mortality from cardiovascular disease. Food Chem Toxicol. 1999 Sep-Oct;37(9-10):921-4.

Grundy et Denke, Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. J Lipid Res. 1990; 31 1149-72

Gutierrez et al., Effect of olive ripeness on the oxidative stability of virgin olive oil extracted from the varieties picual and hojiblanca and on the different components involved. J Agric. Food Chem 1999;47:121-7.

Hayes et Kholza, Dietary fatty acid thresholds and cholesterolemia. FASEB J. 1992; 6: 2600-07

Hennekens et al., Effects of beer, wine, and liquor in coronary deaths. JAMA 1979 Nov 2;242(18):1973-4.

Hu et Willett, Optimal diet for prevention of coronary heart disease. JAMA 288:2569 (2002)

Isaacsohn et al., Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins. Archives of Internal Medicine 1998; 158:1189-94.

Jacotot et al., Premiers résultats d'un régime de 6 mois à base d'huile d'olive dans une communauté humaine fermée. Médecine et Chirurgie Digestive. 1982 ; 11 : 605

Judd et al., Dietary trans fatty acids effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. Am J Clin Nutr. 1994; 59:861-8

Kasaniemi et al. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. J Clin Invest. 1987; 80:578-81

Keys A. (ed) (7 articles). Coronary heart disease in seven countries. Circulation, 1970; 41 (suppl 1): 120-122

Keys et al., Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. Lancet 1957; II; 955-66

Keys et al., The diet and 15 year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol 1996; 124. 903-15

Kiechl et al., Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. Stroke 1998 May;29(5):900-7.

Kiritsakis et al., Olive oil: a review. Adv. Food Res. 1987;31:453-82.:453-82.

Klasy. Commentary: could abstinence from alcohol be hazardous to your health? Int J Epidemiol. 2001 Aug;30(4):739-42.

Kuller, Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. Nutr Rev. 2006 Feb;64(2 Pt 2):S15-26.

Makheja, Antiplatelet constituents of garlic and onions. Agents Actions 1990; 29(3-4):360-63.

Marques-Vidal et al., Different alcohol drinking and blood pressure relationships in France and Northern Ireland The PRIME Study. *Hypertension* 2001;38:1361-6.

Marti et al., Serum cholesterol, blood pressure and mortality implication from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986; 2:933-40

Mensink. Effect of the individual saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(suppl)-711S-14S

Messerer et al., Sociodemographic and health behaviour factors among dietary supplement and natural remedy users. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Dec ; 55(12) :1104-10.

Monnier et al., Alimentation et athérosclérose-II Les mécanismes d'action et les stratégies diététiques. *STV* 1997, 9 :428-37

Nestel et al., Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lip Res.* 1992; 33:1029-36

Nicolaïew et al., Comparison between extra virgin olive oil and oleic acid rich sunflower oil : effects on postprandial lipemia and LDL susceptibility to oxidation. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 1998; 42: 251-260.

Pace-Asciak et al., Wine and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin chim Acta* 1996 Mar 15;246(1-2): 163-82.

Psomiadou et al., alpha-tocopherol content of Greek virgin olive oils. *J Agric. Food Chem.* 2000;48:1770-5.

Owen et al., Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem. Toxicol.* 2000;38:647-59.

Ravnskov, Cholesterol lowering trials in coronary heart disease frequency citation and outcome. *Br. Med. J.* 1992; 305:15-9

Renaud et De Lorgeril, Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for coronary heart disease. *The Lancet* 1992;339:1523-26.

Renaud et Ruf. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin Chim Acta.* 1996 Mar 15; 246(1-2):77-89.

Rimm et al., Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996 Mar 23;312(7033):731-6.

Rimm et al., Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996 Mar 23;312(7033):731-6.

Rimm et Stampfer. Wine, beer, and spirits: are they really horses of a different color? Circulation. 2002 Jun 18; 105(24):2806-7.

Ruf et al., Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995 Jan; 15(1):140-4.

Ruiz-Gutierrez et al., Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. Journal of Hypertension. 1996; 14 : 1483-1490.

St Leger et al., Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. Lancet. 1979 May 12;1(8124):1017-20.

Stamler et al., for the MRFIT research group. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-8

The Framingham Diet Study. Diet and the regulation of serum cholesterol. In KANNEL W.B, GORDON Eds. The Framingham Study an epidemiological investigation of cardiovascular disease.

Tholstrup et al. Effect on blood lipids, coagulation on fibrinolysis of a fat high in myristic acid and a fat high in palmitic acid. Am J Clin Nutr. 1994; 60: 919-25

Truelsen et al., Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke : the Copenhagen city heart study. Stroke. 1998 Dec;29(12):2467-72.

Tunstall-Pedoe et al., For the WHO MONICA project. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37 WHO MONICA projects populations. Lancet 1999;353:1547-57

Ursini et Sevanian. Wine polyphenols and optimal nutrition.Ann N Y Acad Sci 2002 May;957:200-9

Visioli et al., Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. Life Sciences. 1998; 62 : 541-546.

Visioli et al., Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans. FEBS Lett. 2000;468:159-60.

Watts et al., Dietary fatty acids on progression of coronary disease in men. Am J Clin Nutr. 1996; 64:202-09

Woo et al., Westernization of Chinese adults and increased subclinical atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19: 2487-93.

www.arcol.asso.fr

www.nutranews.fr

Nom- Prénoms : RAINGEARD Muriel Stéphanie

Titre de la thèse : Aliments-santé et maladies cardiovasculaires :
« Les nouveaux ingrédients »

Résumé de la thèse :

L'évolution des comportements alimentaires est devenue un véritable sujet de société et le lien entre alimentation et santé cardiovasculaire apparaît aujourd'hui comme une évidence. Ceci a permis au marché des compléments alimentaires de se développer et même d'évoluer, puisque les ingrédients présentant un intérêt certain pour la santé cardiovasculaire, autrefois face cachée des compléments nutritionnels, sortent aujourd'hui de l'ombre et sont de plus en plus mis en avant, que ce soit dans la presse ou sur les emballages, créant ainsi un formidable engouement pour ces produits réputés bons pour la santé.

Mots clés : athérosclérose, aliments santé, nouveaux ingrédients, réglementation

Jury :

Président : M. BARD

Professeur de Biochimie

Assesseurs : Mme NAZIH

Maître de Conférence en Biochimie

Mme BOBIN

Maître de Conférence en Pharmacologie

Mlle AUGER

Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur :

18 Résidence Les Clarisses, 95 BD Georges Pompidou
85800 ST GILLES CROIX DE VIE