



**HAL**  
open science

## Le Thé : origine, actualité et potentialités

Marthe Krieps

► **To cite this version:**

Marthe Krieps. Le Thé : origine, actualité et potentialités. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01733062

**HAL Id: hal-01733062**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733062>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**LE THE : ORIGINE, ACTUALITE ET  
POTENTIALITES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 juillet 2009

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par Marthe KRIEPS

Née le 12 septembre 1982

A Luxembourg

**Membres du Jury**

**Président : Mme. D. LAURAIN-MATTAR, Professeur**

Juges : Mme. B. MOREAU, Maître de Conférences  
Mme. T. GOEDERT, Docteur d'Etat en Pharmacie

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**

Chantal FINANCE

**Vice-Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**

Janine SCHWARTZBROD

**Responsable de la Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :**

Gérald CATAU

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH :**

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

**Doyen Honoraire :** Claude VIGNERON

**Professeur Emérite :** Gérard SIEST

**Professeurs Honoraires**

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

**Maîtres de Conférences Honoraires**

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**Assistante Honoraire**

Marie-Catherine BERTHE

## ENSEIGNANTS

### PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAI.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie

Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD..... Anglais

#### **ASSISTANT**

Annie PAVIS..... Bactériologie

#### **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

Anne-Pascale PARRET..... Directeur  
 Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-  
 Odontologie

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES »



« La consommation du vrai thé – je veux dire du bon thé – permet d’étancher la soif, de dissiper la stagnation des aliments non digérés dans l’estomac et de guérir certaines maladies.... L’infusion du thé a le mérite d’améliorer l’acuité visuelle, de favoriser les activités du cerveau, d’évacuer le stress et de rafraîchir la bouche trop grasse. C’est pourquoi je dirai qu’on ne peut pas vivre sans prendre de thé, ne serait-ce qu’un seul jour. »

Hua Tuo, chirurgien de la fin de la dynastie des Han orientaux

Aux environs de 220 après J.-Christ

## **REMERCIEMENTS**

**A la présidente du jury**, Madame le professeur D. LAURAIN-MATTAR, Professeur en pharmacognosie, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Je la remercie pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, qu'elle trouve ici le témoignage de mon respect profond.

**A ma directrice de thèse**, Madame B. MOREAU, Maître de Conférences en pharmacognosie, qui m'a apporté toute son aide dans le choix de mon sujet et dans sa réalisation, grâce à ses conseils et en me proposant de la documentation. Je la remercie de sa gentillesse et de sa disponibilité, qu'elle trouve ici le témoignage de ma gratitude profonde.

**A mon juge et maître de stage**, Madame T. GOEDERT, Docteur d'Etat en Pharmacie, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et de m'apporter les conseils nécessaires dans l'exercice quotidien à l'officine. Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements sincères.

**A mes parents**, pour tout le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études et de ce travail. Je vous remercie de votre patience et de tous ces gestes qui m'ont permis de les terminer dans les meilleures conditions. Merci aussi pour tous les moments de bonheur qu'on a partagé, et qui nous ont davantage rapprochés. Retrouvez ici mes remerciements affectueux.

A tous mes amis les plus proches qui m'ont apporté leur soutien pendant ces années, et avec lesquels j'ai pu partager des moments de bonheur uniques.

A Nancy, je pense particulièrement à **Amélie**, aux deux **Aurélies**, à **Hélène**, **Amandine**, **Aurélia** et **Christelle**. Que ces amitiés perdurent une fois qu'on aura définitivement quitté les bancs de la faculté.

Un grand merci aussi à **Nadia** et **Sonia**, mes amies de longue date, pour leur présence, leurs encouragements et les joyeux souvenirs.

**A toute ma famille**, avec toute mon affection.

A tout ceux que j'ai oublié de citer ici, et qui m'ont à un moment ou un autre soutenue et permis d'arriver au but que j'ai atteint aujourd'hui.

Bonne lecture à ceux qui s'appêtent à tourner ces pages.

## SOMMAIRE

**INTRODUCTION..... 22**

### **PREMIERE PARTIE : HISTOIRE DU THE**

**1. L'HISTOIRE DU THE DANS LA CULTURE CHINOISE .... 24**

**1.1. Les légendes chinoises du thé ..... 24**

**1.2. Le thé en tant que médicament avec les Zhou..... 25**

**1.3. Les lettrés de l'époque de la dynastie des Han ..... 25**

**1.4. L'époque des trois royaumes et Kong Ming..... 25**

**1.5. La dynastie Tang ..... 26**

**1.6. La dynastie Song..... 27**

**1.7. La dynastie des Yuan ..... 28**

**1.8. La dynastie Ming..... 28**

**1.9. La dynastie Qing..... 29**

**2. LE THE QUITTE LA CHINE..... 29**

**2.1. Le thé arrive au Japon ..... 29**

**2.2. Le thé arrive en Europe et aux Etats-Unis ..... 30**

**2.2.1. Les Hollandais ..... 30**

**2.2.2. L'importation du thé en Grande-Bretagne..... 31**

**2.2.2.1. L'arrivée du thé en Angleterre ..... 31**

**2.2.2.2. Qui déguste le thé ? ..... 31**

**2.2.2.3. L'histoire des « clippers » ..... 32**

**2.2.2.4. La « Boston tea-party » ..... 33**

2.2.3. L'arrivée du thé en France.....	34
2.2.4. L'arrivée du thé aux Etats-Unis.....	35
<b>3. ORIGINE GEOGRAPHIQUE DU THE.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Les principaux pays producteurs, importateurs et consommateurs de thé.....</b>	<b>35</b>
3.1.1. Les principaux pays producteurs.....	36
3.1.2. Les principaux pays importateurs et consommateurs .....	37
<b>3.2. Evolution de la production mondiale du thé .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2.1. La production de thé en Inde .....</b>	<b>38</b>
3.2.1.1. L'appellation Darjeeling .....	38
3.2.1.2. L'appellation Assam .....	39
3.2.1.3. L'appellation Nilgiri.....	39
<b>3.2.2. La production du thé en Chine .....</b>	<b>39</b>
3.2.2.1. La province de Zhejiang.....	39
3.2.2.2. La province du Fujian .....	39
3.2.2.3. La province du Sichuan.....	40
3.2.2.4. La province du Yunnan .....	40
<b>3.2.3. La production du thé au Sri Lanka .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.4. La production du thé au Kenya .....</b>	<b>41</b>

## DEUXIEME PARTIE : BOTANIQUE

<b>1. ETUDE BOTANIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>1.1. Origine du nom « thé » et évolution de la classification .....</b>	<b>42</b>
<b>1.2. Classification botanique.....</b>	<b>42</b>
<b>1.3. Description de <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze .....</b>	<b>43</b>
1.3.1. La plante.....	43
1.3.2. La feuille.....	45
<b>1.4. Les drogues à la Pharmacopée française .....</b>	<b>45</b>
<b>1.4.1. Etude du thé noir .....</b>	<b>45</b>
1.4.1.1. Etude macroscopique .....	46
1.4.1.2. Etude microscopique .....	46
<b>1.4.2. Etude du thé vert.....</b>	<b>48</b>
1.4.2.1. Etude macroscopique .....	48
1.4.2.2. Etude microscopique .....	49
<b>1.5. Les falsifications possibles .....</b>	<b>49</b>
<b>2. PROCEDES D'OBTENTION DES THES.....</b>	<b>49</b>
<b>2.1. Conditions de culture .....</b>	<b>49</b>
<b>2.2. Facteurs déterminants pour la récolte .....</b>	<b>51</b>
2.2.1. La latitude .....	51
2.2.2. Le terroir .....	52
<b>2.3. Technique de la cueillette .....</b>	<b>52</b>
2.3.1. La cueillette « impériale » ou P+1.....	54
2.3.2. La cueillette fine ou P+2.....	54

2.3.3. La cueillette « grossière » ou P+3.....	54
<b>2.4. Procédé d'obtention du thé noir .....</b>	<b>55</b>
2.4.1. Le flétrissage ou séchage.....	55
2.4.2. Le roulage.....	56
2.4.3. La fermentation.....	57
2.4.4. La dessiccation.....	58
2.4.5. Le tamisage et l'emballage .....	58
2.4.6. Le procédé CTC ou « crushing-tearing-curling » .....	59
<b>2.5. Procédé d'obtention du thé vert.....</b>	<b>60</b>
<b>2.6. Procédé d'obtention du thé Oolong.....</b>	<b>61</b>
<b>3. LES GRADES DU THE.....</b>	<b>61</b>
<b>3.1. Les grades du thé noir.....</b>	<b>62</b>
3.1.1. Les feuilles entières.....	62
3.1.1.1. Les grades F.O.P. ....	62
3.1.1.2. Le grade O.P.....	62
3.1.1.3. Le grade P.....	62
3.1.2. Les feuilles brisées : le grade B.O.P.....	63
3.1.3. Les fragments de feuilles issus du tamisage des feuilles brisées.....	63
<b>3.2. Les grades du thé vert.....</b>	<b>63</b>
<b>3.3. Les grades du thé Oolong .....</b>	<b>64</b>
<b>4. TEMPS ET TEMPERATURES D'INFUSION, AINSI QUE QUELQUES EXEMPLES DE THES.....</b>	<b>64</b>
<b>4.1. Table d'infusion des divers thés.....</b>	<b>64</b>

<b>4.2. Quelques exemples de variétés des différentes couleurs et origines géographiques du thé .....</b>	<b>65</b>
---	-----------

## **TROISIEME PARTIE : COMPOSITION CHIMIQUE**

<b>1. COMPOSITION CHIMIQUE GENERALE DE LA FEUILLE .....</b>	<b>67</b>
<b>2. LES POLYPHENOLS .....</b>	<b>71</b>
<b>2.1. Généralités sur les polyphénols.....</b>	<b>71</b>
<b>2.2. Les différentes familles chimiques des polyphénols.....</b>	<b>72</b>
<b>2.2.1. Les flavonoïdes.....</b>	<b>73</b>
2.2.1.1. Les flavanols .....	73
2.2.1.2. Les flavonols .....	75
<b>2.2.2. Les acides-phénols .....</b>	<b>76</b>
2.2.2.1. Les dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique : l'acide caféique.....	77
2.2.2.2. Les dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque : l'acide gallique.....	77
<b>2.2.3. Les tanins .....</b>	<b>78</b>
<b>2.3. Les produits de la réaction d'oxydation par la polyphénol oxydase .....</b>	<b>79</b>
<b>2.3.1. Les théaflavines .....</b>	<b>79</b>
<b>2.3.2. Les théarubigènes.....</b>	<b>81</b>
<b>2.3.3. Les théasinensines .....</b>	<b>82</b>
<b>3. LES BASES PURIQUES .....</b>	<b>82</b>
<b>3.1. Généralités sur les alcaloïdes et les bases puriques.....</b>	<b>82</b>
3.1.1. Les alcaloïdes .....	82
3.1.2. Les bases puriques.....	83
<b>3.2. La caféine .....</b>	<b>83</b>



<b>3.3. La théophylline et la théobromine .....</b>	<b>84</b>
<b>4. LES VITAMINES .....</b>	<b>85</b>
<b>5. LES COMPOSES MINERAUX.....</b>	<b>86</b>
<b>5.1. Le potassium .....</b>	<b>86</b>
<b>5.2. Le fluor .....</b>	<b>86</b>
<b>5.3. L'aluminium .....</b>	<b>86</b>
<b>5.4. Les éléments minéraux à concentration mineure.....</b>	<b>86</b>
<b>6. LES ACIDES AMINES .....</b>	<b>87</b>
<b>7. LES GLUCIDES.....</b>	<b>88</b>
<b>8. LES LIPIDES .....</b>	<b>88</b>
<b>9. L'HUILE ESSENTIELLE.....</b>	<b>88</b>
<b>10. LES CAROTENOIDES .....</b>	<b>89</b>
<b>11. CONCLUSION.....</b>	<b>90</b>

## **QUATRIEME PARTIE : ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

<b>1. LES ACTIONS REVENDIQUEES PAR LA MEDECINE CHINOISE .....</b>	<b>91</b>
<b>2. PROPRIETES DES BASES PURIQUES.....</b>	<b>93</b>
<b>2.1. La caféine .....</b>	<b>93</b>
<b>2.1.1. Action sur le système nerveux central .....</b>	<b>94</b>
2.1.1.1. Impact pharmacologique sur les récepteurs à l'adénosine .....	94
2.1.1.2. Variations de la réponse des récepteurs à l'adénosine .....	97
<b>2.1.2. Action sur le système cardiovasculaire.....</b>	<b>98</b>
2.1.2.1. Effets centraux.....	98
2.1.2.2. Effets périphériques.....	98
<b>2.1.3. Action sur la diurèse .....</b>	<b>99</b>
<b>2.1.4. Action sur les cellules musculaires lisses et striées .....</b>	<b>99</b>
<b>2.1.5. Autres actions .....</b>	<b>100</b>
<b>2.2. La théophylline et la théobromine .....</b>	<b>101</b>
<b>3. PROPRIETES DES FLAVONOÏDES .....</b>	<b>103</b>
<b>3.1. Pouvoir anti-oxydant.....</b>	<b>103</b>
<b>3.1.1. Relation structure-activité.....</b>	<b>103</b>
<b>3.1.2. Biodisponibilité orale et élimination des polyphénols.....</b>	<b>106</b>

<b>3.2. Applications des propriétés des flavonoïdes .....</b>	<b>110</b>
3.2.1. Inhibition de la peroxydation lipidique .....	110
3.2.2. Effet hypocholestérolémiant .....	117
3.2.3. Activité des théaflavines du thé noir .....	120
<b>3.3. Actions sur le système cardiovasculaire .....</b>	<b>121</b>
3.3.1. Effet antiagrégant plaquettaire .....	122
3.3.2. Effet antihypertenseur .....	122
<b>3.4. Activité anti-inflammatoire .....</b>	<b>123</b>
<b>3.5. Effet antibactérien .....</b>	<b>125</b>
<b>3.6. Protection contre l'ostéoporose .....</b>	<b>127</b>
<b>3.7. Prévention du diabète .....</b>	<b>128</b>
<b>4. LES EFFETS SYNERGIQUES DE LA CAFEINE ET DES POLYPHENOLS .....</b>	<b>129</b>
<b>4.1. Le thé dans la prévention et le traitement de l'obésité .....</b>	<b>129</b>
4.1.1. Introduction .....	129
4.1.2. Les effets de la caféine et des catéchines .....	131
4.1.3. Les résultats observés lors des études .....	133

## **CINQUIEME PARTIE : ACTIVITE ANTICANCEREUSE DU THE**

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>135</b>
<b>1.1. Introduction des études <i>in vitro</i> .....</b>	<b>136</b>
1.1.1. Rappel sur le cycle cellulaire .....	137
1.1.2. Rappel sur la néovascularisation .....	139
<b>1.2. Introduction des études animales .....</b>	<b>140</b>
<b>1.3. Introduction des études humaines .....</b>	<b>142</b>
<b>2. LE CANCER ORAL .....</b>	<b>143</b>
2.1. Les études <i>in vitro</i> .....	143
2.2. L'étude animale .....	144
2.3. Les études humaines.....	146
<b>3. LE CANCER DE L'OESOPHAGE.....</b>	<b>146</b>
<b>4. LE CANCER GASTRIQUE.....</b>	<b>148</b>
4.1. L'étude <i>in vitro</i> .....	148
4.2. Les études animales.....	148
4.3. Les études humaines.....	150
<b>5. LE CANCER HEPATIQUE.....</b>	<b>153</b>

<b>5.1. L'étude animale .....</b>	<b>153</b>
<b>5.2. Les études humaines.....</b>	<b>154</b>
<b>6. LE CANCER COLORECTAL .....</b>	<b>154</b>
<b>6.1. L'étude <i>in vitro</i> .....</b>	<b>154</b>
<b>6.2. Les études animales .....</b>	<b>155</b>
<b>6.3. Les études humaines.....</b>	<b>157</b>
<b>7. LE CANCER PULMONAIRE.....</b>	<b>159</b>
<b>7.1. Les études animales.....</b>	<b>159</b>
<b>7.2. Les études humaines.....</b>	<b>160</b>
<b>8. LE CANCER CUTANE.....</b>	<b>162</b>
<b>8.1. Les études animales .....</b>	<b>162</b>
<b>8.2. Une étude humaine.....</b>	<b>165</b>
<b>9. LE CANCER DE LA PROSTATE .....</b>	<b>165</b>
<b>9.1. Les études <i>in vitro</i> .....</b>	<b>166</b>
<b>9.2. Les études humaines.....</b>	<b>168</b>
<b>10. LE CANCER DU SEIN .....</b>	<b>170</b>
<b>10.1. L'étude <i>in vitro</i> .....</b>	<b>170</b>
<b>10.2. Les études humaines.....</b>	<b>171</b>
<b>11. CONCLUSION.....</b>	<b>173</b>

## **SIXIEME PARTIE : LE THE A L'OFFICINE**

<b>1. STATUT LEGAL DU THE.....</b>	<b>175</b>
<b>1.1. Statut légal de la plante.....</b>	<b>175</b>
1.1.1. La Pharmacopée française .....	175
1.1.2. La liste des plantes médicinales.....	175
1.1.3. Le monopole pharmaceutique.....	175
<b>1.2. Statut légal de la caféine .....</b>	<b>176</b>
<b>2. EMPLOIS DU THE .....</b>	<b>176</b>
<b>2.1. L'utilisation en l'état.....</b>	<b>176</b>
<b>2.2. Les produits disponibles .....</b>	<b>177</b>
2.2.1. Les produits référencés dans le VIDAL® .....	177
2.2.2. Les indications traditionnelles.....	177
2.2.3. Les spécialités bénéficiant d'une AMM .....	178
2.2.4. Les compléments alimentaires et produits de parapharmacie.....	180
<b>2.3. Les interactions médicamenteuses et précautions d'emploi .....</b>	<b>183</b>
2.3.1. Les tanins .....	183
2.3.2. La caféine .....	183
2.3.3. Autres précautions d'emploi .....	183
<b>2.4. Hépatotoxicité du thé ? .....</b>	<b>184</b>

<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>187</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>180</b>
<b>ANNEXES : .....</b>	<b>182</b>
<b>INDEX DES FIGURES : .....</b>	<b>199</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX :.....</b>	<b>201</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :.....</b>	<b>202</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DES FIGURES.....</b>	<b>203</b>

## **INTRODUCTION**

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

Alors que les pays occidentaux s'intéressent depuis peu aux potentiels thérapeutiques des feuilles, leurs vertus sont connues et utilisées depuis des millénaires dans les pays asiatiques.

On observe actuellement une évolution du statut de cette plante dans nos pays : bien que longtemps considérée comme simple boisson alimentaire, de plus en plus de chercheurs lui réattribuent aujourd'hui son vrai statut de plante médicinale.

Nous allons voir au cours de cette thèse les raisons pour lesquelles le thé jouait et jouera toujours un rôle important dans notre vie et celle des scientifiques.

Dans un premier temps, nous allons aborder l'histoire du thé à travers différents pays, pour nous pencher ensuite sur sa description botanique et ses méthodes de préparation.

Nous allons poursuivre avec l'étude chimique de la feuille de thé, afin de comprendre quels en sont les composants susceptibles d'exercer un effet pharmacologique au niveau de notre organisme.

La partie suivante sera consacrée aux propriétés pharmacologiques traditionnelles et toujours en vigueur de la feuille, pour aboutir à celles qui suscitent depuis plusieurs années l'intérêt de nombreux scientifiques dans leurs travaux de recherche.

Finalement, nous passerons en revue les différentes formes d'utilisation du thé actuellement présentes dans nos officines.



# PREMIERE PARTIE : HISTOIRE DU THE

## **1. L'HISTOIRE DU THE DANS LA CULTURE CHINOISE [8], [102]**

### **1.1. Les légendes chinoises du thé**

La légende chinoise la plus célèbre est celle de l'empereur Shen Nong, régnant autour de 2737 avant J.-Christ. Aujourd'hui encore, on considère ce personnage mythique au corps d'homme et à la tête de buffle comme le père de l'agriculture – on l'appelait aussi « Divin Laboureur » - et de la médecine traditionnelle chinoise. En effet, il expérimenta sur lui-même les différentes actions des plantes figurant dans la « Materia Medica de Shen Nong ». C'est ainsi qu'il découvrit les effets bénéfiques du thé, capable de le désintoxiquer de nombreuses plantes qu'il avait utilisées lors de ses expérimentations. [102]

Il existe plusieurs versions de la légende de Shen Nong :

La première dit qu'un jour Shen Nong se reposa sous un arbre et fit bouillir de l'eau pour la purifier avant sa dégustation. C'est alors que quelques feuilles de l'arbre sous lequel il était assis tombèrent dans sa bouilloire. Shen Nong goûta le breuvage qui en résulta et le qualifia de « fort bon, amer, mais vertueux, permettant de drainer l'organisme et d'aider à digérer ». En effet, Shen Nong était assis sous un théier sauvage. [31]

La deuxième version place la légende dans le contexte d'une épidémie ayant provoqué de nombreux morts en Chine. L'empereur Shen Nong, connaissant les vertus d'un grand nombre de plantes, se mit alors à la recherche d'un remède. On lui attribuait des pouvoirs exceptionnels normalement propres aux divinités. Il aurait possédé la capacité d'observer son organisme interne, qui se serait rempli d'un liquide noir lorsqu'il était empoisonné.

Un jour, après avoir goûté à 72 plantes et voyant son corps tout en noir, il tomba affaibli à terre. A ses côtés il remarqua alors une plante « vert émeraude », qui attira son attention. Il mâcha deux feuilles cueillies de cette plante, et vit son corps redevenir transparent.

Si on se rapporte à cette légende, le thé est connu depuis 5000 ans par les Chinois. [102]

## **1.2. Le thé en tant que médicament avec les Zhou [102]**

La période du 16<sup>e</sup> siècle jusqu'à 771 avant J-C. fut caractérisée par l'utilisation du thé en tant que médicament à la cour de la dynastie Zhou. On peut retracer cette coutume dans l'œuvre « Les Rites des Zhou », rédigé par le duc de Zhou il y a environ 3000 ans.

Cette époque fut également marquée par de nombreux combats entre le duc de Wu et celui de Zhou : le thé cultivé figurait comme tribut payé à la cour impériale des Zhou.

## **1.3. Les lettrés de l'époque de la dynastie des Han [102], [127]**

La dynastie des Han régna sur la Chine durant la période de 206 avant J-C. jusqu'à l'an 220 après J-C. C'est la première dynastie impériale, fondée par Liu Bang, un chef de guerre d'origine paysanne. [127] A cette époque, caractérisée par la pensée, la littérature, les arts et diverses techniques comme la création du papier en 105 après J.-Christ par Cai Lun, les lettrés transforment le thé en une boisson mystérieuse, perdant un peu son caractère de remède.

D'autre part, depuis la dynastie des Han, la consommation du thé fait partie des pratiques des Cours impériales ; une anecdote raconte qu'une personne se comportant « de manière immorale n'avait pas la qualité pour offrir du thé. »

On peut citer un autre exemple de la popularité du thé auprès des lettrés de cette époque :

Sima Xiangru était un des plus grands écrivains du « fu », un style littéraire très en mode sous la dynastie des Han. Il existait alors un code éthique féodal, qui indiquait l'arrangement parental du mariage, en particulier pour les filles.

Or, Sima Xiangru tomba amoureux de Zhuo Wenjun. Leur amour étant impossible, selon ce code, ils s'enfuirent. Pour leur survie, ils ouvrirent une maison de thé.

Cet exemple nous montre, que des lettrés de l'époque étaient aussi des experts de thé, même s'ils n'en avaient jamais vendu.

## **1.4. L'époque des trois royaumes et Kong Ming**

La période allant de 220 à 280 après J-C. est l'époque des 3 royaumes ; le premier ministre du royaume des Shu fut Kong Ming. A ce qu'il paraît, il a répandu la technique pour cultiver des

théiers au Yunnan et dans d'autres régions. En tout cas, les habitants du Yunnan appellent encore aujourd'hui les théiers antiques « Arbres de Kong Ming ».

### **1.5. La dynastie Tang [8], [31], [73], [102], [127]**

Cette dynastie a régné de 618 à 907 après J.-C, époque pendant laquelle les arts, les lettres et la musique occupaient une place importante. A l'époque des Tang, les premières cérémonies de thé apparurent [8].

Le personnage de Lu Yu, considéré comme une « divinité du thé », influençait le temps des Tang. Il rédigea le « Traité du Thé », notant les différentes formes de culture, de fabrication, ainsi que les nombreuses façons de le boire, en comparant la période avant et après les Tang. C'est Lu Yu qui fixa les bases les plus importantes de la culture chinoise du thé. Il écrivit notamment que le thé ne devait pas être cuit trop longtemps, perdant alors ses propriétés.

Connaissant l'effet stimulant du thé les moines bouddhistes le consommèrent lors des longues séances de méditation, pour rester concentrés et calmer la sensation de faim. Ainsi on pouvait retrouver des plantations de thé dans les jardins des monastères, vu le grand nombre de moines [102].

L'accessibilité du thé au peuple chinois, le développement économique et la prospérité qui en découlaient, conduisirent à l'essor de la culture du thé sous la dynastie des Tang.

Les empereurs Tang ont fixé les réglementations de la production, du tribut, du commerce et des droits sur le thé [8]. On peut retenir que la livraison du thé à la Cour impériale devait se faire avant le 5 avril, fête des Plantes ou fête Qingming [102], durant laquelle de somptueux banquets étaient organisés par les empereurs.

Avant la dynastie des Tang, le thé fut entre autres considéré comme un aliment : Les feuilles fraîches, cuites, furent consommées comme un légume. Sous la dynastie Tang, le thé fut comprimé en briques, qu'on émiettait pour le faire bouillir dans de l'eau. Cette « soupe » était souvent agrémentée d'oignons ou de gingembre.

Les Tibétains découvrirent le thé à cette époque : aujourd'hui, ils consomment toujours le thé sous cette forme de briques [103], le brassant avec du beurre de yak et du sel. Par la suite, les Mongols reprirent cette coutume pour déguster le thé. En effet, leur régime alimentaire étant essentiellement à base de viande, le thé leur apportait les vitamines et oligo-éléments essentiels nécessaires.

## 1.6. La dynastie Song [8], [31], [73], [102]

L'importance culturelle et économique du thé fut accrue sous le règne des Song, de 960 à 1127. Il comptait avec le bois, le riz, l'huile, le sel, la sauce soja et le vinaigre parmi les « sept éléments indispensables à la vie » selon un proverbe chinois. On vit l'apparition de plus en plus de maisons de thé.

On relate une amélioration de la préparation du thé. L'ambiance autour de cette préparation devint de plus en plus importante et les accessoires nécessaires augmentèrent en préciosité : on peut citer l'or, l'argent, le jade et la porcelaine.

Le thé était livré sous forme de « gâteaux » ou de galettes comprimées, dont l'évaluation de la qualité était basée sur leur lourdeur, leur niveau de compression et le son émis à la cassure [8], ainsi que sur la couleur des feuilles. Jusqu'à la dynastie Ming [8], les différentes régions chinoises se livraient à des « combats », permettant à l'empereur de choisir le thé de la meilleure qualité.

Les moules de différentes formes et ornant les galettes d'un dragon ou d'un phénix s'appelaient *kua*. La tradition voulait que les feuilles soient broyées, puis on battait la poudre de thé dans de l'eau très chaude à l'aide d'un fouet en bambou, produisant une mousse à la surface de l'eau [73].



Figure 1 : Galette de thé [1]

Les japonais, ayant découvert le thé à cette époque, utilisent toujours un fouet en bambou pour la préparation du matcha, un thé vert en poudre, lors de la cérémonie « *chanoyu* » du thé. Il est compréhensible que la qualité du thé risquait de diminuer avec sa consommation accrue

et le potentiel économique en découlant : en effet, on a vu apparaître les premiers « faux thés », mélanges de thés et d'autres plantes.

A cette époque, le thé était considéré comme un cadeau, permettant par exemple l'expression de bons sentiments vis-à-vis d'une personne supérieure, ou tout simplement comme geste amical envers ses voisins [8].

### **1.7. La dynastie des Yuan**

Cette dynastie fut fondée par les Mongols sous le règne de Gengis Khân et régna de 1271 à 1368 [8]. Au lieu des galettes de thé, on consommait du thé frais ou en poudre infusé dans l'eau [102], qu'on assaisonnait de noix, de pignons, de sésame, d'abricot ou de châtaigne.

### **1.8. La dynastie Ming [8], [73], [102]**

Sous le premier empereur, Zhu Yuanzhang, l'infusion du thé comme elle est pratiquée aujourd'hui a vu le jour. A cette époque, durant laquelle les Européens découvrirent le thé, sont apparues les premières théières et tasses à thé sans anses, telles celles que nous utilisons actuellement [31], [73]. D'autre part, la production fastidieuse de galettes de thé fut remplacée par la fermentation.

En effet, la culture du thé n'a cessé d'évoluer depuis cette période de 1368 à 1644 jusqu'aux traditions actuelles. Une des coutumes de préparation du thé était le mélange des feuilles écrasées avec de l'eau bouillante à l'aide d'une baguette en bois. Ainsi le thé et l'eau se mélangent en formant de la mousse [102]. D'autre part, on peut citer l'apparition du thé en vrac, la présentation la plus appréciée partout dans le monde, ainsi que l'évolution des procédés de fabrication. En effet, on distingua dès lors les thés verts, noirs, bleu-verts, blancs, jaunes et rouges [31].

La dynastie Ming était caractérisée par une grande prospérité. Elle permit donc la fabrication de la porcelaine, notamment par la fabrique nationale de Jingdezhen, qui devint le principal fournisseur de la Cour grâce à son art parfait. Les couleurs traditionnellement utilisées étaient le rouge cuivré, le bleu et blanc ou rouge et blanc [8]. Les porcelaines les plus raffinées étaient appelées « coquilles d'œuf ». Ce sont surtout les occidentaux, implantés en Chine, qui ont repris les méthodes de préparation du thé, l'associant à la porcelaine.

## **1.9. La dynastie Qing**

Les Qing régnèrent de 1644 à 1912. La dynastie Qing est caractérisée par l'accessibilité au thé des pauvres et le rassemblement de la famille autour du thé. On érigeait des maisons de thé, le service à thé se simplifiait en une théière et des bols [102].

Les chinois avaient la coutume d'offrir du thé à leurs visiteurs. Cette coutume se répandit à travers le monde et fait aujourd'hui partie du patrimoine culturel de toute l'humanité. [102]

Le 19<sup>e</sup> siècle connut un essor de la culture du thé, freiné par le début de sa production par les Anglais dans leurs colonies, que nous évoquerons un peu plus loin.

Toutefois, le thé fut exporté en grandes quantités, et il en fut de même pour les services à thé.

Par la suite, la production chinoise du thé reprit de façon importante après la fin de l'ère communiste en 1949.

Malheureusement les études et recherches sur le thé ont cessé suite à la destruction de nombreuses maisons de thé lors de la révolution culturelle de 1966 à 1976. [8]

## **2. LE THE QUITTE LA CHINE**

### **2.1. Le thé arrive au Japon [8], [12], [31], [134], [156]**

Les premières sources relatent que le moine japonais Saicho cultivait au VIII<sup>e</sup> siècle des graines de théier importées d'un voyage en Chine, au pied du mont sacré de Heizan. [134], [156] Au IX<sup>e</sup> siècle la consommation du thé fut réservée aux moines, ses propriétés stimulantes les aidant à rester éveillés lors des séances de méditation [8]. Il fallut alors attendre le XII<sup>e</sup> siècle et la dynastie chinoise Song, pour que le thé fasse partie intégrante de la culture japonaise. En effet, les japonais reprirent alors la coutume chinoise de fouetter le thé dans un bol d'eau chaude. Cet art de la préparation du thé introduit par le prêtre zen Rikyu, durant laquelle un thé vert en poudre ou « matcha » fut utilisé, prit le nom de *cha no yu* (« eau chaude dans le thé »). La cérémonie prit place dans un pavillon ou *sôan* au fond du jardin « loin du monde ».

Le développement des cérémonies du thé connut son heure de gloire au XVI<sup>e</sup> siècle. [134] Ces cérémonies sont basées sur les règles du *chado*, appelées « Voies du thé » : ces règles

portent sur l'art, la philosophie, la morale, la religion et bien d'autres domaines. Au départ le *chado* fut réservé aux moines et à la noblesse ; c'est à la fin du XVIIe siècle que toute la population y eut accès. [8]

## **2.2. Le thé arrive en Europe et aux Etats-Unis**

Au XVIe siècle, la découverte du cap de Bonne-Espérance signe l'ouverture du marché maritime entre l'Asie et l'Europe [121]. Les premiers exportateurs de thé furent les Hollandais avec la *Dutch East India Company*. Bientôt la Hollande et la Grande-Bretagne [145] devinrent les plus grands consommateurs de thé, bien que les Français découvrirent le breuvage au même moment que les Britanniques.

### **2.2.1. Les Hollandais [12], [73], [121], [134], [145], [156]**

En 1606, les membres de la *Vereeningde Oostindisch Compagnie* (VOC) ou *Dutch East India Company* ou Compagnie néerlandaise des Indes orientales [12] sont les premiers occidentaux à consommer le thé auquel ils avaient donné le nom de *tay*, venant apparemment « d'un dialecte chinois du sud, parlé dans les ports de l'embarquement ». [136]

Les Hollandais, installés à Batavia, aujourd'hui connu sous le nom de Jakarta, situé sur l'île de Java [145], rapportèrent alors les premières caisses de thé sur leurs navires. L'île de Java était à l'époque un relais-dépôt pour les produits originaires de l'Orient [156]. L'idée de départ de la Compagnie était d'échanger une livre de sauge, prisée comme herbe précieuse à l'époque, contre trois livres de thé.

Pour promouvoir la consommation du thé, la *Dutch East India Company* s'adresse aux médecins. En effet, Nicolas Tulip, un fameux médecin d'Amsterdam proclame les vertus bienfaisantes du thé. Un autre confrère de Tulip publie en 1685 le *Traité de l'excellente herbe nommée thé* : il y présente le thé comme remède contre tous les maux possibles.

Pourtant ce ne sont que les riches bourgeois qui peuvent s'offrir le plaisir de consommer du thé, et cela avec du sucre de canne, apporté par les mêmes navires que le thé.

Ce n'est qu'au début du XVIIIe siècle [121], avec l'augmentation des importations et la chute des prix [155], que toute la population a accès au thé.

Pour faciliter les échanges économiques avec la Chine et le Japon [155], les Hollandais s'installèrent à Formose, aujourd'hui connue sous le nom de Taiwan [12].

## 2.2.2. L'importation du thé en Grande-Bretagne

Avant la découverte du thé, les Britanniques avaient pour coutume de consommer du café au sein de « coffee houses ». [136]

Initialement, la Grande-Bretagne était la seule nation possédant le monopole de l'export chinois du thé.

### 2.2.2.1. L'arrivée du thé en Angleterre [122], [156]

Les britanniques découvrirent le thé environ 30 ans après son introduction en Hollande, autour de 1653, via des importations étrangères.

C'est la *British East India Company* (BEIC) ou Compagnie anglaise des Indes orientales, créée par la reine Elisabeth en 1599, qui décide d'envoyer de grandes quantités de thé dans leur pays natal autour de 1678.

Quelques sources relatent que le thé est d'abord arrivé en Angleterre par l'intermédiaire de la Hollande : on le vendait alors comme médicament. [122]

La Compagnie anglaise des Indes réussit à obtenir le monopole des transactions avec la Chine de 1715 à 1834. Ainsi les Britanniques éliminèrent tous leurs concurrents comme les Hollandais ou les Français. [156]

### 2.2.2.2. Qui déguste le thé ? [12], [121], [123], [126], [138]

Le thé était particulièrement apprécié par la Cour Anglaise, ce qui est encore vrai de nos jours. Les taxes pour acquérir le thé dépassant souvent les 40%, on comprend facilement que la marchandise était au départ réservée à l'aristocratie anglaise.

Thomas Garraway ouvrit en 1657 la première boutique vendant exclusivement du thé [162].

En 1706, Thomas Twining ouvrit sa première maison de thé, le *Tom's coffee house* et en 1717 le *Golden Lyon*, que les dames de la haute bourgeoisie purent fréquenter pour y déguster leur boisson favorite. Il s'ensuit l'ouverture, non sans succès, d'autres *coffee houses* londoniennes [12], [31]. En 1837, la compagnie Twinings devenait le fournisseur officiel de la cour et celui du prince de Galles en 1863. Malgré son influence économique, Thomas Twining n'eut aucun pouvoir sur la baisse des taxes. Il fallut attendre le « Pitt's Act ou India Act » de 1784, pour voir les taxes diminuer à 12,5%. La Compagnie Anglaise des Indes pouvait ainsi renforcer sa position en Inde [138], et le marché anglais du thé put ainsi se développer davantage.

D'autre part, les classes ouvrières remplacèrent partiellement la bière par le thé.



Lors de la période victorienne au XIXe siècle fut introduit le « afternoon tea », encore largement répandu de nos jours. Aujourd'hui, on retrouve également des *tea shops*, lieux d'échanges de thé, séparant physiquement les différentes classes sociales à l'époque.

On peut donc conclure que le thé a largement contribué au développement des mœurs, mais aussi à la ségrégation sociale ; le thé est une boisson pour les gens cultivés et les intellectuels.

### 2.2.2.3. L'histoire des « clippers » [12], [73], [154], [155]

L'histoire des clippers débute autour de 1834, lorsque la *British East India Company* perdit le monopole de l'exportation du thé chinois, fixé par le *Navigation Act* [73].

En effet, les premiers bateaux britanniques de 1680 avaient pour but d'importer la plus grande quantité de thé possible en Occident, ce qui les rendait extrêmement lents. Le port de Canton sur la rivière Zheijiang se situant loin des plantations de thé, il fallait compter plusieurs semaines avant l'arrivée des cargaisons. Le long périple des bateaux autour de l'Afrique durait également plusieurs mois. En faisant le calcul, il fallait compter 18 mois à deux ans pour un aller-retour afin de ramener le thé en Grande-Bretagne.

Après la perte du monopole, l'Amérique fut la première nation à réaliser l'opportunité économique qui se présentait ainsi : plus vite un bateau arriverait en Occident, plus grandes seraient ses chances pour vendre son thé [154]. En effet, la tendance à l'époque était de ne considérer qu'un thé frais de bonne qualité.

Les Américains bâtirent donc le premier clipper, le « Rainbow », petit, rapide, mais de capacité suffisante pour transporter suffisamment de thé. Les premiers clippers permirent de gagner plus de deux semaines de transport par rapport aux navires britanniques. Plus tard, les clippers ramenèrent le thé en trois mois en Grande-Bretagne.

Lorsqu'un changement de loi en 1849 autorisa les clippers américains à importer le thé en Grande-Bretagne, les Britanniques réalisèrent l'importance de cette concurrence.

Le premier clipper britannique fut ainsi construit en 1850 [154], ce qui signa le début d'une compétition entre les clippers des deux nations.

Un peu plus tard, les compétitions n'eurent lieu qu'entre clippers britanniques, le gagnant ayant droit à des primes. Le phénomène fut renforcé par l'ouverture d'un nouveau port à Fuchow, plus rapproché des plantations que celui de Canton.



Figure 2 : Un "tea clipper" [2]

Par l'intermédiaire d'organisations de paris, les courses devenaient un phénomène de société. La compétition la plus marquante eut lieu en 1866, avec dix clippers au départ, dont quatre arrivèrent presque au même moment : par solidarité, les vainqueurs partagèrent leurs primes. L'ère des clippers prit fin avec l'ouverture du canal de Suez en 1896, qui rendait la Chine accessible aux steamers [12], [73] ou navires à vapeur.

Une autre conséquence de la perte du monopole du thé par la Chine, était l'établissement de plantations de thé en Inde par Charles-Alexander Bruce [12], grâce à de la main d'œuvre chinoise importée.

#### 2.2.2.4. La « Boston tea-party » [12], [73], [137], [157], [158]

La « Boston tea-party » est entrée dans l'histoire comme le premier acte d'indépendance de l'Amérique envers la Grande-Bretagne. Une des causes politiques de cet événement fut l'augmentation perpétuelle des taxes à payer à la couronne britannique au XVIIIe siècle, le roi Georges III désirant réduire les déficits de son Etat [157]. En réponse, les Américains préféraient acheter leur thé au marché noir à des tarifs bien plus acceptables, diminuant ainsi les capacités d'exportations de la Grande-Bretagne. Le roi voyant sa dette d'Etat augmenter, vota en décembre 1773 le « Tea Act » : cette loi autorisait les Britanniques à vendre leur thé à des prix inférieurs à ceux des thés clandestins, taxes comprises [137], [158]. Or, les Américains refusèrent cette proposition et bloquèrent, peu après le vote de cette loi, trois navires britanniques dans le port de Boston. La loi exigeant le paiement des taxes dans un délai de vingt jours, une menace d'attaque du port avec des canons fut prononcée le 17 décembre 1773 [157].

Les Américains prirent alors d'assaut les trois navires la nuit du 16 décembre 1773, jetant 342 caisses de thé dans la mer. Les équipages ne purent rien faire, et l'Etat britannique perdit 10 000 livres sterling cette nuit-là.

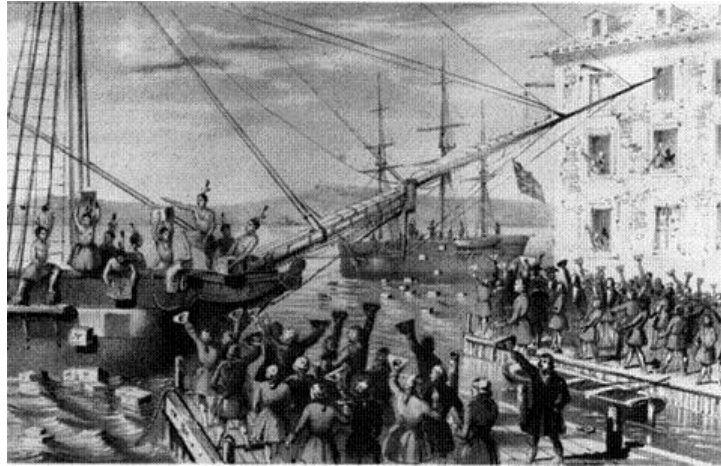


Figure 3 : Boston Tea Party [3]

### 2.2.3. L'arrivée du thé en France [12], [31], [73], [149]

Les Français découvrirent le thé en même temps que les Anglais, par l'intermédiaire de la *Dutch East India Company*. Au XVIIIe siècle, après ses premières importations, le thé fut surtout consommé par le roi Louis XIV ainsi que le Cardinal Mazarin, soignant ainsi sa goutte [12]. Madame de Sévigné rapportait en 1680 que Madame de la Sablière versait du thé dans son lait. Cette coutume, toujours perpétuée de nos jours, était donc née. Aujourd'hui, on sait que l'ajout du lait froid dans le thé chaud dénature les protéines du lait [31]. On recommande donc, d'ajouter le thé dans le lait.

Le thé n'atteignit la bourgeoisie française qu'en 1840. Contrairement aux autres pays, où la consommation du thé représentait un moment de réunion, les Français associaient le thé à l'art de la table [149].

Jusqu'en 1700, les Hollandais apportaient le thé, souvent de qualité médiocre, en France. Après 1700, les Français bâtirent leur premier navire, l'*Amphitrite*, pour directement importer le thé de Chine. [12]

Deux maisons de thé importantes, fondées au XIXe siècle à Paris, sont toujours tenues par des descendants des fondateurs.

La Maison Mariage Frères ouvrit ses portes en 1854, sous la direction d'Henri et d'Edouard Mariage [149].



Figure 4 : Un label de la maison Mariage Frères [4]

La deuxième société, fondée en 1898 dans le quatorzième arrondissement de Paris, fut l'Établissement George Cannon [31].

#### **2.2.4. L'arrivée du thé aux États-Unis [12], [31]**

Les Hollandais amenèrent les premières cargaisons de thé au XVIIIe siècle en Amérique du Nord. Par la suite, la relève fut assurée par les Anglais, infligeant d'importantes taxes aux Américains. Le résultat fut la « Boston Tea Party », comme décrit au-dessus. L'Amérique, ayant obtenu son indépendance en 1776, envoya ses propres navires à Canton pour développer son commerce du thé.

Il faut noter ici, que deux Américains sont à l'origine du thé glacé, ainsi que du thé commercialisé en sachets.

Richard Blechynden eut l'idée de verser son thé chaud sur des glaçons, pour que les visiteurs de l'Exposition Mondiale de 1904 à Saint-Louis puissent se désaltérer.

Le marchand new-yorkais Thomas Sullivan proposa six ans plus tard, les premiers thés emballés en sachets de soie, qui fut rapidement remplacée par du coton. Dix ans plus tard, l'invention d'une machine pour fabriquer les sachets facilitait leur expansion mondiale [31].

### **3. ORIGINE GEOGRAPHIQUE DU THE [18], [31], [71], [83]**

#### **3.1. Les principaux pays producteurs, importateurs et consommateurs de thé**

### 3.1.1. Les principaux pays producteurs [71], [83], [128]

L'origine du thé se situe probablement au Yunnan chinois (culture de *Camellia sinensis*), au nord de l'Inde dans les régions de l'Assam (culture de *Camellia assamica*) en s'étendant jusqu'au Sud de la Chine. En gros, on peut retenir, que les jardins de thé sont souvent situés dans des régions humides, à proximité de forêts pluvieuses.

D'après Gutman et Ryu (1996), l'origine du thé se situe surtout en Chine, Inde, Burma et en Thaïlande, car des plants sauvages de théier ont été retrouvés dans les forêts de ces pays. Pourtant on pense que le thé était également cultivé du Nord du Népal jusqu'au Sud du Japon.

Aujourd'hui, on peut retenir quatre principaux pays producteurs et exportateurs de thé : l'Inde, la Chine, le Sri Lanka et le Kenya. Certains se sont plus spécialisés dans la manufacture de thé noir, tandis que d'autres produisent préférentiellement le thé vert.

Tous les ans, la quantité de thé exportée par les différents pays fluctue en fonction des conditions météorologiques et politiques et de la demande des pays importateurs. Mais souvent la baisse de production d'un pays est compensée par les hausses d'exportation d'autres pays.

On distingue deux catégories de pays cultivant le thé :

- D'une part les pays traditionnellement producteurs [128].

La Chine, avec une production annuelle de 835 000 tonnes de thé en 2007, dont essentiellement du thé noir.

Le Japon, produisant préférentiellement du thé vert, notamment pour sa consommation nationale. On a enregistré en 2006 une production globale de 91 800 tonnes, toutes variétés confondues.

- D'autre part les pays ayant développé leur production plus ou moins récemment, en fonction de leur origine continentale [128].

- Asie : l'Inde, le Sri Lanka, l'Indonésie, le Viêtnam, le Bangladesh.

- Afrique : le Kenya, le Malawi, l'Ouganda, le Zimbabwe, la Tanzanie.

- Amérique du Sud : l'Argentine, le Brésil.

- Proche Orient : l'Iran, la Turquie.

Certains de ces pays sont préférentiellement exportateurs. On a établi l'ordre décroissant de quantité de thé exportée :

Le Sri Lanka, suivi du Kenya, de l'Indonésie, du Viêtnam, de l'Argentine, du Malawi, et de l'Ouganda [31].

D'autres pays produisent une partie de thé pour leur consommation personnelle :

L'Inde, suivie de la Turquie, du Bangladesh, et de l'Iran [31].

### **3.1.2. Les principaux pays importateurs et consommateurs [128]**

Les différents pays importateurs sont aujourd'hui répartis sur toute la planète, tandis que les pionniers de l'importation furent la Hollande, le Royaume-Uni, les Etats-Unis et la France.

A côté des pays consommateurs cités ci-dessus, on peut également citer la Fédération de Russie, le Pakistan, le Royaume-Uni, les pays de l'Union Européenne [128], les pays d'Afrique du Nord.

### **3.2. Evolution de la production mondiale du thé [7], [31], [128], [129], [142], [143], [149]**

En regardant l'évolution de la production mondiale de thé, on a pu constater une hausse de 663 600 tonnes entre 2001 et 2006 [129]. Parmi tous les pays producteurs, l'Inde, la Chine, le Sri Lanka et le Kenya produisent 94% du thé noir et vert mondial. On comprend donc bien que le thé constitue un important facteur économique.

Tableau 1 : Evolution de la production mondiale de thé de 2000 à 2006, exprimée en milliers de tonnes par an.

Pays producteurs	Quantité de thé produite, exprimée en milliers de tonnes					
	2000 [149]	2002 [7], [31]	2003 [129], [142]	2004 [143],[129]	2005 [129], [128]	2006 [129]
<i>Monde</i>	2 145		3 035.6	3 370.1	3 526.3	3 645.2
<i>Inde</i>	825	≈838	859	≈895	919	945
<i>Chine</i>		≈740	791	854	956.3	1 047
<i>Sri Lanka</i>	305	310	303.9	309	315	312
<i>Kenya</i>	236	287	295.9	328	334	313
<i>Japon</i>		≈87	87	100.7	100	91.8
<i>Bangladesh</i>	54	53	57	55.6	56	53.4
<i>Turquie</i>		135	155	205	205.6	200.1
<i>Indonésie</i>	131	≈164	163	170	165	187.9
<i>Viêtnam</i>		94	88.6	93.6	104	133
<i>Malawi</i>	42	39	41.7	50	46.9	45
<i>Ouganda</i>	29	34	36.5	37	37.7	36.7

Pour la plupart des pays traditionnellement producteurs, on observe une évolution croissante de la production du thé. Les pays nouvellement producteurs, comme le Sri Lanka, le Japon, le Bangladesh, la Turquie, l'Indonésie, le Malawi et l'Ouganda montrent une courbe de production plus fluctuante.

### 3.2.1. La production de thé en Inde [12], [31], [73]

Le thé indien, en première position de la production mondiale, provient de trois régions correspondant à des appellations renommées.

#### 3.2.1.1. L'appellation Darjeeling

Les connaisseurs de thé à travers le monde apprécient le thé du Darjeeling, une ville du Bengale occidental [73]. Les jardins de thé se situant sur les contreforts de l'Himalaya, à une altitude moyenne de 2000 mètres [73], permettent quatre cueillettes par an, chacune à l'origine d'un arôme différent.

Malheureusement, cette variété de thé produite pour la population locale a vu chuter sa qualité, en raison d'une demande accrue par les pays occidentaux et par l'Inde elle-même.

#### 3.2.1.2. L'appellation Assam

L'Assam serait une des premières régions de production du thé. Celui-ci a été commercialisé au XIXe siècle grâce à l'anglais Charles Alexander Bruce [73]. Comme son nom le dit, on y cultive la variété *Camellia assamica*. Les plantations, situées dans des régions forestières humides réputées comme étant peu sûres [73], sont à l'origine d'un thé à la saveur puissante.

#### 3.2.1.3. L'appellation Nilgiri

Au Sud de l'Inde, des plantations se situent entre 300 et 2000 mètres [73] sur les flancs des « Montagnes bleues » [12], permettant une cueillette continue sur toute l'année. La qualité du thé de l'appellation Nilgiri est proche de celle du Darjeeling [12].

### **3.2.2. La production du thé en Chine [8], [31], [73]**

La Chine a la réputation de produire près de 500 variétés ou croisements de thé. Mais, seulement six variétés, correspondant à six provinces chinoises, font principalement partie de la production totale annuelle, à 75% sous forme de thés verts. En Chine, la cueillette est généralement assurée par des *factories*, en chinois « hong » [73].

Parmi les six principales provinces chinoises, quatre sont majoritairement impliquées dans l'exportation occidentale du thé.

#### 3.2.2.1. La province de Zhejiang

La cueillette du printemps dans cette province donne lieu à des thés verts de très haute qualité, dont le « Shi Feng Long Jing » ou « Puits du Dragon du Pic du Lion ». Ce thé vert, mondialement apprécié pour son pouvoir de chasseur de fatigue [12], pousse dans un microclimat loin des vents froids de l'hiver [31].

#### 3.2.2.2. La province du Fujian

Depuis le XVIIe siècle, cette province est connue comme principale exportatrice vers l'Europe. A côté de thés verts, on y produit également du thé blanc, du thé rouge fumé et du thé bleu-vert ou « Wu Long », dont l'origine taïwanaise est la plus célèbre.



### 3.2.2.3. La province du Sichuan

Cette province tient sa réputation de son rôle dans l'histoire de la production du thé. A côté des nombreuses maisons de thé, on retrouve des allusions à la région dans les ouvrages de « Lu Yu ».

### 3.2.2.4. La province du Yunnan

Le Yunnan figurerait parmi les premières régions productrices de thé. Depuis longtemps, le Yunnan est célèbre pour un thé noir ou « Pu Erh ». Ce nom est emprunté au village de la préfecture de Xishuangbanna, dont la population locale produit le thé par double fermentation. Certains grands crus de Pu Erh sont vendus à prix fort aux enchères de Hong Kong ou de Singapour [31].

### **3.2.3. La production du thé au Sri Lanka [12], [31], [73]**

Originellement appelé Ceylan, ce pays est devenu le Sri Lanka en 1972. Seul le thé qui y est produit garde encore la dénomination de Ceylan.

A la fin du XIXe siècle, l'île de Ceylan cultivait essentiellement du café ; ces plantations dans les Uva Lands, anéanties vers 1870 par un champignon, furent rachetées en 1894 par Sir Thomas Lipton, qui y développa des plantations de thé. En développant les procédés d'obtention du thé, les prix de vente, jusqu'alors uniquement accessibles à la haute bourgeoisie, diminuèrent. Encore aujourd'hui, le « Ceylan » est le thé le plus consommé par les occidentaux.

La mousson rythme les périodes de cueillette de thé, cultivé à différentes altitudes, à l'origine de diverses qualités.

Les variétés « low-grown » sont cultivées à Ruhunu [31], à une altitude inférieure à 600 mètres ; malgré leur qualité moyenne, ces thés connaissent une grande popularité [73] pour les mélanges.

Entre 600 et 1200 mètres d'altitude à Kandy, on cultive les variétés « mid-grown » de qualité supérieure aux précédentes.

Finalement, les variétés « high-grown », de qualité proche des thés du Darjeeling [31], sont cultivées à des altitudes supérieures à 1200 mètres.

### **3.2.4. La production du thé au Kenya [12], [31], [73]**

Les plantations au Kenya, initialement un pays consommateur et producteur de café, ont été installées en 1903 [31] sous l'influence britannique [12].

On y cultive la variété *Camellia assamica* à des altitudes pouvant atteindre 2700 mètres, de part et d'autre de la Grande Vallée du Rift. Le Kenya produit essentiellement du thé noir, dont le plus connu est le Mariny [73]. Actuellement le Kenya produit deux tiers du thé africain [162].

## DEUXIEME PARTIE : BOTANIQUE

### 1. ETUDE BOTANIQUE

#### **1.1. Origine du nom « thé » et évolution de la classification [71], [73]**

Le terme « t'e », utilisé dans certains dialectes chinois méridionaux, est à l'origine du nom « thé ». La drogue est nommée ainsi dans tous les pays européens s'étant procuré le thé par voie maritime, sauf le Portugal. [73]

Les autres pays comme le Japon, le Portugal, ainsi que le Tibet, l'Inde, l'Iran, la Russie et la Turquie, s'étant approvisionné en thé par voies de terre, utilisent un nom débutant par « tch » ou « ch », originaire du terme mandarin « ch'a » ou « cueillir » [73] pour désigner la même drogue.

La première classification du théier fut établie par Linné en 1752. Il avait placé le théier dans la famille des Theaceae, en le répartissant en 2 espèces : *Thea sinensis* et *Thea bohea*. A la même époque, on connaissait également le thé sous le nom de genre *Camellia*.

Plus tard, la classification subit une révision, et on désigna alors la variété chinoise du thé à petites feuilles par l'espèce *Thea sinensis*, et la variété à larges feuilles de l'Assam par l'espèce *Thea assamica*.

En 1759, les deux genres furent comparés et, leurs caractères étant proches, on retint celui de *Camellia* [164].

Puis, en 1996, Gutman et Ryu considéraient que ces deux espèces n'en formaient en fait qu'une seule : *Camellia sinensis*.

#### **1.2. Classification botanique [71], [90], [132], [144], [163]**

La classification du théier a varié au cours du temps. Il y a notamment eu des divergences concernant l'attribution du théier à un ordre. Nous allons voir ici deux classifications successives pour souligner leur évolution.

- La classification selon Cronquist établie en 1981 est la suivante :

Embranchement :               Spermatophytes  
 Sous-embranchement :       Angiospermes  
 Classe :                         Dicotylédones ou Magnoliopsidae  
 Ordre :                         Théales  
 Famille :                       Theaceae  
 Genre :                         Camellia  
 Espèce :                        *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, syn. *Thea sinensis* L.

- La classification AGP II (Angiosperm Phylogeny Group) des Angiospermes, revue en 2003, sert aujourd'hui de référence :

Embranchement :               Spermatophytes  
 Division :                       Angiospermes  
 Classe :                         Dicotylédones ou Magnoliopsidae  
 Ordre :                         Ericales  
 Famille :                       Theaceae  
 Genre :                         Camellia  
 Espèce :                        *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, syn. *Thea sinensis* L.

Deux variétés principales de *Camellia sinensis* sont à distinguer : *Camellia sinensis* var. *sinensis* ou Théier de Chine, cultivé essentiellement en Chine et au Japon pour la production de thé vert. La deuxième variété est *Camellia sinensis* var. *assamica* ou Théier d'Assam, cultivé et utilisé essentiellement pour la production de thé noir en Inde, à Ceylan (ou Sri Lanka), en Indonésie et en Afrique.

### **1.3. Description de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze [71], [105]**

#### **1.3.1. La plante [11], [18], [19], [71], [83], [90], [105]**

A l'état naturel, le théier est un petit arbre très rameux, de 5 à 10 mètres de haut et pouvant atteindre 15 mètres.

Les fleurs sont odorantes, axillaires et solitaires. Leur taille varie et peut aller jusqu'à 3 centimètres (cm). Elles sont dialypétales (les pétales sont indépendants entre eux), pentamères (formées de cinq pétales), actinomorphes (l'agencement des pièces florales est symétrique par rapport à l'axe de la fleur), et bisexuées.

Les pétales sont blancs, légèrement adhérents à la base et forment une corolle spiralée.

Le calice, formé de cinq sépales, est également spiralé.

Le nombre d'étamines, jaunes, peut aller jusqu'à 200. Elles sont polyadelphes, c'est-à-dire soudées en faisceau par la base de leurs filets. Le développement des étamines est centrifuge.

Le gynécée est composé de trois carpelles uniloculés, chaque loge contenant quelques ovules qui avortent pour n'en laisser qu'un seul. Les ovules sont bitégumentés et anatropes (Ovule retourné tel que son ouverture ou micropyle se rapproche du funicule, tige reliant la graine au placenta.).

L'ovaire de *Camellia sinensis* est supère, c'est-à-dire que les pièces florales sont insérées en-dessous de l'ovaire.

Le fruit est une capsule loculicide trigone (avec trois loges uniséminées), ne renfermant qu'une ou deux graines oléagineuses, exalbuminées, entourées d'un tégument sans arille.



Figure 5 : La plante *Camellia sinensis* [5], [120]

### **1.3.2. La feuille [19], [71], [83], [90], [105]**

Les feuilles sont persistantes, molles et duveteuses si elles sont jeunes, et deviennent glabres lorsqu'elles sont âgées.

Elles sont isolées, alternes, oblongues-ovales ou lancéolées, vert foncé, brillantes, à bord très dentelé et non stipulées. Les dents sont recourbées en forme de griffes, se terminant par des hydatodes. Ces derniers sont constitués d'un stomate aquifère, associé à une chambre sous-stomatique remplie de cellules parenchymateuses gorgées d'eau ou épithème, accueillant les extrémités terminales des nervures de la feuille. Les hydatodes servent à l'évaporation de l'eau enrichie en sels minéraux.

Elles ont une longueur de 5 à 14 cm et une largeur de 1,9 à 5 cm.

Le parenchyme des feuilles est pourvu de nombreuses sclérites. Le genre *Camellia* ne possède pas d'appareil sécréteur.

## **1.4. Les drogues à la Pharmacopée française [80]**

La dixième édition de la Pharmacopée Française consacre deux monographies aux préparations du théier : une pour le thé noir, la deuxième pour le thé vert. Nous allons voir ici leurs descriptions, les monographies complètes pouvant être consultées dans l'[Annexe 1](#).

La Pharmacopée Européenne par contre, réserve ses monographies à certains constituants du théier, les bases puriques, une monographie des préparations n'étant pas disponible.

### **1.4.1. Etude du thé noir [11], [18], [80], [105], [162], [164]**

Les caractères organoleptiques du thé noir sont les suivants :

L'odeur est aromatique et la saveur astringente et amère. La couleur de l'infusé, par la présence des produits d'oxydation des polyphénols comme les théarubigènes, est rouge brun.

Plusieurs composants chimiques, détaillés dans la troisième partie, sont responsables de l'arôme du thé noir : il s'agit d'aldéhydes monoterpéniques et d'alcools, de caroténoïdes oxydés, de lipides dégradés et de théarubigènes.

#### 1.4.1.1. Etude macroscopique

Selon la Pharmacopée Française [80]:

« La partie utilisée du thé noir est constituée par la feuille jeune, fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (=C. thea Link) et de ses variétés cultivées. Le thé noir contient au minimum 2,5 pour cent de caféine, calculés par rapport à la drogue desséchée. »

Le thé noir se présente sous la forme de fragments de feuilles rouge-brun à noirs ou brun-noirâtre, très ridés et enroulés.

La forme initiale des feuilles ne peut être déterminée qu'après les avoir placées dans l'eau à ébullition.

- en général elles sont ovales, allongées, acuminées.
- à partir du quart inférieur, le bord de la feuille est finement denté, les dents étant composées « d'une sorte de coussinet portant une pointe de petite taille, noirâtre, recourbée en forme de griffe » [80].
- la nervure principale est à la base de nervures secondaires, qui se recourbent pour s'anastomoser en arc près des bords du limbe de la feuille.
- la face inférieure de la feuille est abondamment couverte de poils tecteurs coniques et flexueux.

La qualité est déterminée, lors de l'observation sous la loupe, par la présence de bourgeons foliaires, finement pubescents à la face inférieure.

#### 1.4.1.2. Etude microscopique

Selon l'observation au microscope optique, de la coupe transversale ou de la poudre, on utilisera deux colorants différents pour la mise en évidence de structures différentes :

Pour la coupe, le réactif carmino-vert aluné R permet de visualiser la nervure principale saillante à la face inférieure, l'épiderme inférieur et le mésophylle.

- La nervure principale comporte un arc libéro-ligneux, entouré de fibres péricycliques lignifiées.
- L'épiderme inférieur comporte des stomates et des poils tecteurs unicellulaires, coniques, flexueux, à parois épaisses.

- Le mésophylle est composé d'une assise de parenchyme palissadique et de plusieurs assises de parenchyme lacuneux. De grosses sclérites ramifiées, aussi appelées « astrosclérites » pouvant s'étendre d'un épiderme à l'autre sont incluses dans le parenchyme lacuneux. Les deux types de parenchyme contiennent des macles d'oxalate de calcium.

Le réactif lactique R colore la poudre d'une teinte noirâtre, mettant en évidence l'épiderme supérieur et l'épiderme inférieur.

- L'épiderme supérieur est dépourvu de stomates.

- L'épiderme inférieur comporte des stomates entourés de 3 à 4 cellules annexes. En plus, on observe des poils tecteurs unicellulaires, flexueux, à extrémité conique et à paroi épaisse.

- Le mésophylle entre les deux épidermes contient dans ses deux types de parenchyme de grosses sclérites ramifiées colorées en jaune vif, ainsi que des macles d'oxalate de calcium.

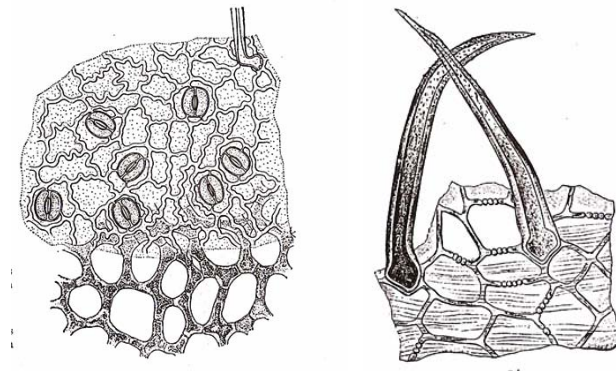


Figure 6 : Face inférieure de la feuille, présentant de nombreux stomates, et des poils tecteurs unicellulaires, coniques, flexueux à paroi épaisse. [63]

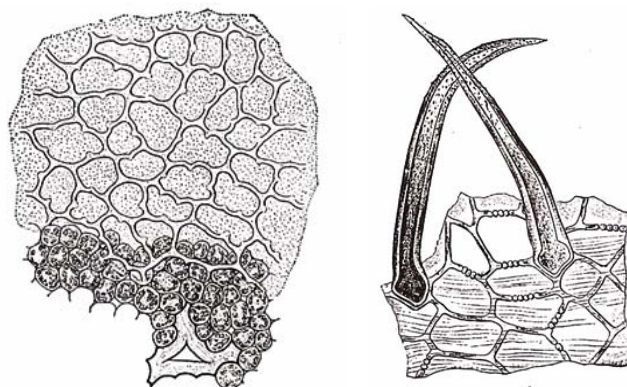


Figure 7 : Face supérieure de la feuille, comportant des poils tecteurs unicellulaires, coniques, flexueux à paroi épaisse. [63]



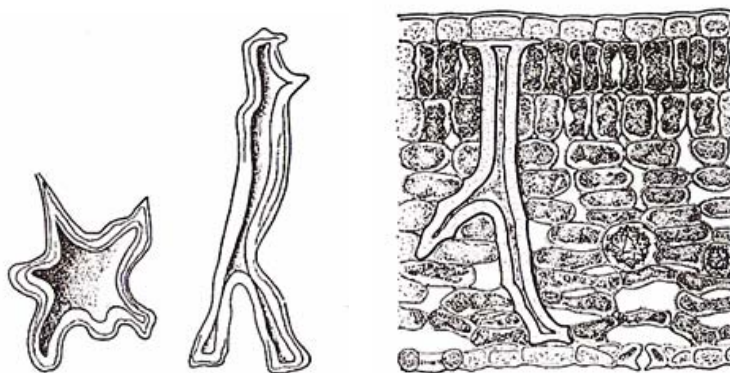


Figure 8 : Sclérites ramifiées ou "astroclérites", pouvant s'étendre d'un épiderme à l'autre.[63]

### 1.4.2. Etude du thé vert [18], [80], [103], [105], [164]

Les caractères organoleptiques du thé vert sont les suivants :

La drogue possède une odeur faible et sa saveur est âcre et astringente. La couleur de l'infusé est jaune pâle.

L'arôme du thé vert provient essentiellement de la théanine, un acide aminé, et des polyphénols non oxydés.

#### 1.4.2.1. Etude macroscopique [80]

Définition selon la Pharmacopée française :

« La partie utilisée du thé vert est constituée par la feuille, jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (= *C. thea* Link) et de ses variétés cultivées. Le thé vert contient au minimum 2,0 pour cent de caféine, calculés par rapport à la drogue desséchée. »

Le thé vert, à l'état séché, est caractérisé par des fragments jaune verdâtres à vert brunâtres.

La structure de la feuille est plus facilement reconnaissable par rapport à celle du thé noir.

- Les feuilles sont roulées entières ou incisées avant l'enroulement. Elles peuvent être repliées ou tordues sur elles-mêmes.

Généralement, les pétioles sont absents.

- La forme des feuilles est ovale ou allongée, acuminée. Les dents présentes sur les bords sont de forme, couleur et disposition identiques à celles de la feuille de thé noir.

- La nervure principale se divise en nervures secondaires qui s'anastomosent en arc au niveau du bord du limbe.

- La face inférieure de la feuille est abondamment couverte de poils tecteurs flexueux et coniques.

#### 1.4.2.2. Etude microscopique [80]

On observe une section transversale de la feuille de thé vert au microscope optique et la drogue pulvérisée.

Comme pour le thé noir, on utilise deux colorants différents :

- le réactif carmino-vert aluné R pour la coupe
- le réactif lactique R pour la poudre

On observe les mêmes caractéristiques microscopiques que celles décrites pour le thé noir, les deux sortes de thé appartenant à la même espèce : *Camellia sinensis*.

La seule différence est la coloration en vert grisâtre de la poudre par le réactif lactique, par rapport à une coloration noirâtre de la poudre de thé noir.

### **1.5. Les falsifications possibles**

Les feuilles de thé, vendues en l'état à l'officine, peuvent dans certains cas être frauduleusement substituées. Bien que ces falsifications soient rares de nos jours, on peut citer les plantes suivantes : *Epilobium sp.*, *Lithospermum officinale* [105], aubépine, caféier, camélia, églantier, frêne, ... [24]

## **2. PROCEDES D'OBTENTION DES THES**

### **2.1. Conditions de culture [18], [31], [73], [164]**

Pour assurer l'épanouissement optimal du thé, il faut veiller à le cultiver sur un sol acide dont le pH peut varier de 4,5 à 7,1. De plus, le thé exige un sol meuble, plus ou moins riche en sable, potassium et acide phosphorique. Par contre, la présence de calcaire et celle d'argile sont défavorables à la pousse du thé [73]. Le drainage du sol et la couche humifère doivent être suffisants.

Chaque nouvelle plantation doit être défrichée et labourée deux fois avant de pouvoir y installer les théiers [73].

La sélection des plants de théier est très importante pour garantir une homogénéité de la qualité et de la production : on utilisera des semences ou des boutures de théiers sélectionnés. Dans la première méthode la culture débute dans un germe, puis continue en pépinière pendant 10 à 24 mois.

Pour la deuxième méthode les plants les plus adaptés au bouturage sont sélectionnés selon plusieurs critères. Après recueil des boutures, celles-ci sont plantées dans un substrat spécifique pendant quelque temps, avant une culture en pépinière de 12 à 18 mois.

A la fin de la période de culture en pépinière les plants sont introduits dans les « jardins », de préférence avant la saison des pluies, pour favoriser une meilleure implantation des racines. [165]

D'autres conditions de culture sont également importantes :

- *La température* : elle doit être située dans un intervalle allant de 10 à 30 degrés Celsius (°C), la moyenne optimale étant en général de 19 °C. Le théier meurt si les températures descendent en-dessous de - 5°C. [73]

- *La météorologie* : une qualité optimale de thé est obtenue si les journées sont ensoleillées de 5 heures en moyenne, et les nuits fraîches. Le stress ainsi généré emprisonnerait la chlorophylle au sein des chloroplastes de la feuille, conférant un arôme plus intense au futur infusé. [73]

De fréquentes précipitations nocturnes, supérieures à 1500 mm par an ou 200 mm par mois, sont propices à cet arbre hydrophile.

- *Les régions* : on retrouve les cultures de thé dans les régions tropicales et subtropicales autorisant les conditions de température précédemment citées. Les latitudes rassemblant un maximum de ces conditions climatiques sont situées entre 43° nord et 27° sud. [73]

Une altitude de 1000 à 1500 mètres est optimale pour la culture des théiers [164].

Les plantations de thé, dont chacune porte un nom différent, sont appelées *gardens*, « jardins » en anglais. Ainsi les thés les plus réputés sont vendus sous le nom propre de leur « jardin » d'origine [73]. La taille des « jardins » peut varier de quelques hectares à plus de

mille hectares. [73] Leur organisation se fait en terrasses, parfaitement géométriques, le long des flancs de montagnes. Chaque terrasse est disposée de façon horizontale, à hauteur des mains en formant ainsi des « tables de cueillette », et subdivisée en zones de cueillettes appelées « jardins ».

Ces tables sont obtenues par une taille des théiers, leur donnant une forme évasée vers le haut s'étendant en plateau horizontal : le nombre de tailles augmente les ramifications et donc le nombre de jeunes pousses.

Les théiers, sensibles aux vents, à la pluie et au soleil sont souvent protégés par de grands arbres au milieu des « jardins », tels ceux de la famille des Fabaceae, dont les racines sont capables de fixer, au niveau du sol, l'azote précieux pour le bon développement des théiers [73].



Figure 9: Une plantation de thé en Inde [6]

## **2.2. Facteurs déterminants pour la récolte [31], [73]**

### **2.2.1. La latitude**

Les règles de récolte sont déterminées par la latitude, et non par l'altitude, la température ou les précipitations.

On distingue d'une part les régions situées au-dessus d'une latitude de  $16^\circ$  au Nord et au Sud de l'équateur, et bénéficiant de journées inférieures à 11 heures et 15 minutes durant plus de 6 semaines de l'année : le théier entre alors en dormance, et la récolte est interrompue de la fin de l'automne à la fin de l'hiver.

Cette phase de dormance, appelée « banjhi » (signifiant « endormi » en assamais [73]), présente un effet bénéfique : les jeunes pousses de théier se réveillant au printemps sécrètent des substances aromatiques conférant un parfum spécifique au thé.

Les « thés du printemps » ou « first-flush » les plus réputés proviennent de la Chine, du Japon et de l'Inde du Nord (appellations Darjeeling et Assam).

D'autre part, les régions se situant autour de l'équateur jusqu'à une latitude maximale de 16°, comme l'Inde du Sud et le Sri Lanka, ou dessus comme le Kenya, permettent des récoltes durant toute l'année.

### **2.2.2. Le terroir**

Le terroir avec toutes ses caractéristiques, et la période de récolte sont susceptibles d'influencer l'arôme d'une même variété de thé. Ainsi, chaque pays connaît les périodes pendant lesquelles le thé récolté aura l'arôme le plus complet.

Chaque terroir des différents pays producteurs est spécialisé dans la culture de l'une ou l'autre variété, parmi les près de 500 variétés de thé existantes.

D'autre part, suivant le procédé d'obtention, on distinguera les thés par leur couleur : vert, noir, bleu-vert et blanc parmi les plus connus. A côté on peut trouver des thés jaunes et rouges.

### **2.3. Technique de la cueillette [18], [73], [83], [145]**

Avant de pouvoir cueillir les premières feuilles de thé, il est nécessaire de maintenir l'arbre, par la culture, à une hauteur généralement de 1,2 mètres (m), mais pouvant varier de 1 à 3 m. Cette taille est également effectuée dans un but d'empêcher la floraison et d'augmenter le nombre de bourgeons. La première taille est désignée comme « taille profonde », réduisant le théier à 50 cm. Puis elle est pratiquée régulièrement ce qui permet au théier d'atteindre sa maturité au bout de 5 ans. [18]

La première cueillette a lieu sur un théier âgé de 3 à 5 ans. Généralement cette tâche est réservée aux femmes, la récolte manuelle assurant une qualité supérieure au thé. Certains pays comme le Japon [73], l'Inde ou la Corée ont mécanisé la technique en plaine [73].

Les feuilles de thé doivent être récoltées les unes après les autres, et non pas par poignées ; on récolte uniquement le bourgeon terminal non épanoui, et les premières jeunes feuilles souples,

juste au-dessus du rétrécissement pétiolaire. Ce dernier détail confère une qualité supérieure au thé.



Figure 10 : Cueillette de thé au Japon [7]

Il faut également noter que les pousses du printemps, très petites, demandent une grande dextérité pour leur cueillette et nécessitent un volume important pour arriver à la quantité de thé souhaitée.

Pour assurer une cueillette précise, les femmes pincent les feuilles entre l'index et le pouce, les lançant ensuite dans la hotte portée sur leur dos.

En fonction de la vitesse de renouvellement du théier, on peut effectuer trois récoltes par an d'une durée de 4 à 14 jours, appelées *round*, « tournée » en anglais. [73]

La qualité du thé dépend entre autres du nombre de feuilles cueillies à côté des jeunes pousses ; d'autre part, l'arôme du thé varie en fonction des saisons [145].

Ainsi, les thés de qualité supérieure sont cueillis au printemps, d'avril à mai. Un thé cueilli en été, de juin à août, développera un arôme plus corsé. Finalement, la cueillette d'automne, de septembre à octobre, ne donnera que des thés inférieurs.

Il est nécessaire de savoir, que 30 kg de feuilles fraîches sont nécessaires à la production de 7 kg de thé [145], et que 1200 jeunes pousses sont nécessaires à la manufacture d'un kilo de thé [73].

### 2.3.1. La cueillette « impériale » ou P+1

On prélève le bourgeon terminal à peine déployé, ainsi que la première feuille qui suit. La qualité est excellente. C'était le thé que les Empereurs de Chine buvaient exclusivement.

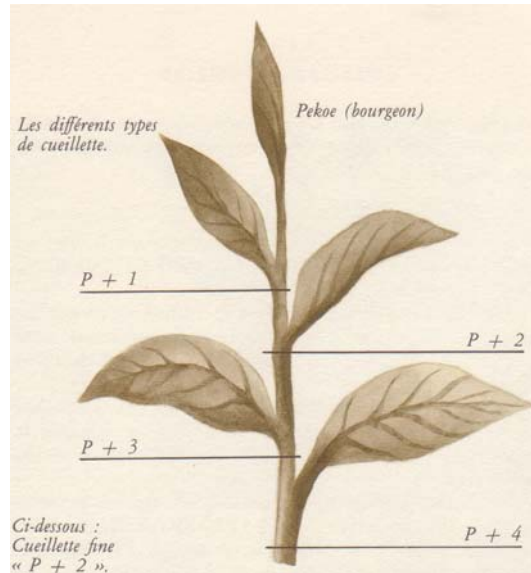


Figure 11 : Les différentes cueillettes du thé [8]

### 2.3.2. La cueillette fine ou P+2

Lors de la récolte fine au printemps, considérée aujourd'hui comme donnant un thé de qualité supérieure, on prélève le bourgeon terminal non épanoui, et les 2 premières feuilles.

On appelle ce thé « pekoe » ou « flowery pekoe » ; « pekoe », le bourgeon terminal, dérive du chinois « pak ho », signifiant « cheveux », en raison du duvet blanc à la surface des bourgeons et des jeunes feuilles. Il faut également noter que ces pousses du printemps vert jade, sont les plus riches en tanins, théine et autres composants conférant au thé son arôme.

### 2.3.3. La cueillette « grossière » ou P+3

Il s'agit de thé de qualité nettement inférieure, composé de la première pousse et des trois feuilles suivantes, voire plus.

D'autres techniques de cueillette aboutissent au thé « souchong pekoe », constitué du bourgeon terminal et des 3 premières feuilles. Sa qualité est légèrement inférieure au « pekoe ».

Le thé « souchong » est composé des quatrième et cinquième feuilles. C'est le thé le plus fréquemment vendu, à cause de son rendement de cueillette élevé.

On ne cueille pas les feuilles à la base de l'arbuste, car elles ne sont pas de bonne qualité, et elles sont indispensables à la survie du théier.

## **2.4. Procédé d'obtention du thé noir [12], [18], [73], [105]**

Une anecdote raconte la découverte du thé noir par les Européens [73] : en effet, l'humidité du bateau transportant les caisses de thé vert aurait provoqué le développement de « moisissures ». Le thé ainsi noirci plaisait particulièrement aux Occidentaux.

Les procédés traditionnels chinois d'obtention du thé furent modernisés avec l'arrivée des Anglais, à l'origine du déplacement des plantations vers l'Inde. Les six étapes initiales furent perfectionnées et raccourcies en cinq étapes [73] : on parle du procédé « orthodoxe ».

L'élément crucial dans l'obtention du thé est le démarrage rapide de la première étape, le flétrissage, assurant l'absence d'un début de fermentation. Pour cela, des *factories* [73], les maisons servant à la préparation du thé, sont installées à côté des plantations.

### **2.4.1. Le flétrissage ou séchage**

Les feuilles fraîchement cueillies sont étalées sur des plateaux, des toiles, ou des treillis métalliques en couches de 15 cm. Un dispositif de ventilation aspire l'air à travers les feuilles, les privant d'un certain taux d'humidité. Ces appareils sont appelés « flétrissoirs », fonctionnant à une température de 26°C.

D'autres enceintes sont constituées de plateaux séparés de 20 cm, sur lesquels on étale les feuilles de thé, en faisant circuler l'air produit par un système de ventilation [12].

La durée du flétrissage dépend des variétés du thé [73], s'étendant de 6 à 24 heures et conférant à l'infusé un arôme plus ou moins mordant [73] en fonction du taux d'humidité résiduelle.



On qualifie de *medium withering* ou flétrissage moyen un taux idéal d'humidité résiduelle de 50% [73].

Le flétrissage produit des feuilles de thé souples, partiellement sèches et à poids réduit. D'autre part, la libération de composés volatils confère une odeur de pomme aux feuilles de thé [73].

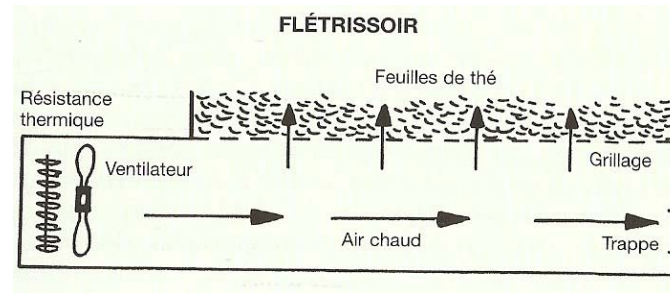


Figure 12 : Le flétrissoir [73]

#### 2.4.2. Le roulage

Une déshydratation adéquate est nécessaire pour effectuer un roulage efficace, en trois à cinq étapes d'une dizaine de minutes [73]. Ainsi le roulage s'effectue pendant 30 à 40 minutes, pouvant être répété plusieurs fois dans le but d'augmenter la quantité d'huiles essentielles pour accentuer la force du thé.

L'opération a lieu dans des cuves cylindriques : lors du roulage les cellules végétales sont brisées, libérant des huiles essentielles ainsi que des enzymes.

Le nombre d'étapes du roulage dépend de l'altitude des plantations :

Les feuilles issues de basses altitudes subissent un roulage léger ou *light rolling* en cinq étapes : des feuilles peu brisées, libérant peu de sucres en sont issues. Les bourgeons ne sont que peu oxydés.

Par contre, les feuilles issues d'altitudes plus élevées subissent un roulage plus fort ou *hard rolling*. L'opération se déroule en trois étapes, de façon à ne pas trop endommager les feuilles : elles libèrent une plus grande quantité de sucres, colorant les bourgeons en jaune par oxydation.

D'autres thés, comme ceux issus du Darjeeling, nécessitent d'abord un roulage léger, puis fort. Ces variétés sont caractérisées par un arôme intense et des feuilles entières [73].

Pour contrecarrer une fermentation trop rapide et pour séparer les fragments de feuilles brisées et les débris végétaux grossiers, une étape de tamisage ou *dhool* [73] sépare chaque étape du roulage.

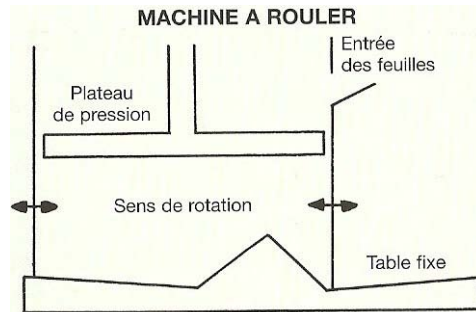


Figure 13 : Le roulage [73]

### 2.4.3. La fermentation

Plus tard, dans la troisième partie consacrée à la composition chimique du thé, on verra qu'on parle à tort de « fermentation » du thé.

En effet cette étape consiste à étaler les feuilles issues du roulage en couches de 5 à 7 cm dans une pièce à hygrométrie de 95 à 98 %, à température de 27°C, à hygiène et à ventilation très surveillées.

La durée de la fermentation est tout aussi importante : elle s'échelonne entre 1 et 4 heures.

Ainsi la fermentation est presque absente pour le thé vert, moyenne pour le thé Oolong, et la plus longue pour le thé noir.

En effet, un thé amer témoigne d'une fermentation trop courte, tandis qu'un thé trop fermenté perdra son pouvoir astringent [73] à cause de l'oxydation excessive des polyphénols.

Le respect rigoureux de ces conditions idéales est nécessaire à l'action des enzymes libérées par le roulage. Parmi ces enzymes, comme on verra plus tard, la polyphénol oxydase est la plus importante. Elle est responsable de la transformation d'une quantité plus ou moins importante (allant jusqu'à 50%), en fonction du temps de fermentation, de polyphénols en théaflavines, théarubigènes et théasinensines. Ces derniers composés seront à l'origine de l'astringence et de la couleur de l'infusé.

#### 2.4.4. La dessiccation

La dessiccation est l'étape la plus délicate de la préparation du thé. Son but est de stopper la fermentation, qui trop longue, pourrait anéantir la qualité du produit.

Le thé sortant de l'enceinte de fermentation est transféré sur le tapis roulant d'un dessiccateur [73] produisant un courant d'air très sec et chaud de 85 à 90°C. Le taux résiduel d'humidité est de l'ordre de 2 à 3% [73].

Le procédé doit être rapide, mais une dessiccation trop rapide peut rendre la feuille cassante et évaporer le meilleur de l'arôme.

Inversement, une dessiccation trop lente ne pourrait pas stopper la fermentation, le but du procédé étant l'inactivation des enzymes responsables de celle-ci.

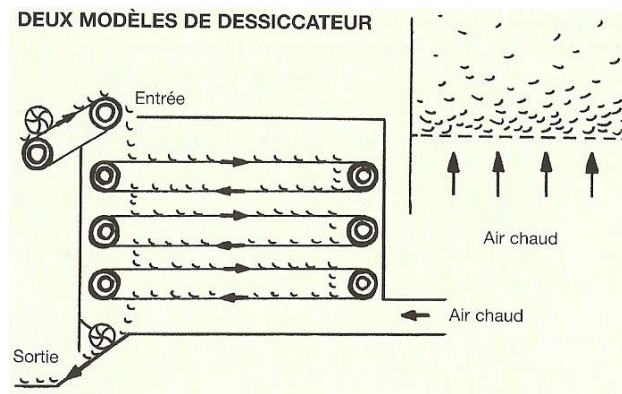


Figure 14 : La dessiccation [73]

#### 2.4.5. Le tamisage et l'emballage

Le triage des feuilles sèches se fait à l'aide de tamis vibrants ou de souffleries d'air, pour les séparer en fonction de leur taille. Un rouleau de bakélite retient les fibres superflues par son pouvoir électrostatique [73]. Cette étape doit se dérouler très rapidement pour éviter un noircissement ou *greying* des feuilles.

Pour les thés de haute qualité, le tamisage est réalisé manuellement. [165]

Les feuilles sont emballées après un stockage éventuel du thé dans des silos à l'abri de l'humidité. Des caisses en bois d'un volume de 40 kg doublées de feuilles d'aluminium, pour protéger le thé de l'humidité externe et éviter qu'il ne s'imprègne d'odeurs externes, servent d'emballage. Généralement on appose une feuille de riz entre le thé et l'aluminium [73].

Les sacs en papier, destinés à recevoir de plus petites quantités de thé, sont eux aussi doublés d'aluminium.

Pour la plupart des thés, on mélange les feuilles de plusieurs jours pour obtenir des lots homogènes, car il est impossible d'obtenir un thé de qualité identique deux jours de suite. Par contre, les thés de très haute qualité sont emballés jour après jour, afin qu'ils soient les plus purs possibles. [165]

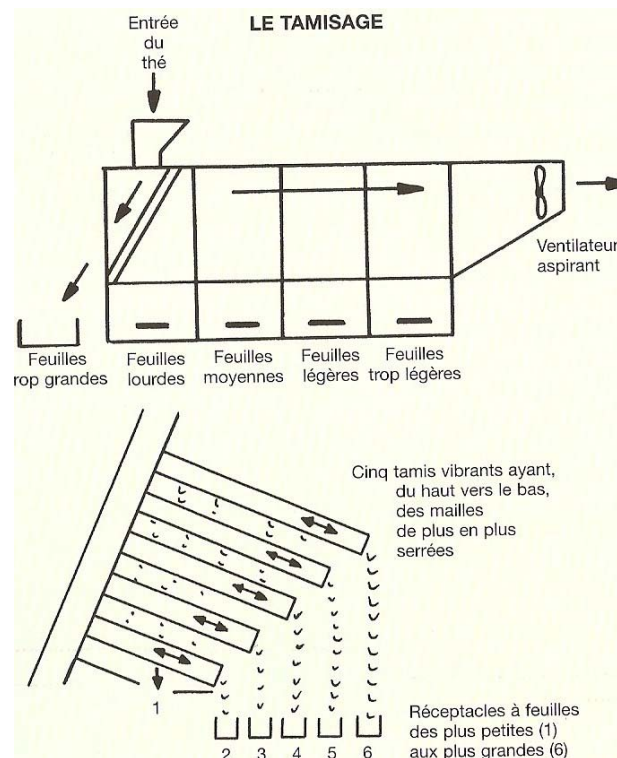


Figure 15 : Différents tamiseurs [73]

Voici quelques pays utilisant préférentiellement le procédé « orthodoxe » pour leur fabrication de thé :

Le Sri Lanka, suivi de la Turquie, de l'Indonésie, de l'Inde, de la Chine, de l'Argentine, du Viêtnam ... [120].

#### 2.4.6. Le procédé CTC ou « crushing-tearing-curling »

Le procédé CTC remplace aujourd'hui souvent le procédé « orthodoxe », nettement plus fastidieux [73]. Le procédé de fermentation est raccourci, suivi d'une étape de broyage entre les dents aiguisées d'un cylindre. Les feuilles déchiquetées donnent un aspect en boules au thé, préférentiellement utilisées pour la composition de *blends*. Il s'agit de mélanges de thés

d'une même région ou d'un même pays [73], nommés suivant leur origine et conditionnés dans des sachets. Le mélange de thés de plusieurs jardins permet ainsi de conserver une qualité constante du produit durant toute l'année. Quelques exemples sont les « Darjeeling », les « Ceylan », les thés « Assam » ou encore l'« Irish Breakfast », l'« English Breakfast » ou l'« Afternoon Tea » [73].

Les thés fabriqués selon le procédé CTC donnent une liqueur ou infusé plutôt corsée largement appréciée.

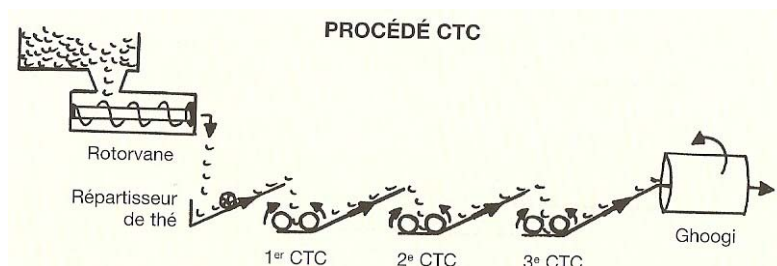


Figure 16 : La fabrication du thé selon le procédé CTC [73]

Voici quelques pays utilisant en premier lieu le procédé CTC pour leur production de thé :

L'Inde, suivie du Kenya, du Bangladesh, du Malawi, de la Tanzanie, du Sri Lanka, de l'Ouganda, du Zimbabwe, de l'Indonésie ... [120].

On peut conclure que le procédé CTC est essentiellement mis en œuvre par les pays nouvellement producteurs.

## 2.5. Procédé d'obtention du thé vert [18], [73], [105]

La première étape d'obtention du thé vert est souvent un flétrissage, suivi d'une inactivation enzymatique. En effet, pour produire un thé riche en catéchines, il faut bannir toute fermentation et action de la polyphénol oxydase.

En fonction des pays, différentes techniques d'inactivation enzymatique sont traditionnellement mises en œuvre.

Au Japon, par exemple, on expose brièvement les feuilles de thé à de la vapeur d'eau sous pression. En Chine, par contre, on torréfie les feuilles de thé sur le feu dans des bassines en cuivre [73], donnant un aspect plus torsadé aux feuilles, par rapport à celles originaires du Japon.

Cette étape d'inactivation enzymatique est terminée par des malaxages répétés, ainsi que plusieurs dessèchements [73].

## **2.6. Procédé d'obtention du thé Oolong**

La fabrication de ce thé se fait à Taiwan et en Chine. Après un flétrissage au soleil d'environ une heure, les feuilles sont refroidies, puis roulées à la main jusqu'à ce qu'elles virent au rouge et dégagent un léger parfum.

Puis intervient une courte fermentation stoppée par chauffage des feuilles dans une bassine en fer, suivie d'un séchage des feuilles dans des paniers.

En fonction de l'origine géographique, la fermentation est plus ou moins longue, exprimée en pour cent par rapport à celle du thé noir : le thé Oolong de Formose est fermenté de 60 à 70% par rapport à 12 à 15% pour le thé de Chine.

## **3. LES GRADES DU THE [7], [12], [28], [31], [73]**

Les différents types de cueillettes et les procédés d'obtention ont amené les Britanniques à établir une classification du thé noir, en fonction de la finesse de la cueillette. Dans cette classification, on caractérise souvent le thé d' « Orange Pekoe ». Le terme « Orange » est originaire de la famille royale hollandaise des Oranje Nassau [12], [31], les Hollandais étant les premiers importateurs européens de thé. « Pekoe », Pek-ho Bai-hao [28] en chinois, signifie « cheveux blancs » [28], et désigne par extension le fin duvet blanc des jeunes pousses.

Outre le type de cueillette, la classification britannique est basée sur quatre tailles des feuilles et des fragments de feuilles : les feuilles entières, les feuilles brisées et leurs résidus de tamisage, les fannings et dusts.

Les grades attribués aux différentes tailles de feuilles déterminent la qualité commerciale du thé. D'autre part, un infusé aromatique est obtenu à partir de grands fragments de feuilles, tandis que les petits fragments donnent des infusés plus corsés.

## 3.1. Les grades du thé noir

### 3.1.1. Les feuilles entières

#### 3.1.1.1. Les grades F.O.P.

La cueillette fine précoce, constituée du bourgeon et de deux feuilles, conduit à la meilleure qualité de thé noir ou Flowery Orange Pekoe, F.O.P. La qualité, et donc le prix de ces thé noirs aromatiques et peu corsés augmentent avec le nombre de bourgeons. Le S.F.T.G.F.O.P.1 ou « Special First Tippy Golden Flowery Orange Pekoe One », issu d'une récolte printanière, constitue le meilleur grade F.O.P. Les « Golden Tips » sont des extrémités dorées des feuilles roulées dans le sens de la longueur.

Par ordre décroissant de qualité, on peut citer :

- S.F.T.G.F.O.P. : Special First Tippy Golden Flowery Orange Pekoe
- F.T.G.F.O.P.1 : First Tippy Golden Flowery Orange Pekoe One
- F.T.G.F.O.P. : First Tippy Golden Flowery Orange Pekoe, à bourgeons déjà plus développés [31].
- T.G.F.O.P.1 : Tippy Golden Flowery Orange Pekoe One
- T.G.F.O.P. : Tippy Golden Flowery Orange Pekoe, un mélange de 50% de cueillette fine et de 50% de feuilles pures.
- G.F.O.P. : Golden Flowery Orange Pekoe, constitué de moins de 50% de cueillette fine.

Ces deux derniers grades sont les plus produits par la Chine [12].

#### 3.1.1.2. Le grade O.P.

Une cueillette fine plus tardive, lorsque le bourgeon est déjà développé en feuille, donne le grade O.P. ou Orange Pekoe. Le Sri Lanka et le Kenya sont essentiellement producteurs de ce grade [31].

#### 3.1.1.3. Le grade P.

### **3.1.2. Les feuilles brisées : le grade B.O.P.**

Le grade B.O.P. ou Broken Orange Pekoe, est obtenu après roulage ou déchiquetage dans le procédé CTC. Ces infusés sont plus corsés et tanniques, et souvent appréciés au petit-déjeuner.

Comme pour les grades F.O.P., la qualité augmente avec le nombre de golden tips, et ces thés doivent avoir une grande régularité d'aspect.

### **3.1.3. Les fragments de feuilles issus du tamisage des feuilles brisées**

Un premier tamisage des feuilles brisées donne des fragments de feuilles d'environ 1,5 mm. Ce sont les Fannings [73] essentiellement conditionnés dans des petits sachets. Ces sachets donnent un thé corsé et très coloré [73], que nous avons l'habitude de consommer.

Le grade D. ou Dust (« poussière ») résulte d'un deuxième tamisage plus fin, laissant passer des fragments de feuilles d'environ 1 mm. Ces derniers sont, comme les Fannings, conditionnés en sachets, à l'origine d'un infusé corsé et coloré.

## **3.2. Les grades du thé vert [73], [164]**

Les grades du thé vert ne sont pas basés sur le type de cueillette, mais propres à chaque pays. En Chine on distingue plusieurs grades, dont les plus connus sont :

- Les Young Hyson, Fine Hyson et Hyson. Les premiers sont des thés assez rares, composés de petites feuilles cueillies au début du printemps et roulées avec soin. Les Hyson sont constitués de feuilles récoltées juste après celles des Young Hyson.
- Les Gunpowder ou « poudre à canon », formés de très jeunes feuilles, roulées entre les doigts de façon à obtenir de petites boules très serrées de quelques millimètres et à saveur très aromatique.
- Les Chun Mee ou « cils précieux » sont caractérisés par des feuilles roulées dans le sens de la longueur.

Voyons à présent quelques grades japonais :



- Gyokuro de qualité très élevée, est formé des premières pousses du printemps récoltées après un ombrage des théiers de trois semaines, de qualité très élevée.
- Matcha : les feuilles sont de qualité identique à celles du Gyokuro, mais sont moulues afin d'obtenir une poudre.
- Sencha : ces feuilles, cueillies au printemps ou au début de l'été et non soumises à un ombrage, ressemblent à celles du thé Gyokuro, mais de plus petite taille.
- Bancha : il s'agit d'un thé de qualité moindre, pour lequel on utilise les feuilles à partir de la quatrième ou cinquième, ainsi que des morceaux de tiges.

### **3.3. Les grades du thé Oolong [73]**

Les grades du thé Oolong sont, comme pour le thé vert, propres à un pays, une région de Chine, une appellation d'origine ou un procédé. Par ordre décroissant, on peut ainsi citer : Choicest, suivi du Choice, du Finest, du Fine, du Superior, du Good, du Fair, du Common ... [73].

## **4. TEMPS ET TEMPERATURES D'INFUSION, AINSI QUE QUELQUES EXEMPLES DE THES**

### **4.1. Table d'infusion des divers thés [8], [12], [31], [73]**

Voici un aperçu d'une table d'infusion des différentes catégories de thé, sachant qu'un dégustateur professionnel déterminera pour chaque variété de thé le temps et la température d'infusions.

Tableau 2 : Table d'infusion des différentes couleurs de thé [8], [12], [31], [73]

<b>Couleur du thé</b>	<b>Température</b>	<b>Temps</b>
Noir	90-95°C	3-5 min
Vert	70-85°C	1-4 min
Blanc	70-85°C	2-7 min
Jaune	70-75°C	2-6 min
Bleu-Noir ou Wulong	95°C	40 sec – 7 min

## 4.2. Quelques exemples de variétés des différentes couleurs et origines géographiques du thé [8], [31], [73]

Aujourd'hui, on distingue près de 500 variétés de thés, provenant de diverses régions, et ayant chacune ses propres caractéristiques. En voici quelques noms, que l'on peut retrouver dans les comptoirs ou salons de thé.

Tableau 3 : Quelques variétés de thé d'origines géographiques diverses [8], [31], [78]

Couleur de thé	Pays	Noms de quelques variétés
Noir	Chine	Yunnan Keemun ou Qihong Lapsang Souchong
	Taiwan	Pu Er
	Inde	Assam Darjeeling
	Sri Lanka	Ceylan Ratnapura
Vert	Chine	Shi Feng Long Jing Bi Luo Chu Gunpowder
	Japon	Gyokuro Sencha Bancha
Blanc	Chine	Bai Mu Dan Yin Zhen
Jaune	Chine	Jun Shan Yin Zhen Meng Ding Huang Ya
Bleu-Noir ou Wulong	Chine	Wen Shan Bao Zhong Ti Guan Yin

Au risque de se perdre parmi toutes ces variétés, les dégustateurs de thé assemblent des thés de divers jardins pour former des *blends*. Il s'agit des mélanges de thé, comme « English Breakfast », « Brunch » ou « Afternoon Tea » [73], retrouvés dans nos magasins. Ces thés sont assemblés en fonction de leur goût et de leur pouvoir stimulant pour être consommé à tel ou tel moment de la journée.

## TROISIEME PARTIE : COMPOSITION CHIMIQUE

### 1. COMPOSITION CHIMIQUE GENERALE DE LA FEUILLE

[7], [11], [33]

Mille vertus sont attribuées à la consommation du thé. Il est donc intéressant de savoir quels sont les constituants organiques et minéraux à la base de ces effets. Depuis longtemps des chercheurs analysent la composition des feuilles de thé, ainsi que de leur infusé ; au cours des siècles, les connaissances se sont de plus en plus concrétisées.

Parmi les principaux constituants de la feuille de thé, on retrouve :

- Les polyphénols : il s'agit d'une classe très vaste, regroupant plusieurs familles chimiques.
  - les flavonoïdes : catéchines ou flavanols, flavonols
  - les acides-phénols
  - les tanins
  
- Les bases puriques :
  - la caféine, le composant majeur de cette famille chimique
  - la théophylline et la théobromine en concentrations nettement inférieures
  
- Les acides aminés :
  - Au nombre de 19 dont la théanine, principal acide aminé du thé.

D'autre part, on a pu isoler divers constituants, moins abondants, mais non moins importants.

- Des vitamines : acide nicotinique, acide ascorbique et vitamines du groupe B
  
- Des composés minéraux :
  - Fluor
  - Potassium
  - Aluminium et autres.

- Des hydrates de carbone, 15 à 20% de protéines [C] et lipides.
- Certains triterpènes
- Des caroténoïdes

A côté des constituants cités ci-dessus, la feuille de thé noir contient trois produits dérivant de l'oxydation des polyphénols par la polyphénol oxydase, enzyme libérée lors du processus de fermentation :

- les théaflavines
- les théarubigènes
- les théasinensines

Au fur et à mesure que les feuilles deviennent matures, la teneur des constituants chimiques varie [7], notamment les polyphénols, les bases puriques et les acides aminés. Or, ces composés, principalement les polyphénols et les bases puriques, jouent un rôle essentiel dans l'activité pharmacologique du thé.

D'autre part, la composition de l'infusé de thé vert et de thé noir diffère légèrement.

Finalement, il faut distinguer la composition chimique de la feuille de thé fraîche de celle de l'infusé, obtenu à partir de feuilles de thé travaillées et sèches.

Tableau 4 : Composition chimique de la feuille de thé, exprimée en pourcentage par rapport au poids sec de la drogue [11], [69], [166]

<b>COMPOSÉS DE LA FEUILLE DE THÉ FRAÎCHE</b>	<b>POURCENTAGE DE LA MATIÈRE SÈCHE</b>
Polyphénols	20% à 36%
Flavonols	25%
Acides phénols	3%
Bases puriques	
Caféine	2 à 4% ou plus
Théophylline	0.02 à 0.04%
Théobromine	0.15 à 0.2%
Glucides	5% (25% [165])
Protéines	15%
Acides aminés	3 à 4%
Lipides	2 à 3%
Minéraux	3 à 5%
Cellulose	7%
Caroténoïdes	<0.1%
Chlorophylle	0.5%
Composés volatils	0.01 à 0.02%
Cendres	5%

Tableau 5 : Evolution de la composition chimique lors de la maturation de la feuille de thé, exprimée en croix [7]

<b>Composants chimiques</b>	<b>Feuille jeune</b>	<b>Feuille mature</b>
Polyphénols	++	+
Caféine	++	+
Théobromine	++	+
Acides aminés	++	+
Lipides	+	+
Minéraux	+	+
Caroténoïdes	+	+
Chlorophylle	+	+
Composants volatils	+	+

Il ne faut pas oublier que la saison, le climat et la variété influencent la composition chimique du thé. [165]

D'autre part, le procédé de fermentation fait varier la teneur de certains composants chimiques du thé noir ou vert, comme on peut le voir dans le tableau 6 (p. 61).

Par la suite, nous allons passer en revue les principaux constituants des différentes familles chimiques de la feuille de thé.

Tableau 6 : Variation des composants de l'infusé de thé vert et noir, exprimés en pourcentage par rapport au poids sec, après évaporation. [6], [69]

Composition chimique de l'infusé	Thé vert	Thé noir
Polyphénols		
Flavanols	30-40%	5-10%
EGCg	10-15%	4-5%
ECg	3-10%	3-4%
EGC	3-10%	1-2%
EC	1-5%	1-2%
Flavonols	2-10%	1-8%
Acides phénoliques	3-5%	10-12%
Caféine	3-6%	3-6%
Protéines	6%	6%
Acides aminés		
Théanine	3%	3%
Glucides		
Potassium	5%	5%
Minéraux et cendres	5-8%	5-8%

## **2. LES POLYPHENOLS**

### **2.1. Généralités sur les polyphénols [11], [69], [73], [163]**

Aujourd'hui les polyphénols représentent une classe chimique vaste, regroupant plusieurs familles chimiques. Le squelette chimique de base est composé d'un enchaînement de cycles aromatiques sur lequel est greffé un hydroxyle phénolique comme principal groupement fonctionnel.

Au milieu du XIXe siècle, des substances astringentes ont été isolées de l'infusé. Par analogie avec la noix de galle, on les appela « tanins ». [73] Or, des études plus poussées ont démontré



en 1930, que ces composés aromatiques n'étaient pas de véritables tanins. On leur attribua le terme de polyphénols [163], bien qu'on utilise encore souvent à tort le terme de « tanins ».

Aujourd'hui on sait que ces polyphénols sont les proanthocyanidols et les polyesters des acides galliques et ellagiques [11].

Différentes définitions leur ont été attribuées : Waterman écrit en 1987 qu'il s'agit de « produits naturels phénoliques qui peuvent précipiter les protéines à partir de leurs solutions aqueuses » [11]. Cette précipitation est provoquée par l'établissement de liaisons hydrophobes entre un hydroxyle phénolique des « tanins » et les protéines [11]. Ainsi ces polyphénols font par exemple précipiter les glycoprotéines riches en proline de la salive, produisant une sensation âcre dans la bouche ; en effet, la proline joue le rôle de facteur lubrifiant de la salive.

Les concentrations en polyphénols varient de 20 à 36%, exprimées par rapport au poids sec de la drogue. Ils représentent les principaux constituants des feuilles de thé ; les jeunes feuilles et bourgeons sont les plus riches, suivis par les feuilles plus âgées et puis la tige. D'où l'intérêt de boire du thé de haute qualité, pour profiter au mieux des effets bénéfiques des polyphénols. [73], [164]

La fermentation fait intervenir une enzyme propre au thé, la polyphénol oxydase. Il s'agit d'une métalloprotéine, dont le site actif inclut deux atomes de cuivre et de l'oxygène [166]. Ce dernier exerce un effet attracteur d'électrons, aboutissant à l'oxydation des substrats. La polyphénol oxydase catalyse la transformation des polyphénols en benzotropolones, à l'origine de la coloration caractéristique de l'infusé rouge brun du thé noir. [11]

Or, on parle à tort de fermentation, car cette réaction chimique se déroule indépendamment d'une quelconque activité bactérienne. [69]

## **2.2. Les différentes familles chimiques des polyphénols [6], [11], [69], [71]**

La classification des différentes familles de polyphénols est basée sur la complexité du squelette de base [166].

### 2.2.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes se divisent en plusieurs sous-familles chimiques. Tous sont dérivés d'un squelette de base, le 2-phénylbenzopyrane, assemblage de deux cycles aromatiques, ainsi que d'un noyau pyrane [6]. Le degré d'oxydation du cycle pyrane varie en fonction des sous-familles [11].

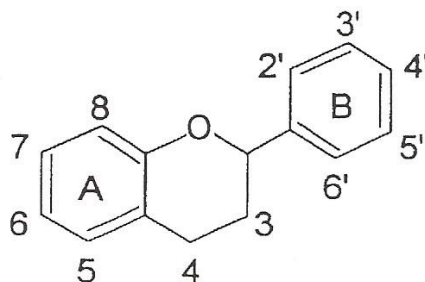


Figure 17 : Structure de base des flavonoïdes [6]

Les principaux flavonoïdes du thé sont les flavanols et les flavonols.

#### 2.2.1.1. Les flavanols [6], [7], [11], [69], [71]

Cette sous-famille est la plus abondante du thé, de l'ordre de 25% par rapport au poids sec de la drogue. Il s'agit de dérivés hydrosolubles, essentiellement représentés par les catéchines ou flavan-3-ols, incolores. Les catéchines sont stockées dans les vacuoles cellulaires [7].

Les flavanols sont les principaux polyphénols responsables de la saveur âpre du thé. Leur passage de la feuille de thé vers l'infusé est facilité par leur caractère hydrosoluble.

Différentes substitutions sur le squelette de base (figures 17 et 18) sont à l'origine des quatre principales épicatechines, les deux premières étant plus astringentes par rapport aux autres :

- le gallate d'épigallocatechine (EGCg)
- le gallate d'épicatéchine (ECg)
- l'épigallocatechine (EGC)
- l'épicatéchine (EC)

L'ester d'acide gallique se forme au niveau de l'hydroxyle en 3 sur le cycle pyrane [69]. L'acide gallique est présent au niveau cellulaire et s'estérifie avec les catéchines vacuolaires [7].

Le terme « épi » désigne la position en  $\beta$  de l'hydrogène du groupement hydroxyle en 3. Ce groupement hydroxyle confère à la molécule un caractère acide [166].

Une deuxième particularité de l'hydroxyle en 3 est la capacité d'oxydation en quinone en présence d'oxygène [71] ; cette particularité confère, notamment à l'EGCg et à l'ECg une puissante activité anti-oxydante.

Alors que les feuilles fraîches de thé sont les plus riches en EGC et EGCg, le processus de fermentation élève les concentrations des autres catéchines EC et ECg. [7]

Les thés fermentés sont plus fortement concentrés en acide gallique, le processus de fermentation clivant l'unité gallate des gallocatéchines. [164]

Une tasse d'infusé de thé vert contient de 300 à 400 mg de catéchines, dont 10 à 30 mg d'EGCg.

Les teneurs en catéchines peuvent différer selon les variétés de thé : ainsi des études [7] ont révélé une teneur de 30% pour la variété *Camellia assamica*, tandis que d'autres variétés chinoises, telles que *Camellia sinensis*, renferment 20% de catéchines.

On peut classer leur présence par ordre décroissant : EGCg, suivie de l'ECg, de l'EGC, et de l'EC.

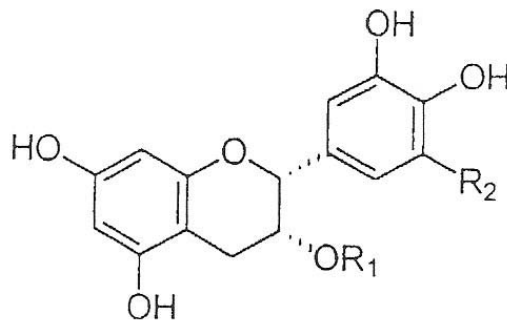


Figure 18 : Structure de base des catéchines [6]

Plusieurs hydroxyles substituent les cycles A et B [6] :

- cycle A : en position 5 et 7
- cycle B : en position 3', 4' ± 5'
- l'ester avec l'acide gallique se forme en position 3 du cycle C

Tableau 7 : Principales catéchines du thé et leurs substitutions relatives [6]

		R1	R2
Gallate d'épigallocatechine	EGCg	Gallate	OH
Gallate d'épicatéchine	ECg	Gallate	H
Epigallocatechine	EGC	H	OH
Epicatechine	EC	H	H

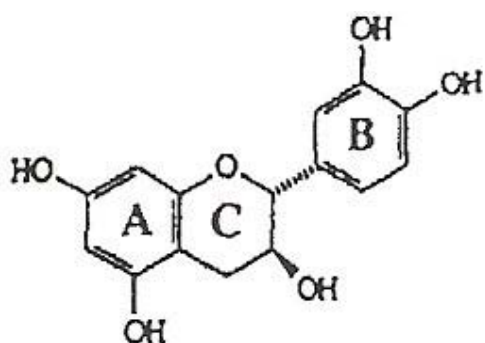


Figure 19 : Epicatechine (EC) [6]

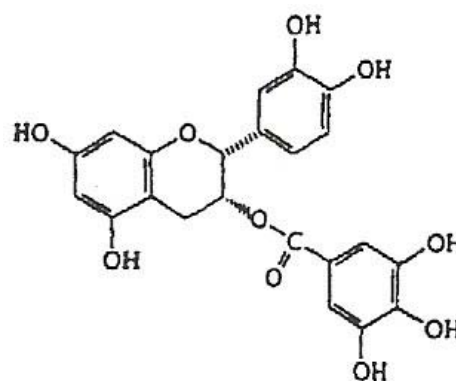


Figure 20 : Gallate d'épicatéchine (ECg) [6]

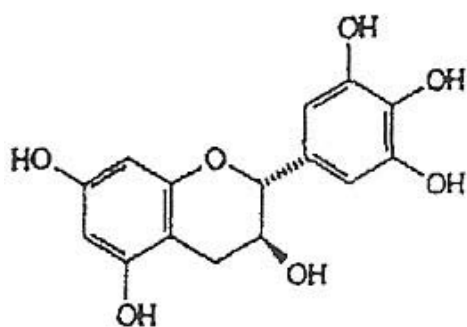


Figure 21 : Epigallocatechine (EGC) [6]

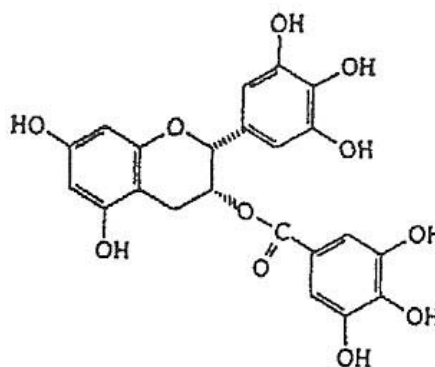


Figure 22 : Gallate d'épigallocatechine (EGCg) [6]

### 2.2.1.2. Les flavonols [6], [11], [69]

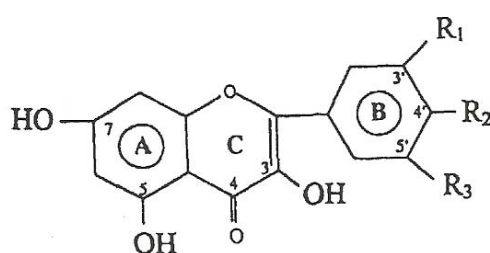
Les flavonols ont une structure chimique proche des flavanols ; seul le cycle pyrane est substitué par un cycle carboné 4-oxo-3-hydroxy [6].

Il y a peu de variations de leur teneur entre les feuilles de thé vert et de thé noir [69].

Trois flavonols principaux, ainsi que leurs glycosides, ont été isolés à partir des feuilles de *Camellia sinensis* :

- la quercétine, ainsi que son glycoside, la rutine
- le kaempférol
- la myricétine

Le glycoside est greffé au niveau de l'hydroxyle en position 3 du cycle C. Par leur plus forte hydrosolubilité, les glycosides des flavonols sont plus abondants au niveau de l'infusé (des extraits secs en contiennent 2 à 3% [165]), contrairement à leurs analogues non substitués. [6]



$R_1 = R_2 = R_3 = OH$  : Myricétine

$R_1 = R_2 = OH$  ;  $R_3 = H$  : Quercétine

$R_1 = R_3 = H$  ;  $R_2 = OH$  : Kaempférol

Figure 23 : Structure générale des flavonols [6]

Tableau 8 : Principaux flavonols du thé et leurs substitutions relatives [6]

		R1	R2	R3
Glycoside de kaempférol	KaG	H	OH	H
Glycoside de quercétine	QuG	OH	OH	H
Glycoside de myricétine	MyG	OH	OH	OH

### 2.2.2. Les acides-phénols [2], [6], [11], [69], [71]

En analysant la composition de la feuille de thé, on retrouve des teneurs d'environ 5% d'acides-phénols. Leur importance pharmacologique est nettement moindre, par rapport à celle des autres polyphénols.

Tous les acides-phénols sont extraits à l'aide d'un solvant organique, dans un milieu légèrement acide.

Deux acides aromatiques sont à la base de la synthèse des acides-phénols.

#### 2.2.2.1. Les dérivés hydroxylés de l'acide cinnamique : l'acide caféique

Un acide aminé essentiel, la phénylalanine, est à la base de la biosynthèse de l'acide caféique : la phénylalanine-ammonia-lyase catalyse la transformation de la phénylalanine en acide trans-cinnamique par libération d'un ion ammonium. [2]

Des réactions d'hydroxylation de l'acide cinnamique conduisent à des substitutions en position C6-C3. Suite à l'extraction en milieu acide ou alcalin, on a pu isoler des esters quiniques de l'acide caféique, les acides chlorogéniques et coumarylquiniques. [69]

Les rayons ultra-violetts forment, en milieu aqueux, des isomères de dérivés de l'acide cinnamique. Par contre, l'isomérisation des esters quiniques de l'acide caféique se réalise préférentiellement en milieu acide ou alcalin. [11]

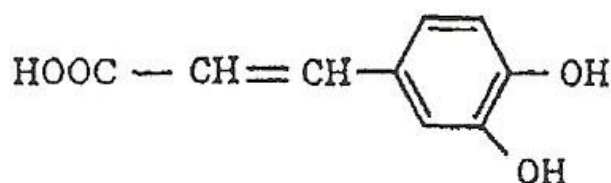


Figure 24 : Acide caféique [69]

#### 2.2.2.2. Les dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque : l'acide gallique

Des expériences ont démontré que les dérivés de l'acide benzoïque sont issus des composés cinnamiques, substitués en C6-C3. En effet, les dérivés benzoïques sont hydroxylés en position C6-C1, comme par exemple l'acide gallique. L'inter-conversion est effectuée par le végétal lui-même, par dégradation de la chaîne latérale [2] de l'acide caféique.

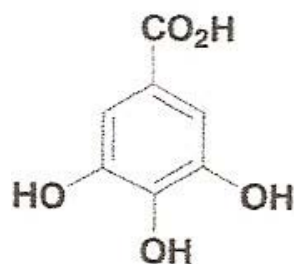


Figure 25 : Acide gallique [69]

D'autre part, on a pu isoler des esters d'acide gallique et de proanthocyanidines, formés par l'intermédiaire de la fonction hydroxyle [11].

Un autre composé, l'acide quinique, s'estérifie avec l'acide gallique pour former la théogalline [6], un composé mineur du thé. Lors de la fermentation, l'acide gallique est partiellement oxydé avec formation d'une quinone. Cette dernière va se lier à une quinone d'épicatéchine oxydées, résultant en la formation d'un acide théaflavique [6] rouge vif, et composant mineur du thé noir.

Ces composés, comme tous les phénols, sont instables en milieu alcalin : ils tendent à s'oxyder facilement.

### 2.2.3. Les tanins [11], [83], [105], [166]

La composition chimique du thé inclut des tanins, une famille chimique regroupant certains polyphénols ayant la propriété de se condenser avec un sucre ou une autre molécule à fort poids moléculaire. [11], [166]

Au niveau de la feuille de thé on retrouve plusieurs types de tanins.

Dans un premier temps on distingue les tanins hydrolysables : L'acide gallique se lie à une molécule de glucose pour former un tanin gallique. Ainsi le thé contient par exemple [83] le 1,4,6-tri-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose.

Dans un deuxième temps la feuille de thé contient des procyanidols ou proanthocyanidols, des tanins composés dimères dont la structure chimique centrale est un catéchol ou flavane-3-ol. Ce dernier est un produit de l'hydroxylation d'une flavanone [11]. Alors que la plupart des dimères se lient au niveau des carbones C4 et C8 ou C2 et C7, les procyanidols du thé sont issus de l'association de deux carbones en C6' des catéchols. A côté, on a pu isoler des O- et C-glucosides de procyanidols au niveau de *Camellia sinensis* [11].

Ces tanins ont la propriété de se désagréger en présence d'eau bouillante, libérant leurs différents composés, alors qu'ils forment une solution colloïdale dans l'eau froide. En présence de sels ferriques, les tanins hydrolysables donnent un précipité bleu-noir, alors que le précipité des procyanidols est brun verdâtre [11].

## 2.3. Les produits de la réaction d'oxydation par la polyphénol oxydase

### 2.3.1. Les théaflavines [6], [69], [166]

Les théaflavines sont des composés mineurs de la feuille de thé. On peut retrouver des teneurs de 0,3 à 2% [6], alors que d'autres auteurs [120] mentionnent des concentrations allant jusqu'à 30%.

Leur origine biosynthétique est la condensation entre une quinone d'épicatéchine (EC) et une quinone d'épigallocatechine (EGC) (figure 21 p. 65) [69] ; l'ECg et l'EGCg sembleraient également participer à leur biosynthèse [6], [166]. En analysant la structure finale des théaflavines, Roberts a découvert en 1957 la présence d'une structure benzotropolone [7].

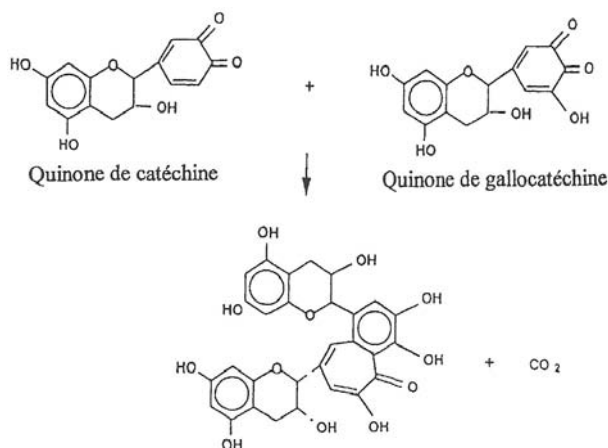


Figure 26 : Schéma simplifié de la synthèse des théaflavines du thé noir [69]

La teneur en théaflavines est corrélée à la durée de fermentation ; on en déduit qu'elles sont le produit de l'action de la polyphénol oxydase [166], à la base de la formation de la quinone. Il semble ainsi que les théaflavines sont essentiellement retrouvées au niveau du thé noir.



Une molécule de théaflavine peut s'associer à un ou deux groupements galloyls [166] pour former des esters. Onze théaflavines ont été isolées [120], dont les principales à inclure dans la composition du thé noir sont :

- théaflavine
- théaflavine-3-gallate
- théaflavine-3'-gallate
- théaflavine-3,3'-digallate

Leur pigmentation rouge-orangée donne au thé noir sa coloration caractéristique. Finalement, les théaflavines ont des propriétés astringentes importantes, conférant au thé une certaine intensité.

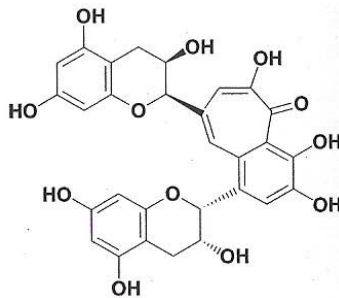


Figure 27 : Théaflavine (TF-1) [11]

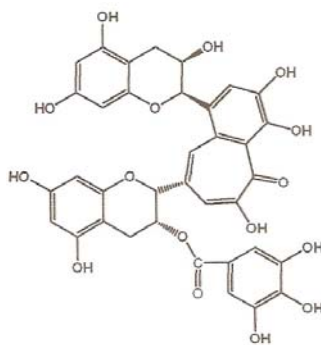


Figure 28 : Théaflavine-3-gallate (TF-2) [61]

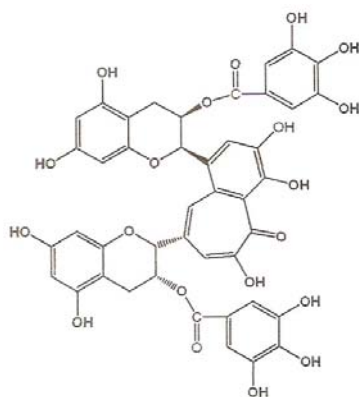


Figure 29 : Théaflavine-3,3'-digallate (TF-3) [61]

### 2.3.2. Les théarubigènes [69], [166]

Les théarubigènes, représentant 20 à 30% du poids sec des feuilles de thé noir [162], sont des polymères de différents polyphénols. Roberts les découvrit en 1962 [166]. Comme leur hydrolyse libère entre autres des anthocyanidines, on peut en conclure qu'une partie des théarubigènes sont des polymères d'anthocyanidines [69].

D'autres études chimiques ont démontré que les théarubigènes sont obtenus à partir des mêmes composés et voies enzymatiques que les théaflavines. La seule différence se situe au niveau de leur abondance dans la feuille de thé noir : 20% par rapport à 2% de théaflavines. [166]

Les théarubigènes sont de pigmentation brune à noire, d'où leur nom [6] attribué par Roberts.

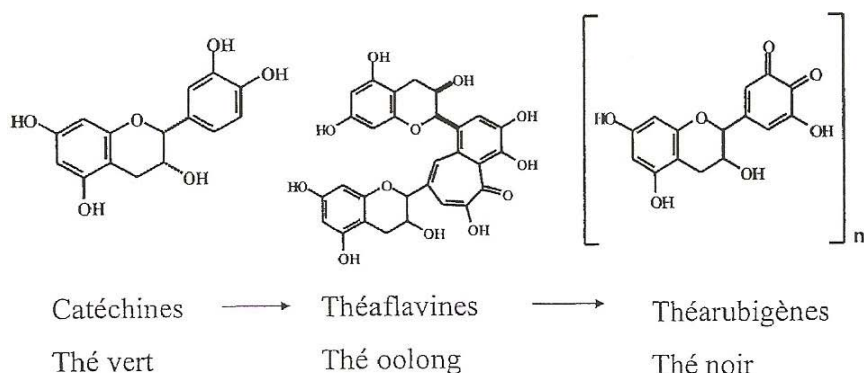


Figure 30 : Transformation des catéchines lors de la fermentation du thé [6]

### 2.3.3. Les théasinensines [69], [166]

Les théasinensines, encore appelées bisflavonols, incolores [6], sont les produits de condensation d'un acide phénol, l'acide gallique, et d'un flavanol, l'EC ou l'ECg [69]. La condensation se déroule au niveau de deux quinones.

Leur présence est mineure au niveau de la feuille de thé noir, d'autant plus qu'on suppose leur oxydation partielle en théarubigènes [166].

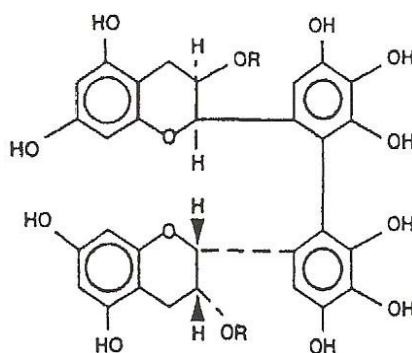


Figure 31 : Structure des bisflavonols du thé noir [69]

## 3. LES BASES PURIQUES [2], [11], [66], [71]

### 3.1. Généralités sur les alcaloïdes et les bases puriques

#### 3.1.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont généralement retrouvés dans les tissus périphériques des plantes, sous forme de sels solubles ou combinés à des tanins.

La basicité des alcaloïdes est très variable, en raison de la plus ou moins grande disponibilité du doublet libre sur l'atome d'azote. Des groupements électro-attracteurs voisins diminuent la basicité, tandis qu'elle est accentuée par la présence de groupements électro-donneurs dans la proximité du doublet libre de l'azote.

Lorsque les alcaloïdes sont en solution sous forme de bases, ils sont plus sensibles à la chaleur, la lumière et l'oxygène.

Ce même caractère basique explique leur solubilité dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires, ainsi que leur insolubilité dans l'eau.

La présence d'un carbone asymétrique est à la base d'un pouvoir de rotation, déviant la lumière polarisée suivant un angle fixe.

### 3.1.2. Les bases puriques

Les bases puriques ont comme structure centrale un noyau purine, formé par l'annellation d'un noyau pyrimidine à un noyau imidazolé.

La biosynthèse des bases puriques se fait à partir de plusieurs acides aminés. On peut principalement citer la glycine, la glutamine et l'acide aspartique, intervenant dans la biosynthèse du noyau purine.

Ces composés ne sont pas considérés comme alcaloïdes, par le biais de leur caractère amphotère et de leur solubilité dans l'eau chaude et les solvants chlorés. Malgré ces observations, certains auteurs les considèrent comme « alcaloïdes puriques », car ils ont un effet pharmacologique marqué caractérisant les vrais alcaloïdes.

La plupart des bases puriques provient essentiellement de la dégradation des acides ribonucléiques. Parmi les autres bases puriques qui existent, on peut citer les acides nucléiques (adénine et guanine) ainsi que les esters phosphoriques des nucléosides (ATP, ...).

[11]

Les bases puriques précipitent avec les polyphénols, particulièrement abondants au niveau du thé. Plus l'infusion est longue, plus la formation de complexes est importante. Ce complexe va être désagrégé dans l'organisme humain. [163]

### 3.2. La caféine [7], [11], [80], [94]

La caféine, ou 1,3,7-triméthylxanthine, a été isolée la première fois en 1820 à partir de graines de café. [11]

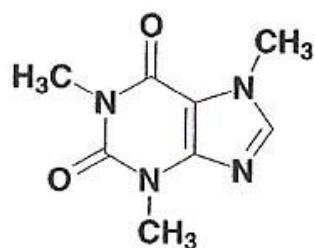


Figure 32 : Caféine [11]

En 1827, Oudry isola un alcaloïde des feuilles de thé ; il l'appela « théïne ».

Ce fut en 1898, que des analyses approfondies démontrèrent que la caféine et la théïne ne formaient qu'une seule substance. On retint alors le nom de « caféine » pour désigner cette base purique.

La caféine est la principale base xanthique retrouvée dans les feuilles de *Camellia sinensis*.

Les teneurs en caféine calculées par rapport à la drogue desséchée, suite à une dessiccation à chaud des jeunes feuilles, varient selon les auteurs. On peut trouver des taux de 2,5% [80], de 2 à 4% [11], de 2,5 à 5,5% [7] ou de 1 à 5% [94].

Toutefois, le thé noir est légèrement plus riche en caféine par rapport au thé vert ; le flétrissage des feuilles lors de la préparation du thé noir réduit leur poids, les concentrant ainsi en caféine [73].

La grande solubilité des bases puriques dans l'eau chaude explique le passage de la caféine de la feuille de thé vers l'infusé. On retrouve ainsi des concentrations de 60 mg de caféine par 100 mL d'infusé. [94]

La complexation des bases puriques avec les polyphénols et leur libération lente expliquent l'effet « retard » de la caféine. [163]

Il est intéressant de noter qu'une tasse de thé noir infusé pendant une minute contient 30% moins de caféine qu'un volume identique de café lyophilisé préparé de la même façon. [165]

### 3.3. La théophylline [2], [11], [66], [71] et la théobromine [11]

La théophylline, ou 1,3-diméthylxanthine n'est présente qu'en faible quantité dans les feuilles de théier. La teneur varie de 0.02 à 0.04 % [33] par rapport au poids sec de la drogue. Or, cette faible quantité ne diminue guère l'importance pharmacologique de la théophylline.

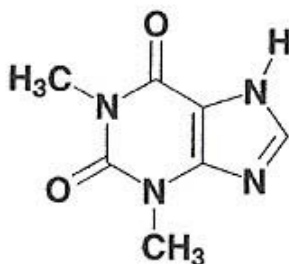


Figure 33 : Théophylline [11]

La théobromine ou 3,7-diméthylxanthine, est retrouvée en faible quantité, légèrement supérieure à celle de théophylline. On a isolé des teneurs de 0.15 à 0.2 % [33] par rapport au poids sec.

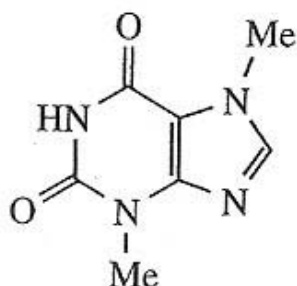


Figure 34 : Théobromine [21]

#### **4. LES VITAMINES [7], [11], [63], [73], [164]**

La feuille de thé vert est plus riche en vitamines que celle de thé noir, la fermentation et une température supérieure à 30°C en dégradant une grande partie ; la vitamine C sera notamment absente dans la feuille de thé noir. [164]

Parmi ces vitamines on peut citer la vitamine C ou acide ascorbique, avec une teneur de 2 à 2,5 g/kg de feuilles desséchées de thé vert, et en moindre quantité pour celles du thé Oolong [163], la vitamine E, ainsi que certaines vitamines du groupe B.

Le thé vert protégeait les équipages des clipper du scorbut pendant le transport maritime de cette denrée au 16<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> siècle.

Tableau 9 : Composition de la feuille de thé en vitamines du groupe B [164]

<b>Quantité en microgrammes (µg) par 100 g de feuille de thé noir, vert et oolong</b>	
Thiamine (vitamine B1)	135
Riboflavine (vitamine B2)	1266
Niacine (vitamine B3)	7500
Acide panthoténique (vitamine B5)	1260
Inositol (vitamine B7)	1000
Biotine (vitamine B8)	82,5
Acide folique (vitamine B9)	76

## **5. LES COMPOSES MINERAUX [7], [33], [71], [73], [166]**

### **5.1. Le potassium**

Parmi les minéraux entrant dans la composition de la feuille de thé, ainsi que de l'infusé, on peut majoritairement citer le potassium. On dose des concentrations de l'ordre de 20 milligrammes (mg)/g [165] ou 9000-34000 ppm [7].

### **5.2. Le fluor**

D'autre part, on note une abondance de l'ion fluorure, de l'ordre de 3-200 ppm [7], la teneur étant proportionnelle à l'âge de la feuille [105]. En moyenne, une tasse d'infusion de thé de 225 millilitres (ml) contient 1 mg de fluor [166]. On en déduit les effets protecteurs du thé envers la formation de caries.

### **5.3. L'aluminium**

On a dosé des concentrations de 20-11000 ppm [7] d'ion aluminium. Les connaissances sur la neurotoxicité, ainsi que l'éventuelle implication de cet ion dans le développement de la maladie d'Alzheimer inquiète les chercheurs. Or, des recherches ont démontré la faible concentration de l'ion  $Al^{3+}$  au niveau de l'infusé, ainsi qu'une absorption intestinale de 0,1% de la quantité journalière d'aluminium ingéré [166]. Cette faible présence d'ion libre résulte de la complexation avec, entre autres, les polyphénols de l'infusé.

### **5.4. Les éléments minéraux à concentration mineure**

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

- calcium
- magnésium
- manganèse
- fer

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

- zinc
- cuivre
- nickel

## **6. LES ACIDES AMINES [6], [7], [73], [105], [164]**

Les composés azotés de la feuille de thé sont, entre autres, représentés par 19 acides aminés. Le thé noir s'enrichit en acides aminés au cours de sa formation par incorporation de glucides simples aux acides aminés présents.

Ainsi on peut observer une augmentation de leur teneur de 4 à 5 pour cent [164].

Seule la théanine ou  $\gamma$ -n-éthyl-glutamine est propre au thé, représentant presque la moitié des acides aminés de la feuille de thé vert [164], et peut servir à son identification [105]. Il faut savoir que la théanine est le facteur déterminant de la qualité du thé vert et donc de son prix de vente.

La théanine est le produit de conjugaison entre l'acide glutamique et l'éthylamine, sous la dépendance de la L-glutamate éthylamine ligase et l'ATP, au niveau des racines du théier [164]. Le suc végétal l'entraîne rapidement vers les bourgeons et les jeunes feuilles, particulièrement riches autour de la période de fin avril à début mai.

La théanine, ainsi que les polyphénols non oxydés sont principalement responsables de l'arôme du thé vert [164].

La théanine a également la capacité de contrecarrer les effets stimulants des bases xanthiques, notamment de la caféine [7], [164], l'effet relaxant du thé vert, riche en théanine, étant prouvé. A côté, la théanine semble jouer un rôle dans l'immunité, dans la protection neuronale et comme adjuvant des chimiothérapies [164].

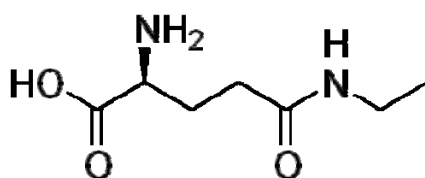


Figure 35 : Théanine

Parmi les autres acides aminés isolés on peut citer [63], [164] : l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, l'acide aspartique, la sérine, l'asparagine, l'arginine, l'acide glutamique, la lysine, l'histidine,



la leucine, la valine, la glutamine, la cytidine, la thréonine, l'alanine, le tryptophane, l'isoleucine, la phénylalanine, des traces de proline et de glycine.

On peut retenir que la théanine, l'acide glutamique, l'acide aspartique et l'arginine sont les principaux acides aminés retrouvés dans les feuilles du printemps et au début de l'été.

## **7. LES GLUCIDES [7], [11], [73], [164]**

La feuille de thé renferme environ 25 à 30% de glucides, dont un tiers sont des fibres de cellulose. Seuls 5% des glucides vont être solubilisés et passer dans l'infusé. Cette teneur confère au thé une valeur nutritionnelle, certes faible.

L'aspect brillant des feuilles, plus ou moins visible pour les différents thés, résulte de la formation d'un vernis durant le séchage, issu de la transformation par une pectase des pectines en acides pectiques [164].

## **8. LES LIPIDES [7], [63], [164]**

La teneur globale en lipides varie de 4 à 16,5% [63], alors que différentes familles sont abondantes en fonction de l'âge de la feuille de thé. Ainsi la jeune feuille est particulièrement riche en phosphatidyl éthanolamine et phosphatidylcholine.

Plus la feuille vieillit, plus elle s'enrichit en mono- et digalactosylglycéride.

La dégradation des lipides participe, avec d'autres composés, à la formation de l'arôme du thé noir.

## **9. L'HUILE ESSENTIELLE [7], [11], [71], [73], [83], [161], [164]**

La fermentation de la feuille de thé engendre, à côté des nombreux autres composés, de l'huile essentielle. Les constituants de cette huile sont très nombreux (de l'ordre de 300, voire plus), dépendant de la variété et de l'origine culturelle du thé, et représentent 0.01 à 0.02% [73] des constituants chimiques totaux du thé. Malgré sa faible concentration, l'huile essentielle joue un rôle primordial dans le développement de l'arôme et du goût du thé [11].

Lors de la fermentation des catéchines du thé noir, des composés volatils de la famille des alcools, cétones et aldéhydes monoterpéniques sont produits : on retrouve le linalol, le géraniol, l'eugénol, le jasmonal, le menthol et le thymol. Les aldéhydes monoterpéniques sont formés par incorporation de glucides simples, formés lors de la production du thé noir, aux acides aminés présents. [83], [164]

D'autre part, on a isolé certains alcools (isobutanol, octanol, butanol, ...) et des dérivés de l'hexanol et de l'hexanal. Ce dernier est issu de l'oxydation des acides gras. D'autre part l'oxydation des carotènes produit des cétones, et les terpènes oxydés s'associent pour former différents hétérocycles. [11], [83], [162]

L'exemple du thé issu du Darjeeling, largement consommé en France, contient principalement du linalol et ses dérivés oxydés, du géraniol, du nérolidol et du salicylate de méthyle [73].

L'hydrolyse de certaines substances lors de la production du thé vert donne naissance à plus de 75 substances volatiles identifiées par chromatographie en phase gazeuse (CPG) : le linalol, l'oxyde de trans-linalol, le néridol et la cis-jasmone [162].

Les triterpènes participent à côté de l'huile essentielle à l'arôme du thé. Des terpènes non saponifiables comme le glycoside de spinastérol et la  $\beta$ -amyrine sont retrouvés au niveau de la feuille et du pied de théier [7], alors que des hétérosides d'alcools terpéniques sont retrouvés au niveau de la feuille de thé [11].

Lors de la fabrication du thé noir, ces composés proviennent de l'oxydation des caroténoïdes, ou s'oxydent eux-mêmes.

## **10. LES CAROTENOÏDES [63], [71]**

Quatorze caroténoïdes, pigments jaunes orangés de la famille des tétraterpènes, ont été mis en évidence, essentiellement au niveau de la feuille âgée. Or, leur teneur, par rapport à la composition chimique totale du thé, reste faible. Il n'en est pas de même pour l'importance pharmacologique de certains caroténoïdes.

L'oxydation des caroténoïdes participe au développement de l'arôme du thé noir [164].

Entre autres, on peut citer :

lycopène,  $\gamma$ -carotène, phytoène, phytofluène, cryptoxanthine, violaxanthine, lutéine, zéaxanthine [63].

## **11. CONCLUSION [164]**

La composition chimique des feuilles de thé varie en fonction des saisons, et sera donc déterminante pour leur récolte. Ainsi elles seront les plus riches en théanine, caféine et EGCg de fin avril à mi-mai. Cette période correspond au « first-flush » et donnera un thé de très bonne qualité vendu au prix fort. A partir de la mi-mai, ces composants diminuent, tandis que l'EGC et l'EC voient une augmentation relative de leur teneur.

## QUATRIEME PARTIE : ETUDE PHARMACOLOGIQUE

### 1. LES ACTIONS REVENDIQUEES PAR LA MEDECINE CHINOISE

Les actions pharmacologiques les plus connues de la feuille de thé sont répertoriées dans des ouvrages de médecine traditionnelle orientale, notamment dans la Pharmacopée chinoise, dans laquelle la feuille de thé porte le nom de *Cha-Ye*.

Le thé apparaît également dans l'ouvrage *Ben Cao Gang Mu* ou *Compendium of material medica*, écrit par le pharmacologue et scientifique Li Shizhen (1515-1593) sous la dynastie Ming, et publié en 1596 après J.-Christ. Le thé y est indiqué comme « antidote des poisons d'origine végétale, remède contre le gonflement et les abcès de la tête et inhibiteur du sommeil » [120]. Cet ouvrage de 52 volumes, basé sur les *Ben Cao* rédigés antérieurement, se compose de 66 sections, subdivisées en 16 divisions. Il regroupe 1 892 substances médicales et 11 892 prescriptions, dont 1 094 sont d'origine botanique. Chaque substance est organisée par : nom, synonyme, surnom, origine, description, mode de préparation, conditions de stockage, propriétés organoleptiques, indications, propriétés pharmacologiques, applications cliniques, contre-indications, précautions, prescription, formulation et dosage. [142]

Dans la médecine traditionnelle chinoise, le thé est utilisé à une posologie moyenne de 6 g/jour (3,5 à 11 g/jour) en monothérapie ou 300 à 700 mg/jour en polythérapie, sous forme de décoctions, infusions, pilules ou poudres [34], [68]. Le broyat de thé peut être utilisé en application externe. [34]

On attribue les modes d'actions suivants au thé [34] :

- il clarifie la tête et les yeux
- il supprime la soif
- il dissipe les glaires
- il facilite la digestion
- il favorise la miction
- il neutralise les toxiques

Les indications du thé varient en fonction des auteurs.

D'après les Dr. Guillaume et Mach-Chieu, la médecine traditionnelle chinoise utilise le thé, un remède eupeptique, dans les indications suivantes [34] :

- Céphalée aiguë en-dehors de l'atteinte par le vent et le froid
- Céphalée et vertige par attaque de la chaleur et du vent
- Etourdissement
- Somnolence
- Soif avec inquiétude interne
- Dysphagie
- Diarrhée glairo-sanguinolante
- Séquelles de diarrhée cholériforme
- Stagnation des glaires
- Accumulation parasitaire
- Difficulté mictionnelle avec ballonnement hypogastrique

D'après le Dr. Malak, les utilisations du *Cha-Ye* dans la pharmacognosie orientale sont les suivantes [68] :

- Surmenage et fatigue intellectuelle
- Fatigue scolaire
- Pertes de mémoire
- Asthme
- Hypercholestérolémie
- Obésité
- Cellulite
- Adiposité

Il est conseillé de boire le thé chaud, car il risque de favoriser l'accumulation des glaires lorsqu'il est consommé froid. En cas d'abus de consommation, l'insomnie et l'amaigrissement observés s'appellent « Théisme ». [34], [165] D'ailleurs, le thé est contre-indiqué en cas d'insomnie. [34]

## **2. PROPRIETES DES BASES PURIQUES**

Presque toutes les actions et indications décrites précédemment appartiennent aux propriétés pharmacologiques des bases puriques ; du fait de leur noyau purique commun, elles ont des actions proches, mais plus ou moins importantes en fonction de leur structure moléculaire.

Souvent, le mécanisme exact n'est pas totalement élucidé ; on se basera alors sur des hypothèses avancées. On a rapporté les activités suivantes :

- Stimulation du système nerveux central
- Bronchodilatation, inhibition de la dégranulation des mastocytes, et diminution de la libération d'histamine et de bradykinine.
- Stimulation des cellules musculaires lisses
- Effet diurétique

Les effets stimulants du système nerveux central et la relaxation des fibres musculaires lisses peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes :

- L'inhibition des phosphodiésterases (PDE) conduisant à une élévation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique. Ce mécanisme serait principalement responsable des effets bronchiques de la théophylline.
- La stimulation des cellules musculaires lisses est modulée par des variations de la concentration intracellulaire de calcium ( $[Ca^{2+}]_{IC}$ ) à travers différents mécanismes [120] :  
L'augmentation du  $[Ca^{2+}]_{IC}$  est directe ou indirecte par hyperpolarisation membranaire. D'autre part, on a observé une augmentation corrélative de  $[Ca^{2+}]_{IC}$  avec le nombre d'éléments contractiles musculaires.
- L'antagonisme des récepteurs à l'adénosine semble être le principal mécanisme pharmacologique [120] responsable de la stimulation centrale des méthylxanthines.

Passons en revue les trois bases puriques, avec principalement la caféine et la théophylline.

### **2.1. La caféine**

La caféine est la base purique la plus abondante de la feuille de thé ; le thé et le café sont ainsi considérés comme principales sources de caféine.

### 2.1.1. Action sur le système nerveux central [11], [21], [94], [105], [120]

Pour profiter au maximum de l'effet stimulant du thé, l'infusion des feuilles ne doit pas excéder deux minutes [105] : la teneur en caféine de la liqueur est alors la plus élevée.

L'action stimulante centrale de la caféine est dose-dépendante.

- Des doses faibles à moyennes de caféine – correspondant à la consommation régulière de thé- stimulent les zones corticales, favorisant la concentration. Le rhinencéphale ou « système limbique », responsable des cycles veille-sommeil est déprimé, augmentant ainsi la vigilance. Les réflexes sont amplifiés par stimulation des systèmes réflexes médullaires [17].
- A doses supérieures, les premiers signes de surdosage sont perceptibles : il s'agit de nervosité, d'agitation, d'anxiété, d'insomnie, de tremblements et d'hyperesthésies.
- A doses très élevées, la caféine et surtout la théophylline exposent à un risque de convulsions.

Les mécanismes expliquant la stimulation centrale par la caféine ne sont pas encore tous élucidés [94]. On suppose d'une part une action par inhibition des phosphodiésterases (PDE) de type 4, responsable de la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). [150] D'autre part une action sur la concentration intracellulaire de calcium, et finalement un antagonisme des prostaglandines et des récepteurs à l'adénosine. Le dernier mécanisme a été étudié en profondeur et semble être principalement impliqué [120].

Par ailleurs, la caféine s'oppose à l'inhibition de l'adényl cyclase, augmentant les concentrations d'AMPC, qui va stimuler la libération d'adrénaline [150].

#### 2.1.1.1. Impact pharmacologique sur les récepteurs à l'adénosine [120]

Pour prouver l'implication majeure des récepteurs à l'adénosine dans les effets centraux de la caféine, des études sur la relation dose-effet pharmacologique ont été conduites [120] :

La libération du calcium intracellulaire s'effectue à des concentrations plasmatiques de caféine de l'ordre de plusieurs millimoles par litre ; l'inhibition des PDE nécessite des concentrations plasmatiques encore plus importantes. Or, l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine a lieu pour des taux plasmatiques de caféine de l'ordre de plusieurs micromoles par litre.

Sachant que la caféine plasmatique atteint des valeurs entre 2 et 15 micromoles par litre suite à l'ingestion de 100 mg de caféine, et 100 micromoles par litre ( $\mu\text{moles/L}$ ) en cas de surdosage [120], on peut conclure que l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine est le principal mécanisme impliqué dans l'activité pharmacologique de la caféine et de ses dérivés. Toutefois, il est impossible d'exclure les autres mécanismes précédemment cités.

L'adénosine, un dérivé des bases puriques et constituant cellulaire physiologique, est synthétisé à partir d'adénosine monophosphate (AMP) par la 5'-nucléotidase. La synthèse est négativement régulée par un acide aminé, l'homocystéine. En effet, une concentration faible d'homocystéine engendre la transformation d'adényl homocystéine en adénosine et homocystéine, réaction catalysée par la S-adényl homocystéine hydrolase.

Le catabolisme de l'adénosine est sous la dépendance de deux enzymes, l'adénosine désaminase et l'adénosine kinase.

Dans les conditions physiologiques normales, l'adénosine agit sur quatre récepteurs :

- A1 et A3 couplés à une protéine Gi
- A2A et A2B couplés à une protéine Gs.

Des études [120] ont montré que les récepteurs A1 et A2A sont principalement antagonisés par les méthylxanthines : leur analogie structurale avec l'adénosine évite la fixation de cette dernière sur ses récepteurs. Les récepteurs A2B sont faiblement sensibles à ces substrats, tandis que les récepteurs A3 sont insensibles à la caféine et ses dérivés.

En conclusion, il faut noter que les récepteurs A1 et A2A, aux actions opposées, sont localisés sur les mêmes cellules neuronales.

▪ *Action sur les récepteurs A1 :*

Les récepteurs A1 sont essentiellement localisés au niveau des neurones du cortex, du cervelet et de l'hippocampe.

Leur couplage à une protéine G inhibitrice entraîne physiologiquement une inhibition de l'adényl cyclase, diminuant ainsi les concentrations intracellulaires d'AMPc. Les canaux potassiques sont ouverts sous l'action des protéines kinases stimulées par l'AMPc, entraînant une entrée de potassium hyperpolarisant. Il s'ensuit une moindre entrée de calcium, et une diminution de l'excitabilité des neurones concernés.



Cet effet est renforcé par l'inactivation des canaux calciques voltage-dépendants de type Q et N. Tous ces mécanismes contribuent à l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs excitateurs.

Sachant que les méthylxanthines, et notamment la caféine, antagonisent ces mécanismes, on peut ainsi expliquer leur action stimulante centrale de même que le risque épileptogène en cas de consommation excessive de caféine [120].

D'autre part, l'excitation centrale est favorisée par l'accélération du turn-over des catécholamines – adrénaline, noradrénaline, dopamine- par la caféine. L'activité des neurones correspondants est accrue, et on note également une stimulation des neurones cholinergiques mésocorticaux [120].

Outre l'augmentation de la vigilance, la caféine stimule le centre respiratoire bulbaire, en favorisant sa sensibilité au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). La cadence et la profondeur de la respiration sont augmentées ; ces propriétés sont par exemple utilisées dans le traitement des apnées du sommeil du nouveau-né.

- *Action sur les récepteurs A2A :*

Les récepteurs A2A sont localisés dans les régions riches en neurones dopaminergiques, notamment au niveau du striatum regroupant le noyau caudé et le putamen. Une analyse génétique [120] a prouvé la présence concomitante d'ARN messager de récepteurs A2A adrénergiques et D2 dopaminergiques sur les mêmes neurones GABAergiques du striatum.

Une étude [120] montre que la stimulation prolongée des récepteurs A2A par l'adénosine diminue l'affinité de la dopamine pour les récepteurs D2 : en effet, les deux récepteurs s'antagonisent mutuellement. On peut donc avancer l'hypothèse que la caféine, exerçant l'effet inverse, faciliterait l'activité dopaminergique. D'autre part, on a observé la conservation de l'activité des agonistes dopaminergiques non sélectifs, tandis que les agonistes sélectifs deviennent progressivement inactifs en cas de consommation prolongée de caféine [120].

Ces observations indiqueraient donc une éventuelle action antiparkinsonienne de la caféine, soulignée par une étude randomisée en double aveugle [152] de 12 patients parkinsoniens, traités par de la L-Dopa. On leur administrait 200 mg de caféine ou un placebo 15 minutes avant leur prise de 250 mg de L-Dopa et de 25 mg de carbidopa, de façon aléatoire à 48 heures d'intervalle. Pendant 3 heures les taux sanguins de L-Dopa et des tests moteurs sont réalisés toutes les 30 minutes. On observe d'une part une augmentation de la vitesse

d'absorption des médicaments antiparkinsoniens et d'autre part une diminution du temps de latence de la réponse motrice. Ces effets sont probablement dus à l'accélération de la vidange gastrique par la caféine, et l'interaction de la dopamine avec ses récepteurs par le biais de l'inhibition des récepteurs A2A par la caféine.

L'adénosine active, à côté de ses récepteurs, des canaux calciques voltage-dépendants de type L ou Late, encore appelés récepteurs aux dihydropyridines. La caractéristique principale de ces canaux est une inactivation lente après l'entrée intracellulaire de calcium. Leur activité serait potentialisée par la consommation régulière et prolongée de caféine [120].

#### 2.1.1.2. Variations de la réponse des récepteurs à l'adénosine

- *Variation de l'activité des récepteurs A1 et autres :*

Les études [120] menées sur la réponse à long terme des récepteurs A1 montrent un effet potentialisateur de la caféine. L'effet antagoniste de la caféine peut devenir à long terme un effet agoniste, et produire toutes les actions pharmacologiques de l'adénosine.

D'autre part, on a observé une régulation à la hausse des récepteurs sérotoninergiques, GABAergiques et  $\delta$ -opioïdes [120]. L'activité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, par contre, est régulée à la baisse [120].

- *Variation de l'activité des récepteurs A2A et autres :*

La consommation régulière de caféine n'affecte pas l'activité des récepteurs A2A, ni celle d'autres types de récepteurs comme les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, qui voient leur activité inaltérée.

- *Développement d'une tolérance à la caféine :*

La tolérance à la caféine est un phénomène bien connu, mais on ne parlera jamais d'une véritable dépendance [120].

Une hypothèse [120] a été avancée pour expliquer cette tolérance : En effet, le seuil de l'activité stimulante, provoquée par antagonisme des récepteurs A2A, augmenterait avec le temps. A côté, la dépression du système nerveux central, probablement provoquée par inhibition des PDE, prendrait le dessus. La combinaison de ces deux phénomènes expliquerait la tolérance à la caféine.

Or, les chercheurs ont observé que la tolérance ne se développait qu'envers certaines actions pharmacologiques [120] :

La caféine favorise l'effort intellectuel et la diminution du temps de réaction. Mais, à long terme, la capacité à réaliser des travaux minutieux et la coordination musculaire fine diminuent [120].

### **2.1.2. Action sur le système cardiovasculaire [11], [17], [21], [94], [105], [120]**

La caféine affecte le système cardiovasculaire central et périphérique.

#### **2.1.2.1. Effets centraux**

La caféine entraîne un effet hypertenseur généralisé par stimulation des centres vasomoteurs centraux. La stimulation cardiaque résulte de l'action sur les centres cardioaccélérateurs et cardiomodérateurs [17].

#### **2.1.2.2. Effets périphériques**

La caféine stimule principalement la fonction cardiaque. Plusieurs mécanismes ont été incriminés :

- L'inhibition de la recapture calcique par le réticulum sarcoplasmique favorise des effets inotropes et chronotropes positifs [17], [150]. A côté de la stimulation cardiaque, la consommation d'oxygène par le myocarde est accrue [17].
- L'augmentation d'AMPC provoquée par l'inhibition des PDE active la phosphorylase myocardique. Il en résulte un effet inotrope positif.

En cas de surdosage, on ressentira les effets tachycardisants de la caféine.

Les effets vasculaires périphériques de la caféine ne sont que modérés : on observe une faible diminution de la résistance périphérique [17], [120].

Lors d'une consommation régulière de caféine, on a observé une atténuation de ses effets hypertenseurs.

Voyons à présent l'action digitalique du thé :

Le *Kombucha* ou *Mai-Bao* est une boisson issue de la fermentation du thé Lipton sur un champignon, formé de l'association d'une levure (*Candida mycoderma*) et d'une bactérie (*Acetobacter xylinum*), pendant 12 jours à 28°C avec 70 à 100 g/L de sucre.

La fraction MB-F<sub>3</sub> de Mai-Bao, ayant un effet hypertenseur par une action digitalique, est étudiée sur le cœur isolé de rat. Le cœur est perfusé pendant 2 minutes par des doses croissantes de 10<sup>-4</sup> à 15 mg/mL de MB-F<sub>3</sub>, suivi d'une réversion de l'action par la perfusion d'eau physiologique. Une cardioactivation de 50% est induite à 1 mg/mL.

Les résultats montrent des effets dose-dépendants et réversibles, 90 secondes après le début de la perfusion par MB-F<sub>3</sub> : on observe un effet inotrope positif (augmentation de la force contractile du cœur) et chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque). A 1 mg/mL, les valeurs sont de l'ordre de 18,18 ± 03,30% et 10,50 ± 01,77%.

L'analyse du mécanisme d'action de MB-F<sub>3</sub> montre un effet cardiotonique, semblable aux digitaliques, par inhibition de l'activité catalytique de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Les digitaliques, en inhibant cette pompe, activent le canal Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. Ils favorisent ainsi l'entrée cellulaire de Ca<sup>2+</sup>, qui va provoquer sa libération par le réticulum sarcoplasmique.

MB-F<sub>3</sub> par contre, rétablit la diminution de l'effet inotrope induit en milieu hypersodique ou hypocalcique, favorisant l'entrée cellulaire de Ca<sup>2+</sup> et inhibant celle du Na<sup>+</sup>. Cet effet renforce l'action inhibitrice sur la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase de MB-F<sub>3</sub>. [115]

### **2.1.3. Action sur la diurèse [11], [17], [21], [94], [105], [120]**

La caféine augmente le flux sanguin rénal au niveau des vasa recta et la filtration glomérulaire. L'effet diurétique est accentué par la diminution modérée de la résorption tubulaire du sodium.

### **2.1.4. Action sur les cellules musculaires lisses et striées [17], [94], [120], [150]**

La caféine a une faible activité relaxante sur les muscles lisses bronchiques. Pour d'autres méthylxanthines, comme la théophylline, cette activité plus marquée est utilisée en thérapeutique. En effet, l'activité bronchodilatatrice de la caféine est 40% inférieure à celle de la théophylline [94].

Ce sont les fibres musculaires striées qui sont principalement sollicitées par la caféine.

L'action des protéines contractiles est favorisée par la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique ; on suppose que la liaison de la caféine sur des canaux calciques encore appelés récepteurs à la ryanodine, présents sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, est à l'origine de ce mécanisme [150]. Dans les conditions physiologiques normales, la dépolarisation membranaire par ouverture des canaux calciques voltage-dépendants L est nécessaire à l'ouverture des récepteurs à la ryanodine. Le mécanisme exact de la caféine n'est pas connu.

On observe cet effet à des doses orales de caféine de 250 à 1000 mg par jour [17].

L'augmentation de la performance musculaire est exploitée par les sportifs entre autres.

A côté de l'action bronchodilatatrice, la caféine améliore la contractilité et diminue la fatigabilité du diaphragme [120]. Elle diminue ainsi l'hypoxie chez les personnes souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

### **2.1.5. Autres actions [94]**

- Potentialisation de l'analgésie

La caféine est un additif de certains antalgiques de palier 1, le paracétamol et l'acide acétylsalicylique.

On n'a pas rapporté d'études prouvant l'effet potentialisateur de la caféine en cas de consommation de thé. Il s'agit de l'addition de caféine au niveau des spécialités concernées.

Cette activité serait due à l'action stimulante centrale de la caféine. Or, ces associations sont discutées [94], notamment en Grande-Bretagne, car la caféine n'y a qu'une faible action thérapeutique par rapport aux effets indésirables comme l'agression de la muqueuse gastrique et les céphalées à forte dose.

- Accentuation des phénomènes d'hypoglycémie [88], [94]

Les diabétiques développent souvent une insensibilité face aux signes annonciateurs d'une hypoglycémie : tachycardie, sudations, bouffées de chaleur, tremblements, nausées.

La caféine provoque une diminution du calibre des vaisseaux cérébraux, réduisant ainsi l'afflux sanguin et l'apport de glucose. Comme le cerveau est l'organe le plus sensible aux

variations de la glycémie, les premiers effets d'une hypoglycémie seront perçus plus précocement chez les diabétiques ayant une consommation journalière moyenne de caféine. D'autre part, la caféine stimule la sécrétion d'insuline et diminue ainsi les pics postprandiaux de glycémie [152].

- Traitement de l'hypotension de faible intensité

L'effet hypertenseur modéré de la caféine pourrait améliorer les symptômes chez les personnes souffrant d'hypotension orthostatique modérée.

- Induction de la lipolyse au niveau des adipocytes [53]

L'action lipolytique de la caféine découle de son effet inhibiteur des PDE, augmentant la synthèse d'AMPc. Ce dernier va activer la protéine kinase A (PKA), qui va phosphoryler la triglycérides-lipase des adipocytes. Il s'ensuit une dégradation des triglycérides adipocytaires en acides gras et glycérol. Les acides gras serviront entre autres à la production d'énergie par leur transformation en ATP via le cycle de Krebs.

Cette activité de la caféine est exploitée par voie orale ou locale dans les produits parapharmaceutiques destinés aux cures d'amincissement.

La plupart des effets décrits, sauf l'action au niveau du système nerveux central, du système cardiovasculaire et l'effet diurétique, correspondent à ceux de la caféine pure. Comme cette dernière est en partie liée aux polyphénols et voit ainsi varier sa biodisponibilité, on ne peut prédire avec certitude son impact pharmacologique dans une préparation à base de thé.

## **2.2. La théophylline et la théobromine**

Les deux méthylxanthines sont retrouvées sous forme de traces au niveau de toutes les plantes suivantes : *Camellia sinensis*, le cacaoyer *Theobroma cacao*, le caféier *Coffea*, le maté *Ilex paraguariensis*, le guarana *Paullinia cupana* et le kolatier *Cola nitida*.

Elles présentent sensiblement les mêmes mécanismes d'action que ceux décrits pour la caféine, mais d'importance souvent variable :

- L'inhibition des PDE
- L'impact sur les mouvements calciques intracellulaires et leur influence sur la musculature striée.

- La stimulation du système nerveux central, mais de moindre importance que pour la caféine. L'augmentation de la sensibilité du centre respiratoire bulbaire au dioxyde de carbone.
- L'effet relaxant sur les muscles lisses, notamment bronchiques. En effet, la théophylline est la base xanthique la plus bronchodilatatrice, d'où son utilisation dans le traitement de fond de l'asthme et des apnées du nouveau-né. L'administration de théophylline (ou de citrate de caféine) améliore les symptômes en 24 à 48 heures.
- L'opposition à la dégranulation des mastocytes, diminuant la libération d'histamine et de bradykinine [139], [150]. Cet effet proche de celui des cromoglycates est mis à profit dans le traitement de l'asthme.
- L'action diurétique de la théophylline est supérieure à celle de la caféine.
- Des effets cardiovasculaires : la résistance périphérique et la tension artérielle sont réduites [94]. D'autre part, l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium induit un effet inotrope positif [94], comme la caféine.

La théophylline, un inhibiteur des PDE, a une action au niveau des récepteurs PDE, entraînant une augmentation de l'AMP cyclique.

D'autre part, la théophylline stimule la musculature striée par variation des mouvements calciques intracellulaires.

La théophylline stimule la respiration, par augmentation de la sensibilité bulbaire au dioxyde de carbone.

On peut donc retenir que la théophylline a essentiellement une action au niveau bronchique et respiratoire.

D'autre part, la théophylline a une action diurétique par augmentation de la filtration glomérulaire et diminution de la résorption tubulaire du sodium et de l'eau.

On a également décrit une action psychostimulante et des effets cardiovasculaires modérés imputés à la théophylline.

La théobromine possède essentiellement un effet diurétique ; les effets stimulants et bronchodilatateurs sont mineurs. [150]

C'est également un ingrédient d'une boisson gazeuse consommée dans le monde entier : le Coca-Cola®.

### **3. PROPRIETES DES FLAVONOÏDES**

Les flavonoïdes, dont les flavonols (quercétine, kaempférol et myricétine) et principalement les flavanols ou catéchines (EGC, EGCg, EC, ECg), sont plus abondants au niveau de la feuille de thé vert, comme décrit dans la troisième partie. L'activité pharmacologique recherchée sera donc principalement obtenue par des infusions de thé vert ou des extraits de *Camellia sinensis* non fermentés, et en moindre mesure par les formes fermentées.

#### **3.1. Pouvoir anti-oxydant**

##### **3.1.1. Relation structure-activité [6], [35], [61], [120]**

Les flavonoïdes du thé sont nettement plus antioxydants que ceux des fruits et légumes.

L'analyse de la structure moléculaire des catéchines et flavonols a permis de mettre en évidence leur pouvoir donneur d'électron, et par conséquent leur activité antioxydante par des réactions d'oxydo-réduction

Les caractéristiques essentielles sont :

- le groupement ortho-dihydroxycatéchol (en position 3', 4') sur le cycle B des catéchines et des flavonols di- ou tri-hydroxylés, sert de donneur d'électrons. Une délocalisation électronique efficace favorise la formation d'un groupe phénoxy stable [163].
- la dihydroxylation du cycle A des deux familles renforce l'activité antioxydante [6].
- Les catéchines, et principalement les gallocatéchines, imputent leur activité oxydoréductrice à la structure catéchol et au groupement hydroxy en 5' du cycle B, ainsi qu'au groupement hydroxy substitué en 3 du cycle C.
- D'autre part, l'activité antioxydante des flavonols est imputée à la présence d'une double liaison en C2-C3 associée à un groupement carbonyle en C4 du cycle C et à la structure hydroxypyranone.

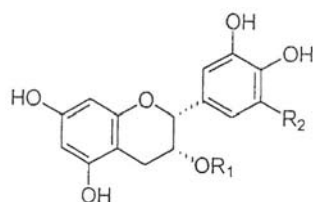


Figure 36 : Structure de base des catéchines [6]



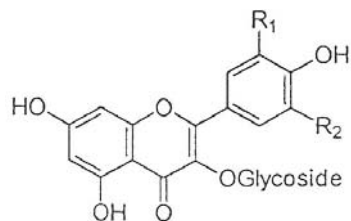


Figure 37 : Structure générale des flavonols [6]

La mesure du potentiel redox des différentes catéchines et flavonols a permis d'établir leur capacité à céder un électron, sachant que la perte d'un électron est facilitée par un potentiel redox faible [6].

Ainsi le groupement 5'-OH du cycle B des gallocatéchines et la substitution gallique des catéchines, au niveau du même cycle, conduisent à des potentiels redox plus faibles que ceux des catéchines non estérifiées. D'autre part, les épicatechines ont une activité antioxydante plus importante que leurs catéchines correspondantes [6].

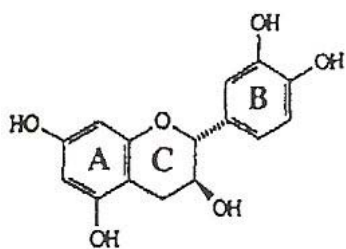


Figure 38 : Epicatechine (EC) [6]

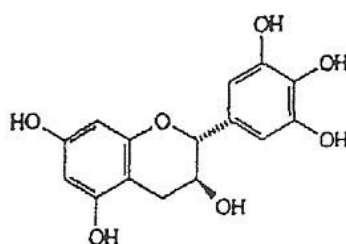


Figure 39 : Epigallocatéchine (EGC) [6]

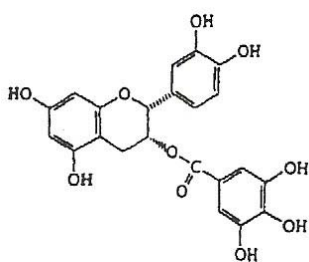


Figure 40 : Gallate d'épicatechine (ECg) [6]

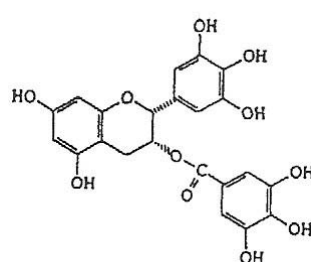
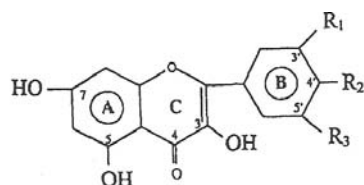


Figure 41 : Gallate d'épigallocatéchine (EGCg) [6]

Les flavonols non glycosylés ont une activité antioxydante plus élevée que leurs formes substituées ; la quercétine est le flavonol le plus antioxydant. En effet, le nombre et la position des groupements hydroxyles sont identiques à ceux des gallates d'épicatechines. A côté, une double liaison en position 2,3 du cycle C et un groupement 4-oxo augmentent encore le potentiel antioxydant.



$R_1 = R_2 = R_3 = \text{OH}$  : Myricétine

$R_1 = R_2 = \text{OH}$  ;  $R_3 = \text{H}$  : Quercétine

$R_1 = R_3 = \text{H}$  ;  $R_2 = \text{OH}$  : Kaempférol

Figure 42 : Structure de base des flavonols non glycosylés [6]

Tableau 10 : Tableau comparatif des premiers potentiels redox des catéchines et flavonols, mesurés par voltamétrie différentielle avec une électrode de référence au calomel saturé, à 20°C et un pH de 6,15. [6]

Composant	Premier potentiel redox (en Volts)
EGC	0.09
Quercétine	0.11
GC	0.13
EGCg	0.14
Gallate de GC	0.15
EC	0.19
Ecg	0.20

Pour déterminer l'activité antioxydante totale des flavonoïdes, on peut utiliser la méthode ORAC ou Oxygen Radical Absorbance Capacity. Elle consiste en l'extraction des différentes fractions du thé dans un mélange d'eau et d'éthanol, en fonction de leur polarité. Par la suite, on mesure par fluorimétrie l'effet protecteur d'une substance sur l'oxydation de la fluorescéine par le radical libre stable AAPH. Le pouvoir antiradicalaire de la substance est exprimé par rapport à celui d'un antioxydant de référence, le Trolox<sup>®</sup> (équivalent hydrosoluble de la vitamine E), et ramené par gramme de la substance testée.

Toutefois, on ne peut pas se baser sur ces résultats pour déduire l'activité antioxydante des flavonoïdes *in vivo*. L'action pharmacologique résultera d'un ensemble de réactions comme la délocalisation d'électrons, la création de liaisons hydrogène intramoléculaires, ainsi que l'interaction avec d'autres antioxydants [6].

De plus, l'activité antioxydante varie en fonction du degré de fermentation des thés, donnant lieu à la classification suivante : les thés Oolong semi-fermentés présentent une activité supérieure aux thés verts non fermentés, alors que les thés noirs fermentés sont les moins actifs [120].

Parmi les molécules les plus impliquées dans ce processus, on a principalement retenu les catéchines, dont la teneur est maximale dans les thés non ou semi-fermentés.

Or, à côté des flavonoïdes, on a attribué la plus grande activité antioxydante aux théaflavines, obtenues lors des processus de fermentation du thé noir. [6], [61], [120]

### **3.1.2. Biodisponibilité orale et élimination des polyphénols [69], [89], [110], [113]**

- Dans un premier temps, nous allons étudier la biodisponibilité des catéchines.

Le dosage plasmatique des catéchines totales peut être effectué après leur extraction en phase solide, suivie de la formation d'un complexe coloré. La meilleure méthode analytique pour différencier les catéchines est la chromatographie liquide haute performance (CLHP). D'autres méthodes analytiques peuvent être utilisées, telle que la fluorescence, la chimioluminescence ou la détection électrochimique. La détection par rayons UV n'est pas assez sensible.

Plusieurs études, réalisées par Lee et *al.* (1995) et Yang et *al.* (1998), ont démontré leur absorption intestinale, dose-dépendante, jusqu'à un seuil variable en fonction des individus. Or, les concentrations circulantes de catéchines dosées sont inférieures à celles dans l'infusé. Toutefois, on ignore encore les concentrations sanguines nécessaires à un réel effet thérapeutique.

Les dosages ont été réalisés en moyenne deux heures après l'absorption d'une tasse de thé vert, contenant 235 milligrammes (mg) de catéchines selon Lee et *al.* Pour réaliser les dosages, ils ont choisi l'hypothèse d'une relation positive entre l'absorption intestinale des catéchines et leur excrétion rénale sur 24 heures.

La biodisponibilité des catéchines présentes dans le thé noir n'a pas été envisagée au cours des études du fait d'une concentration nettement inférieure et ce d'autant plus que n'a pas été démontrée leur régénération endogène à partir des produits d'oxydation des polyphénols.

Il faut savoir que l'absorption orale des catéchines est 2 fois plus rapide que la plasmaticque ; leur demi-vie d'élimination est également accélérée. Lors d'un contact prolongé avec la muqueuse buccale, une estérase salivaire convertit l'EGCg en EGC. Il a été recommandé de boire lentement les infusions de thé pour qu'un maximum de catéchines soit absorbé, notamment dans le traitement des cancers buccaux et oesophagiens. [89], [113]

Avant de passer dans le compartiment plasmaticque, les catéchines sont transformées par les enzymes bactériennes de la flore intestinale ainsi que les variations locales des valeurs de pH. Ces processus, ainsi que la capacité des catéchines à se lier aux protéines [89], expliquent leur faible absorption.

Quelques exemples de métabolites ont été isolés par Piette et *al.* en 1998, formés après l'ingestion d'une tasse de thé vert : les acides 3,4-dihydrobenzoïque, 3-méthoxy, 4-hydroxyhippurique et vanillique. Lee et *al.* [56] ont mis en évidence deux autres métabolites, issus de l'action de la flore bactérienne sur l'EGC et l'EC : la (-)-5-(3',4',5'-trihydroxyphényle)-gamma valerolactone ou M4 et la (-)-5-(3',4'-dihydroxyphényle)-valerolactone ou M6. Ces deux métabolites sont excrétés 8 à 25 fois plus que leurs catéchines d'origine, et on peut les retrouver au niveau des urines, des selles et du plasma [58].

Chow et *al.* [16] et Lee et *al.* [56] ont prouvé par leurs recherches un métabolisme hépatique par sulfo- et glucuronoconjugaison pour les catéchines non substituées par un groupement gallate comme l'EGC et l'EC, tandis que leurs formes substituées ont été retrouvées à l'état libre. Il existe un passage important des flavonoïdes de la lumière de l'intestin grêle vers la circulation mésentérique, durant lequel une grande partie des réactions de conjugaison se déroulent. [56], [89]

La métabolisation se finalise dans le colon, sous l'action de la flore bactérienne locale.

On sait que la conjugaison des flavonoïdes les ampute de leur pouvoir antioxydant ; cette théorie n'est pas applicable aux catéchines, leur absorption intestinale, et donc leurs concentrations sanguines étant supérieures à celles des flavonoïdes. Dans ce contexte Chen et *al.* ont démontré en 1997 que l'EGC et l'EC étaient plus fortement absorbées que l'EGCg, principale catéchine antioxydante du thé. D'autre part, la structure catéchol de l'EGCg s'oxyde facilement en milieu alcalin intestinal, avec formation de dimères, dotés d'un pouvoir antiradicalaire plus puissant. L'acide ascorbique s'oppose à cet effet oxydant. [89]

L'élimination des catéchines est rapide selon Yang et *al.* (1998) [110], leur présence dans le plasma ne dépassant pas les 24 heures, avec un pic au bout de 1,4 à 2,4 heures, suivant l'ingestion d'un extrait de thé vert. Une consommation régulière de thé s'impose donc pour

obtenir un effet durable ; on ignore encore s'il existe une éventuelle variation de la pharmacocinétique des catéchines en cas d'absorptions répétées.

Tandis que l'EGC et l'EC sont éliminées par voie urinaire à 90% en 8 heures, l'EGCg semble être éliminé par voie biliaire en 6 heures ; on suppose que certains métabolites de celui-ci suivent un cycle entéro-hépatique. D'autre part on a soupçonné une perte du groupement gallate de l'EGC lors de son métabolisme ; la modification du degré de méthylation et d'hydroxylation des catéchines n'avait pas été étudiée au moment de la publication des résultats. [89], [110]

- Considérons maintenant la biodisponibilité des théaflavines, ayant également un pouvoir antioxydant.

Il s'agit de polymères trop volumineux pour être absorbés tels quels. En effet, selon Deprez et *al.* (1998), seuls les monomères à trimères de catéchines peuvent être absorbés au niveau intestinal. On peut supposer que la flore bactérienne intestinale dépolymérise les structures volumineuses, ou les transforme en acides phénoliques simples, plus facilement absorbables.

- Quels sont les facteurs influençant la biodisponibilité des polyphénols ?

Normalement, les polyphénols sont complexés par les fibres alimentaires. On a donc avancé l'hypothèse que leur biodisponibilité orale augmente lors d'une administration à jeun [16].

Dans une étude de 2005 [16], un mélange de catéchines, principalement l'EGCg, extraites de thé vert décaféiné, fut administré à des volontaires sains associé ou non à un petit-déjeuner composé d'un muffin et d'un verre d'eau. Les résultats ont montré que l'EGCg fut 3,5 fois mieux absorbé à jeun qu'en présence d'un aliment ; la tolérance est généralement bonne, sauf quelques cas de nausées.

D'autre part les fibres alimentaires activent la flore bactérienne, diminuant ainsi le pH intestinal qui va stabiliser les flavonoïdes. A côté, la production enzymatique bactérienne est accrue, favorisant l'hydrolyse des flavonoïdes volumineux. Pour conclure, il faut noter qu'on ne connaît pas encore le rôle exact de ces paramètres dans l'absorption des flavonoïdes.

La vitamine C stabilise les catéchines *in vitro* et pourrait augmenter leur biodisponibilité *in vivo*.

Abordons finalement l'ajout de lait dans l'infusé, pratique donnant lieu à des opinions divergentes. On a avancé l'hypothèse d'une formation de complexes entre les polyphénols et les protéines du lait, et donc l'inhibition de leur absorption.

Potenza *et al.* (2007) [146], ainsi qu'une équipe de recherche Allemande [140] ont démontré que les catéchines sont complexées par les protéines du lait, réduisant principalement l'activité vasodilatatrice de ces premières. L'équipe Allemande a demandé à seize jeunes femmes d'absorber à jeun et à trois jours d'intervalle, 500 mL d'eau chaude, de thé Darjeeling pur ou additionné de lait. Avant l'absorption et deux heures après, ils ont mesuré par un échogramme le pouvoir d'adaptation de l'endothélium vasculaire aux variations de la pression artérielle.

La principale protéine responsable des complexes serait la caséine, les autres protéines étant certainement dénaturées par la chaleur de l'infusé.

Or, une étude menée par Van Het Hof *et al.* a démontré en 1998 [69] et 2001 [40] que le lait ne faisait pas varier les concentrations de catéchines sanguines circulantes après consommation de thé noir ou vert. Ces résultats ont été confirmés par une étude en 2007 [52].

Finalement, une étude menée en 2000 [54] a révélé une autre hypothèse concernant l'influence du lait sur le pouvoir antioxydant du thé.

Différents essais, avec des infusions réalisées avec du thé noir ou du thé vert, sous forme de feuilles ou en sachets, à des températures variant entre 20°C et 90°C et sur une durée allant de 25 secondes à 15 minutes, ont montré que la quantité de substances antioxydantes libérées augmente avec la température. L'ajout de lait de vache entier fait diminuer ce pouvoir bénéfique du thé : il semble que la matière grasse du lait soit responsable de cette baisse, car le pouvoir antioxydant est maintenu avec du lait écrémé.

Cette étude a permis de déterminer que les conditions optimales pour préparer les feuilles de thé noir ou vert sont une infusion des feuilles à 90°C pendant 2 minutes, avec ou sans lait écrémé.

On en conclut que d'autres études sont nécessaires pour mettre fin à cette ambiguïté.

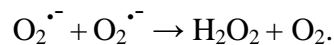
## 3.2. Applications des propriétés des flavonoïdes

### 3.2.1. Inhibition de la peroxydation lipidique [6], [33], [71], [83], [120], [148], [163]

- Introduction

Les lipoprotéines de basse densité ou Low Density Lipoproteins (LDL), servant au transport du cholestérol du foie vers les tissus, peuvent subir un stress oxydatif du à l'action de radicaux libres, notamment les espèces réactives de l'oxygène (ERO) : l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ), le radical peroxyde ( $RO_2^{\bullet}$ ), le radical perhydroxyle ( $H_2O^{\bullet}$ ), le radical alkoxyde ( $RO^{\bullet}$ ). Parmi ces ERO, le radical hydroxyle et l'anion superoxyde sont les plus agressifs.

La chaîne respiratoire mitochondriale, dont l'accepteur final d'électrons est l'oxygène, conduit à la formation d'eau. L'oxygène de cette réaction peut être transformé en anion superoxyde par la NADPH-oxydase de l'endothélium vasculaire. Généralement, la superoxyde dismutase (SOD) plasmatique dismute ce radical libre en eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), par la réaction suivante, en utilisant les ions cuivre et zinc :



L'eau oxygénée produite est un produit toxique pour les cellules, pouvant être détruit de deux façons : la catalase dismute l'eau oxygénée en eau et oxygène, tandis que le glutathion (GSH) est oxydé par le peroxyde d'hydrogène avec production d'eau.

Lorsque les capacités de ces enzymes sont dépassées, l'eau oxygénée peut entrer dans la réaction de Fenton, produisant le radical hydroxyle avec oxydation de l'ion ferreux ( $Fe^{++}$ ) en ion ferrique ( $Fe^{+++}$ ) :



- Oxydation des LDL *in vitro* [148], [163]

On peut simuler les étapes de l'oxydation des LDL *in vitro*, en les incubant dans un milieu saturé en cuivre. Trois étapes vont se succéder (voir figure 43) :

- Dans une première phase de latence, il y a consommation de tous les antioxydants endogènes, résultant en l'attaque des acides gras des LDL par des radicaux libres.

- Il s'ensuit la phase de propagation, durant laquelle l'oxydation se déroule à vitesse maximale sous forme d'une réaction en chaîne avec attaque aléatoire des acides gras et formation de peroxydes lipidiques.

- Finalement, durant la phase de décomposition, les produits initiaux de la peroxydation lipidique se dégradent en aldéhydes, dont le malonaldéhyde est le plus cytotoxique.

Les flavonoïdes ont un rôle d'antagoniste de cette activité nocive.

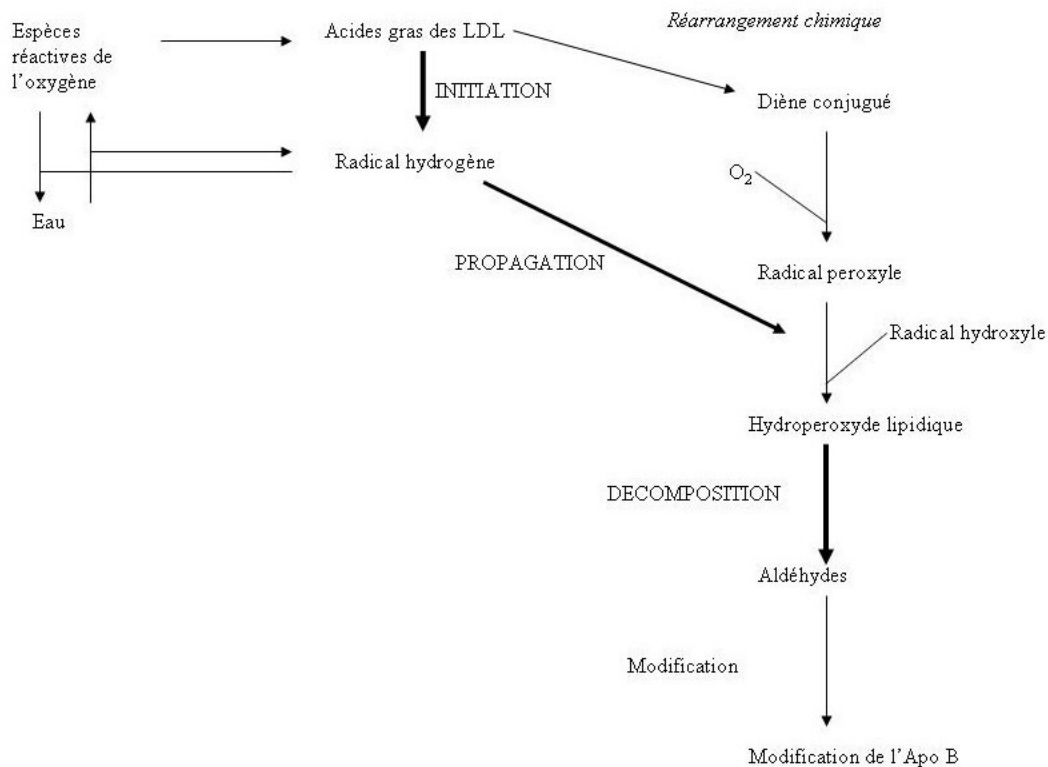


Figure 43 : Schéma simplifié des différentes étapes de l'oxydation des LDL

L'association du malonaldéhyde à l'acide thiobarbiturique (TBA) dans la réaction de formation des TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive substances), forme un composé coloré, permettant d'apprécier le degré d'oxydation des LDL.

Les aldéhydes sont capables d'interagir avec un résidu lysine de l'apoprotéine B (Apo B) des LDL, formant ainsi des diènes conjugués relativement stables, encore appelés LDL oxydés, non reconnus par leurs récepteurs, mais dégradés par les macrophages sanguins.



- Intervention des LDL oxydés dans le mécanisme de l'athérogenèse (voir figure 44)

Les LDL oxydés stimulent la production de CSF (Colony Stimulating Factor) et de MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein), attirant ainsi les monocytes, qui, une fois transformés en macrophages au niveau de l'endothélium vasculaire, y sont retenus par les LDL oxydés [148]. La cytotoxicité des LDL oxydés favorise la formation de brèches dans la paroi vasculaire, dont les cellules mortes libèreront de nouveaux radicaux libres capables d'oxyder d'autres LDL : un cercle autocatalytique s'installe (voir figure 45). Outre le malonaldéhyde, l'accumulation intracellulaire de calcium par les LDL oxydés, serait à la base de leur cytotoxicité.

L'inhibition de la synthèse d'EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) et de la vasodilatation par les LDL modifiés provoquerait une contractilité accrue des cellules endothéliales [148].

Finalement, la peroxydation lipidique des LDL favorise la sécrétion de substances procoagulantes par les plaquettes, contribuant ainsi à la formation de la plaque d'athérome.

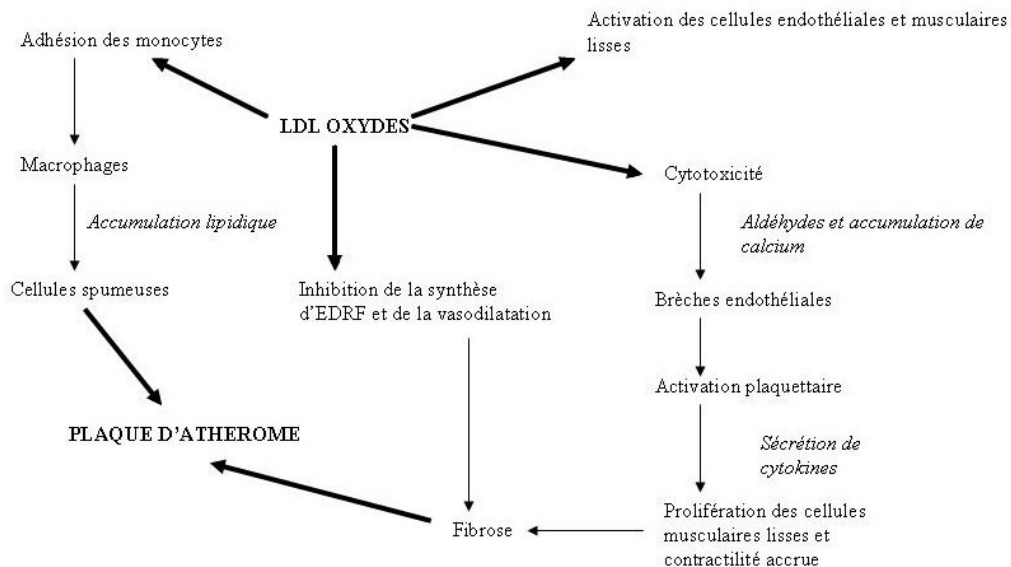


Figure 44 : Schéma simplifié de la formation de la plaque d'athérome

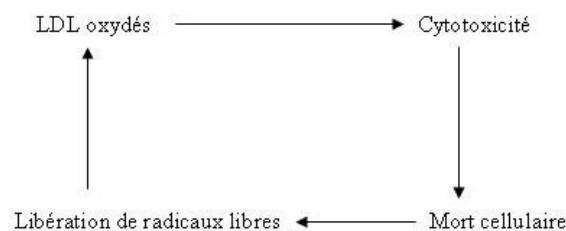


Figure 45 : Cycle autocatalytique induit par la cytotoxicité des LDL oxydés

De nombreuses études ont été réalisées pour prouver l'effet inhibiteur de la peroxydation lipidique du thé. Les études *in vitro* ont généralement donné des résultats plus prometteurs que certaines études *in vivo*. Par exemple, deux études [33] réalisées sur des fumeurs et des non fumeurs n'ont jamais permis de confirmer les résultats *in vitro* ou observés sur des rats. Pour expliquer les résultats divergents, on pourrait penser à une utilisation de doses insuffisantes d'antioxydant, ou une durée trop courte des études, sachant que le rôle des antioxydants semble être primordial au début des lésions [148].

- Constituants chimiques responsables de l'inhibition de la peroxydation lipidique [7], [120], [39], [35], [95]

Les catéchines, avec notamment l'EGCg [95], sont les principaux composés invoqués.

Une classification légèrement différente de l'activité décroissante des thés est proposée ici [120] : thé vert > thé noir > thé Oolong.

L'analyse des autres composés phénoliques a permis de définir l'acide gallique comme le composant le moins efficace.

Selon les auteurs, on peut retrouver différentes classifications des catéchines, généralement basées sur leurs activités respectives :

Le thé vert étant le plus riche en catéchines, on a retenu leur classification décroissante suivante :

EGC = EGCg >> ECg = EC [120].

Des études *in vitro* par contre, ont abouti à une classification légèrement différente des catéchines du thé vert :

(-)-EGCg > (-)-ECg > (-)-EC > (-)-EGC [120] ou EGCg > ECg > EGC > EC [35].

Certains auteurs [7] ont rangé les composés capteurs de l'anion superoxyde et du radical peroxyde suivant l'ordre décroissant :

EGCg > EGC > ECg > acide gallique > EC > catéchines > théaflavines ou ECg > EGCg > EC > EGC [120].

D'autres auteurs [35] ont établi l'effet capteur de radicaux libres décroissant suivant : ECg > EGCg > EC > EGC ; la classification pour le radical hydroxyle diffère : ECg > EC > EGCg >> EGC.

Outre l'effet capteur de radicaux libres - notamment l'anion superoxyde, réduisant  $Fe^{+++}$  en  $Fe^{++}$ , catalyseur de la réaction de Fenton [39] - les catéchines ont également le pouvoir de complexer les ions du fer dans la réaction de Fenton [120]. Par ordre décroissant, le pouvoir chélateur du fer a été rangé selon l'ordre EGC > EGCg > ECg > EC [35].

Les études utilisées pour illustrer les activités énumérées ci-dessus ne sont pas toujours exhaustives concernant la variété de thé et son mode d'administration, ainsi que les quantités et les durées utilisées. Il sera donc parfois difficile d'en tirer des conclusions pertinentes.

- Les flavonoïdes, piègeurs du monoxyde d'azote

Des études *in vitro*, menées en 2000 par Paquay *et al.* [71], ont montré que le thé vert piège cinq fois plus de monoxyde d'azote (NO) que le thé noir. D'autre part, la NO-synthase était deux fois plus inhibée par le thé vert que le thé noir [71], notamment grâce à l'action prépondérante de l'EGCg.

- Potentialisation de l'effet antioxydant de la vitamine E et C par les catéchines [45]

Une étude [45] réalisée sur des cellules endothéliales intestinales humaines de type Caco-2 a démontré une potentialisation de l'activité antioxydante des trois dérivés de vitamines les plus utilisées comme adjuvant alimentaire : pour la vitamine E, l' $\alpha$ -tocophérol acétate (VEA) et l' $\alpha$ -tocophérol succinate (VES), et pour la vitamine C l'acide L-ascorbique 2-phosphate.

On a démontré l'effet protecteur de la vitamine C contre l'oxydation des LDL et High Density Lipoproteins (HDL), ainsi que leur rôle favorisant le recyclage endogène de la vitamine E.

La catéchine la plus antioxydante, l'EGCg, extraite du thé vert, a été utilisée à la concentration de 1 micromole par litre ( $\mu M$ ), car la biodisponibilité orale des catéchines est faible, du fait d'un double système d'absorption-sécrétion des catéchines au niveau des cellules épithéliales intestinales.

Les polyphénols et les catéchines favorisent la régénération de la vitamine E, notamment l'augmentation intraplasmatique et intrahépatique de l' $\alpha$ -tocophérol chez des rats. L'association des polyphénols aux vitamines E et C retardent l'oxydation des LDL par le cuivre.

Dans cette étude, on n'a pas rapporté d'interactions physico-chimiques entre les vitamines et les catéchines, pouvant être à la base d'une activité variable.

Suite à un prétraitement pendant quelques heures ou 24 heures par un antioxydant, un stress oxydatif a été provoqué par un mélange  $H_2O_2$  et  $Fe^{++}$ , aboutissant par la réaction de Fenton à la formation du radical hydroxyle, au spectre d'action le plus large des ERO. L'évaluation de la quantité de malonaldéhyde synthétisé sous l'action des radicaux libres va déterminer l'activité antioxydante de l'EGCg.

Il est connu que beaucoup d'antioxydants développent un effet pro-oxydant à doses élevées et prolongées ; or, il semble que les concentrations physiologiques atteintes après l'absorption endothéliale d'EGCg sont insuffisantes pour produire une oxydation non désirée.

Différents résultats ont été observés :

- Pour des temps d'incubation croissants de cellules endothéliales Caco-2 avec les dérivés de vitamines, sans addition de catéchines, on a noté les variations suivantes :
  - Une diminution temps-dépendante de la production de malonaldéhyde, pour des temps d'incubation croissants avec la VES.
  - Une relation inverse est observée pour la VEA et la vitamine C.
- L'ajout de 0,1 ou 1  $\mu M$  d'EGCg au milieu de prétraitement diminue davantage la production de malonaldéhyde indépendamment de la dose de VES, et de façon dose-dépendante pour la vitamine C ; les effets avec la VEA sont de moindre importance.
- Cette catéchine, également présente dans de nombreux fruits et légumes, malgré un effet antioxydant relativement faible, réduit, en association avec la VES et la vitamine C, la production de malonaldéhyde.

Les résultats décrits ont été observés autant pour le compartiment extracellulaire que pour le compartiment intracellulaire. Il a été démontré en effet [3], que l'EGCg captait les radicaux libres présents dans le compartiment plasmatique, évitant ainsi la migration et donc la déplétion des antioxydants intracellulaires.

D'autres études, à l'inverse, ont démontré un effet antioxydant puissant de l'EGCg *in vivo*.

On pense que les faibles concentrations et la faible durée d'incubation d'EGCg n'a qu'un effet chélateur des radicaux libres, sans action sur l'ADN.

Il faut noter que cette étude est uniquement basée sur l'oxydation induite par le radical hydroxyle : il faudra d'autres études pour confirmer ces résultats obtenus.

Il ne faut pas oublier que la quercétine, un autre polyphénol, possède une plus forte activité antioxydante que les vitamines E et C.

- Quelles sont les conditions requises pour un pouvoir antioxydant ou capteur de radicaux libres maximal ?

D'après le tableau 10 (p. 95), on a retenu qu'un potentiel redox inférieur à 0.20 Volts témoignerait d'une bonne qualité antioxydante. Pour évaluer cette activité, seule une corrélation qualitative avec le degré de peroxydation lipidique a pu être établie. [6]

D'autres études (Pearsons et *al.*, 1998) montrent, par le dosage des diènes conjugués, une inhibition dose-dépendante de la peroxydation lipidique des LDL de cellules endothéliales aortiques humaines, incubées avec des extraits titrés de thé vert. Ainsi pour 2 extraits commerciaux de thé vert, dosés à 0,08 et 5  $\mu$ moles/L mais dont on ignore la forme galénique utilisée, une inhibition respectivement de 3,9 et 98% a été mise en évidence [71]. Il a été démontré que les extraits de thé vert pouvaient même inhiber la peroxydation lipidique à un stade avancé.

Dans la plupart des études l'inhibition de la peroxydation lipidique a été mesurée par la réduction de la production de diènes conjugués stables ou du malonaldéhyde.

- Résultats observés lors des différentes études

Chez des rats, on a observé une inhibition de la peroxydation lipidique cardiaque, hépatique et cérébrale.

Au niveau du foie de rats, auxquels on a administré pendant 5 semaines un extrait de thé vert obtenu par action de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) supercritique [83], on a observé une augmentation de l'activité des GSH peroxydases et réductases, ainsi qu'une diminution du taux de GSH réduit, suite à son oxydation dans les processus de dégradation physiologique des ERO.

D'autre part, on a mesuré une diminution des radicaux perhydroxyle et du malonaldéhyde hépatique.

Finalement, on a pu constater une augmentation de 40 pour cent de la vitamine A hépatique, antioxydant physiologique.

Suite à l'administration orale de feuilles de thé vert à des rats [7], une augmentation de l'activité de la catalase hépatique et du GSH a été notée, ainsi qu'une action accrue de la SOD sérique.

Des échantillons sanguins n'ont pas indiqué ces mêmes modifications physiologiques, sauf une diminution significative des taux de malonaldéhyde [83].

L'activité des catéchines du thé au niveau cérébral [83] se traduit par une augmentation de l'activité de la catalase et de la GSH réductase. D'autre part, une diminution du taux du malonaldéhyde a été retenue.

Finalement, une étude [33], a permis de démontrer une inhibition de la peroxydation lipidique cutanée (Kim, 1998) par un extrait de thé vert, riche en EGCg. L'application sur la peau humaine 30 minutes avant une exposition solaire a permis une inhibition locale de la peroxydation lipidique dose-dépendante (Zhao, 1998).

### **3.2.2. Effet hypocholestérolémiant [33], [51], [61] [71], [120]**

Pour démontrer l'effet hypocholestérolémiant du thé, on a réalisé des études sur des rats, ainsi que des études épidémiologiques humaines.

Comme pour l'inhibition de la peroxydation lipidique, les résultats sont contradictoires.

- Etudes réalisées sur des rats

Par exemple, une étude réalisée par Lin *et al.* (1998) sur des rats [71] consistait à administrer une poudre de thé vert avec leur régime basal, enrichi en lipides, sur 27 semaines ; les résultats montrent une diminution significative des taux sériques du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides (TG).

Une autre étude, utilisant un régime hyperlipidique enrichi en catéchines sur des rats, menée par Muramatsu *et al* (1986) [51] a donné des résultats identiques pour le LDL-cholestérol. Par contre, le cholestérol libre et le HDL-cholestérol variaient peu, après administration sur 4 semaines, d'un régime enrichi en cholestérol, additionné ou non d'1% de catéchines de thé vert.

Finalement, on a pu observer une diminution du cholestérol hépatique, ainsi qu'une augmentation de l'excrétion fécale du cholestérol.

Une analyse de la composition exacte de l'extrait de catéchines utilisé, a identifié l'EGCg comme principale catéchine responsable de l'action hypocholestérolémiante.

Zheng *et al.* (2004) ont évalué dans leur étude sur des rats que la théanine participe dans une moindre mesure, à la réduction du taux de triglycérides sériques et de la prise de poids. On pourrait donc supposer que l'acide aminé participerait aussi à l'effet hypocholestérolémiant du thé. [164]

- Etude réalisée parallèlement sur des rats et des cultures cellulaires humaines de type HepG2

Cette étude [61], menée par Lin *et al.* en 2007 a démontré une action inhibitrice de l'accumulation intracellulaire des lipides sous l'action des catéchines et des théaflavines d'extraits de thé.

Un mélange d'acides gras a été additionné respectivement d'EGC, d'EGCg, d'EC, d'ECg, de théaflavine (TF-1), de théaflavine-3-gallate (TF-2), de théaflavine -3,3'-digallate (TF-3), et incubé avec des cellules humaines HepG2 (cellules épithéliales issues d'un carcinome hépatocellulaire développé chez un jeune de 15 ans d'origine caucasienne).

Seuls les esters galliques des catéchines et les théaflavines donnaient des résultats significativement positifs. D'autre part, TF-2 et TF-3 inhibaient majoritairement l'accumulation intracellulaire des triglycérides.

Parallèlement, on administrait pendant 12 semaines un régime hyperlipidique et hypercalorique à deux groupes de 8 rats, dont l'un recevait un régime enrichi de 4 pour cent de feuilles séchées de thé noir, soit 50 mg de théaflavines/kg/jour ; à la fin de cette période, les taux de cholestérol, de TG et de lipides hépatiques furent respectivement diminués de 25%, 10,1% et 50,1%.

Le mécanisme d'action des théaflavines dans l'inhibition de l'accumulation lipidique intracellulaire a été présenté de la façon suivante [61] :

Les dérivés oxygénés des théaflavines inhibent la synthèse d'acides gras, suite à l'inactivation de la translocation de la SERBP-1 (Sterol Response Element Binding Protein), un facteur de transcription lipogénique majeur. L'activation de l'AMPK (Protéine Kinase activée par l'AMP ou Adénosine MonoPhosphate) par les théaflavines serait l'intermédiaire de

l'inactivation décrite précédemment. A côté, l'AMPK inhiberait l'ACC (Acétyl Co-enzyme A Carboxylase), également impliquée dans la synthèse des acides gras.

Or, l'AMPK semble jouer un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du métabolisme lipidique et glucidique, coordonnant une réponse adaptative dans les états métaboliques de faible énergie.

- Etudes réalisées sur des humains

En 2003, Maron *et al.* ont mené une étude [33], consistant en l'administration, pendant 12 semaines, à 220 chinois d'une gélule par jour d'un extrait de thé vert enrichi en théaflavines.

La composition exacte de ces gélules, dont les composants étaient obtenus à partir de feuilles fraîches de *Camellia sinensis*, ayant subi un procédé de fermentation contrôlé, était de :

- 75 mg de théaflavines
- 150 mg de catéchines
- 150 mg d'autres polyphénols de thé vert

Les résultats de l'étude ont montré une baisse de 11,3% du cholestérol total et de 16,4% du LDL-cholestérol. Toutefois, on peut remarquer que l'effectif de l'étude est assez faible.

Une deuxième étude [51], réalisée par Iwaka *et al.* (1991) sur 33 adultes, auxquels on a administré 400 mg de catéchines par jour pendant 3 mois, a montré une faible augmentation du HDL-cholestérol sanguin, alors que le cholestérol total restait inchangé.

Or, l'effectif étant très faible, cette étude n'est pas assez représentative.

Des études japonaises durant lesquelles on faisait absorber du thé vert ou du thé Oolong à des adultes ont donné des résultats similaires aux études précédentes.

La consommation régulière de thé vert par 3265 adultes japonais pendant 4 ans, lors d'une étude de Nakachi *et al.* (1995) [120] a montré une baisse des lipides sériques et du LDL-cholestérol. A côté, on a observé un effet dose-dépendant sur la baisse des taux de cholestérol total et des triglycérides, ainsi que sur l'élévation du taux de HDL-cholestérol.

D'ailleurs, on a retrouvé les mêmes résultats chez des fumeurs, des grands buveurs d'alcool et les personnes âgées, ceux-ci étant des groupes épidémiologiques aux facteurs de risque cardiovasculaire plus élevés.

Une autre étude japonaise [120] menée par Ishigaki et Hara (1991), montre que l'administration orale d'extraits d'ECg et d'EGCg augmente l'excrétion fécale du cholestérol, tout en diminuant son absorption intestinale.



Cette dernière action s'explique par la moindre solubilité du cholestérol, due à la formation d'un coprecipité insoluble entre le cholestérol des micelles des sels biliaires et l'EGCg (Ikeda *et al.*, 1992) [120]. La nature de la liaison créée dans le précipité reste encore inconnue.

Finalement, une étude épidémiologique de Klatsky *et al.* (1985) [120], utilisant des effectifs de 22 000 hommes et 25 000 femmes n'a pas permis de démontrer une corrélation entre la consommation de thé et la diminution du cholestérol sanguin.

Par contre, la consommation de café a montré une corrélation positive avec la baisse des taux de cholestérol sérique. D'autres études [120] ont donné des résultats similaires.

- Conclusion :

Aujourd'hui on ne sait pas encore si seul le thé, ou l'association des flavonoïdes et autres composants de l'alimentation contribuent à l'amélioration du métabolisme des lipides.

On pourrait aussi utiliser cette hypothèse pour expliquer les résultats peu satisfaisants de certaines études. D'autre part, il ne faut pas oublier que le régime alimentaire des civilisations asiatiques est nettement différent du nôtre : ceci pourrait également expliquer la divergence de certaines données d'études.

### 3.2.3. Activité des théaflavines du thé noir

Les théaflavines, résultant de la condensation entre une quinone d'épicatéchine et une quinone d'épigallocatechine, ont des potentiels redox assez faibles, mesurés dans les mêmes conditions que pour les flavonoïdes.

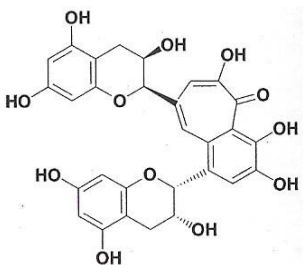


Figure 46 : Théaflavine (TF-1) [11]

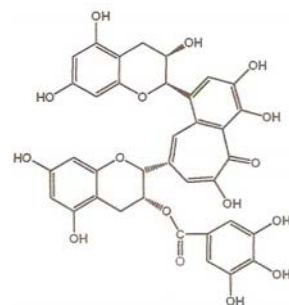


Figure 47 : Théaflavine -3- gallate (TF-2) [61]

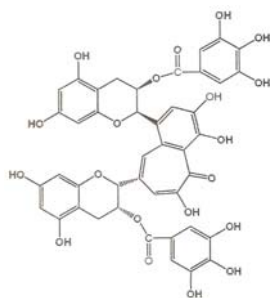


Figure 48 : Théaflavine-3,3'-digallate (TF-3) [61]

Tableau 11 : Tableau comparatif des premiers potentiels redox de catéchines et théaflavines, mesurés par voltamétrie différentielle avec une électrode de référence au calomel saturé, à 20°C et un pH de 6,15. [6]

Composant	Premier potentiel redox (en Volts)
Gallate de GC	0.15
Théaflavine (TF-1)	0.16
EC	0.19
Théaflavine-3,3'-digallate (TF-3)	0.19
EGC	0.20
Catéchine	0.20
Théaflavine-3-gallate (TF-2)	0.20

Ces résultats montrent, en milieu aqueux, que les formes galliques des théaflavines ont un potentiel antioxydant moindre par rapport aux théaflavines non substituées. Or, des analyses en phase lipidique ont montré un résultat inverse [6]. Cet exemple montre encore une fois, combien il est difficile d'extrapoler l'activité des polyphénols *in vivo*.

### 3.3. Actions sur le système cardiovasculaire [7], [33], [51], [71], [114], [115], [120]

Plusieurs actions sur le système cardio-vasculaire ont été rapportées pour les polyphénols. Nous allons les passer brièvement en revue.

### 3.3.1. Effet antiagrégant plaquettaire

En 1999, Neiva et *al.* ont incubé des plaquettes humaines de volontaires sains pendant 5 minutes avec des concentrations croissantes de 20 à 200  $\mu$ moles/L de catéchines ou d'épicatéchines de thé vert. La coagulation induite par l'acide arachidonique, l'épinéphrine ou l'adénosine diphosphate est diminuée de 94% par les épicatéchines et de 68% par les catéchines.

La même année, Mang et *al.* ont confirmé l'inhibition dose-dépendante de la coagulation par des concentrations successives de 0.1, 0.5 et 1 mg/mL de catéchines de thé vert ou d'EGCg. Comme le taux de prothrombine ne variait pas, les chercheurs ont conclu que les catéchines agissent exclusivement au niveau de l'agrégation plaquettaire.

Par la suite, 10 à 100 mg/kg des mêmes catéchines ont été administrées à des rats développant facilement des embolies pulmonaires ; 90 minutes après, la coagulation fut induite par un mélange de collagène et d'épinéphrine.

A 10 mg/kg, la mortalité par embolie pulmonaire est réduite de 45,5% par l'EGCg et de 40% par les catéchines, alors que 100 mg/kg de ces dernières la diminuent de 85%. [71]

Une étude de cohorte, menée pendant 11 ans par Kuriyama et *al.* (2006) [33] à Ohsaki au Japon, a étudié la diminution par le thé vert de la mortalité par accident vasculaire cérébral. Les résultats ont montré une diminution de 62% de cette dernière pour les femmes buvant plus de 5 tasses de thé vert par jour, par rapport à une réduction de 42% pour une tasse de thé par jour. Dans cette étude les chercheurs pensent que l'effet du thé est seuil-dépendant.

D'autre part, il a été prouvé que la consommation journalière de 2 à 4 tasses de thé réduit le risque d'infarctus du myocarde [7].

### 3.3.2. Effet antihypertenseur

Yang et *al.* (2004) [140] ont mené une étude transversale, incluant 1507 habitants de Taiwan de plus de 20 ans, sans antécédents d'hypertension artérielle. La valeur limite déterminant une hypertension artérielle a été fixée à 140/90 mm de mercure.

Les candidats buvant principalement du thé vert, trois groupes ont été formés : ceux buvant moins de 120 mL par jour, ceux buvant entre 120 et 599 mL et ceux buvant plus de 600 mL.

Les résultats ont été évalués en fonction de la consommation de caféine, d'alcool, de l'activité physique et des antécédents familiaux d'hypertension artérielle.

Pour une consommation de thé depuis moins d'un an, la tension artérielle diminue de 46% dans le deuxième groupe, et de 65% dans le troisième groupe. Cet effet est accentué pour une consommation de thé depuis plus d'un an : une réduction de la tension de respectivement 81% et 86% a été observée pour ces 2 groupes.

Les effets antihypertenseurs du thé avaient déjà été soulignés par Kanaya et *al.* en 1991 [51] et Chen en 1994 [120].

Deux mécanismes ont été proposés : d'une part l'activité vasodilatatrice des polyphénols [114], et d'autre part l'effet inhibiteur de l'EGCg, contenue dans 1 g de thé vert infusé dans 200 mL d'eau chaude, de l'angiotensine transférase [120]. Cette enzyme convertit l'angiotensine I en angiotensine II, peptide hypertenseur du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Finalement, selon Juneja et *al.* (1999), la théanine participe à l'effet antihypertenseur du thé. Différentes doses, administrées par voie intrapéritonéale à des rats, ont entraîné une diminution dose-dépendante de la tension, par action au niveau du système nerveux périphérique. Cet effet est propre à la théanine, car non reproductible par la glutamine, de structure chimique proche de la théanine. Toutefois, les effets doivent encore être évalués dans des études humaines. [164]

### **3.4. Activité anti-inflammatoire**

Les polyphénols diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  ou l'IFN- $\gamma$  et la migration des polynucléaires neutrophiles, notamment dans les inflammations pulmonaires. Des études *in vitro* ont montré qu'un extrait riche en polyphénols de thé vert diminue la libération lipopolysaccharide (LPS)-induite des IL-1 $\beta$  (Interleukine-1 $\beta$ ), IL-6, IL-12, du TNF- $\alpha$  et des prostaglandines E2 (PGE2) de façon dose-dépendante, et supérieure au thé noir.

D'autre part, ils inhibent la transformation, par les cyclo-oxygénases (COX), de l'acide arachidonique en prostaglandines et leukotriènes pro-inflammatoires. [4], [13], [37], [59]

Le thé vert exerce une activité sur la protéine ubiquitaire HMGB1 (High Mobility Group Box 1), libérée après 16 à 32 heures par les macrophages activés par les endotoxines bactériennes. La forme intracellulaire de HMGB1 possède deux séquences lysine, dont l'acétylation par le stimulus inflammatoire permet l'exocytose d'HMGB1. On attribue à cette protéine des

fonctions de chémokine, et la capacité à se lier aux macrophages et aux cellules immunocompétentes, pour en libérer des cytokines pro-inflammatoires, des chémokines et des molécules d'adhésion cellulaire.

Un infusé de thé vert Lipton, pour un volume de distribution de 10  $\mu\text{L}/\text{mL}$ , inhibe totalement la libération d'HMGB1, de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'acide nitrique par des macrophages, sans diminuer leur viabilité. L'EGCg seule n'affecte pas la libération d'acide nitrique. Cette inhibition, dose-dépendante, permet de protéger des souris d'une septicémie mortelle, même si l'administration débute 24 à 72 heures après le début de cette dernière. Il faut savoir que l'association des structures catéchine et gallate est nécessaire à l'opposition de la libération d'HMGB1 [59].

D'autre part, l'EGCg a la capacité, *in vitro*, de bloquer la fixation d'HMGB1 à la surface des macrophages. [14], [59], [101]

L'inhibition de la production de l'IL-6 s'avère intéressante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La cytokine se lie à son récepteur membranaire IL-6R, s'associant à la gp130 (glycoprotéine 130) membranaire ubiquitaire, dont la dimérisation va transmettre un signal inflammatoire. Par contre, la liaison du complexe IL-6/IL-6R à la forme soluble de gp130 inhibe l'activité d'IL-6, limitant la réponse inflammatoire systémique. Il a été montré, *in vitro*, que 10 à 20  $\mu\text{moles}/\text{L}$  d'EGCg inhibent la production fibroblastique d'IL-6 de 16% et 49% et l'expression de la gp130 membranaire de 47% et 74% respectivement, tout en augmentant la production de la forme soluble de gp130. Ces résultats ont été confirmés plus tard *in vivo*, montrant que les articulations des rats traités sont moins infiltrées et que leurs os sont moins atteints, par rapport aux rats non traités par la catéchine. D'autre part, l'EGCg inhibe la production fibroblastique de chémokines et de métalloprotéases-2. [1]

L'inflammation articulaire peut également être induite par le collagène ; elle est alors médiée par les COX-2, induites par le TNF- $\alpha$  dans les chondrocytes et synoviocytes. L'administration de polyphénols du thé vert, extraits successivement par l'eau chaude et l'éthanol, réduisent significativement la présence de COX-2 et les taux de TNF- $\alpha$  dans le liquide synovial. [37]

L'EGCg bloque la réponse inflammatoire locale et la desquamation de la peau, affinée par les radiothérapies. Les rayons phosphorylent la protéine I $\kappa$ B, puis entraînent sa destruction par le protéasome S26, ce qui lève l'action inhibitrice de la protéine sur le facteur de transcription cytoplasmique NF- $\kappa$ B. Ce dernier sera transloqué dans le noyau de la cellule, induisant la transcription des gènes de cytokines pro-inflammatoires. Une application 3 fois par jour, dès

le début de la désquamation, d'un extrait de thé vert ou noir, préparé à partir de 1,5 g de thé couvert pendant 5 minutes par de l'eau à 70°C et suivi d'une filtration à 0,8 et 0,22 µm afin d'éliminer les particules insolubles, permet d'inhiber ces phénomènes cellulaires. L'activité du protéasome est totalement inhibée pour une concentration de 2% de l'extrait de thé vert, alors que le thé noir inhibait déjà à 0,5% l'activité chimiotryptique du protéasome, sans affecter ses autres activités. La liaison de NF-κB à l'ADN est augmentée pour de fortes dilutions des extraits, alors que l'effet s'inverse pour de faibles dilutions. Peu de patients ont été inclus dans cette étude, ce qui n'a pas permis de prouver la supériorité de l'activité du thé vert par rapport au thé noir.

L'effet protecteur semble maximal en cas de macération des lésions, suggérant que l'effet antibactérien du thé y jouerait un rôle considérable. [77]

Dans ce contexte, le laboratoire Radia-Guard® a mis une lotion sur le marché, à appliquer après chaque séance de radiothérapie, afin de reconstruire la peau. Elle contient entre autres des extraits de thé vert, de l'huile de Jojoba, du gel d'*Aloe vera* et du chlorhydrate de lidocaïne. [151]

### 3.5. Effet antibactérien

Ruy et *al.* [120] ont déjà montré en 1982, que l'addition de 0,5 à 1% de poudre de thé vert, noir ou Oolong dans un milieu d'agar, inhibait la croissance de *Staphylococcus aureus*, de différentes Salmonelles, de *Vibrio cholera*, de *Shigella dysenteria*, de *Klebsiella pneumoniae*, de *Proteus mirabilis*, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries, sans agir sur *Escherichia coli*. A côté, les polyphénols du thé exercent une action contre un certain nombre de levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*) et de dermatophytes (Mentagrophytes, Trichophyton).

Outre l'action stimulante sur la libération d'immunoglobulines et d'interleukines, les catéchines du thé ont un effet bactéricide, majeur pour les bactéries Gram positives. Les catéchines s'insèrent entre les phospholipides de la paroi, peu dense chez ces dernières, provoquant la fuite du contenu bactérien et permettant l'entrée des catéchines. [120]

Il a été montré par Ikigai et *al.* (1993) et Yam et *al.* (1998) qu'une préparation de 2 g de thé vert Sencha avec 100 mL d'eau bouillante inversait la résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline. En effet, l'action synergique de l'extrait et de l'antibiotique exerce un effet

inhibiteur supérieur à 200 mg/L de méticilline seule, pendant plus de 24 heures. Cette activité a été rapportée pour 40 souches de *S. aureus*. Le thé noir semble exercer le même effet [120]. Yam et *al.* ont également montré que le même extrait, dilué 250 fois, inhibe à 90% la PBP2' et totalement la PBP1, protéines responsables de la résistance de *S. aureus*. [71], [120]

Une autre partie des recherches est consacrée à la protection d'extraits de thé contre la formation de caries, dont la principale bactérie responsable est *Streptococcus mutans*. Malgré la présence de fluor, ce sont les catéchines qui sont responsables de cette activité. Pourtant, il semble qu'au cours d'un rinçage buccal avec du thé, 34% du fluor se fixent fortement à l'émail dentaire ; la salive ou une solution plus hypertonique ne dissocient que partiellement cette liaison. Par ailleurs, les catéchines et tanins augmentent la résistance de l'émail aux acides *in vitro*, majorée par la présence du fluor. [7], [83]

*In vitro*, l'EGCg et l'EGC inhibe l'adhésion de *S. mutans*, probablement par inactivation irréversible de la glucosyltransférase, une enzyme synthétisant les glycanes à partir du saccharose. La forme insoluble des glycanes fixera *S. mutans* à l'émail dentaire, initiant la formation de la plaque dentaire. Ces résultats ont été confirmés *in vivo*. Il semble que le groupement gallate des catéchines possède l'effet inhibiteur le plus puissant. L'EGCg est la plus efficace dans les stades avancés de parodontite de l'adulte. Les composés volatils de l'huile essentielle du thé inhibent *S. mutans in vitro*. Toutefois, la concentration obtenue après infusion de 2 g de thé dans 100 mL d'eau, est insuffisante pour reproduire cet effet *in vivo*. [51], [71], [120]

Une étude menée par Oshima et *al.* (1994) montre que le rinçage, 9 fois par jour, avec 0,5 mg/mL d'un extrait de thé Oolong, diminue significativement la formation de plaque dentaire après 4 jours. L'extrait contient 40% de polyphénols. [120]

Pourtant une étude menée en 2000 par Krahwinkel et Willershausen ne montre aucune action sur la plaque dentaire au bout de 21 jours. Les candidats ont mâché pendant 5 minutes, 8 fois par jour, une gomme contenant 1,55% d'un extrait de thé vert. [71]

Finalement, le thé vert et principalement ses catéchines galliques, équilibre la flore intestinale des personnes âgées, plus riche en *Clostridium spp.* En effet, une consommation pendant 4 semaines de 3 à 10 tasses de thé vert, diminue la présence de *Clostridium difficile* ou *C. perfringens*, tout en rehaussant celle des *Bifidobacterium spp.*, associée à une baisse du pH de 6,2 à 5,8. [7], [120]

### 3.6. Protection contre l'ostéoporose [7], [20], [38], [62], [84], [106]

L'ostéoporose est une maladie plus prononcée chez la femme, les exposant à un risque plus élevé de fractures à cause d'une fragilisation osseuse. La fracture du col du fémur en est la plus fréquente, et la plus invalidante.

Plusieurs études ont montré que le thé possédait un effet protecteur sur l'ostéoporose, notamment par la présence de flavonoïdes, d'isoflavones et de fluor.

Ainsi une étude britannique de Hegarty et *al.* [38] démontre que des buveuses de thé, indépendamment de la quantité, ont une densité osseuse supérieure aux non-buveuses, sauf pour le col du fémur. Pourtant les informations sur la durée de consommation antérieure sont insuffisantes ; en effet, on a observé une densité osseuse nettement supérieure chez des femmes consommant du thé depuis 6 à 10 ans. L'addition de lait au thé n'a pas d'influence supplémentaire sur la densité osseuse, sauf au niveau du grand trochanter de la tête du fémur. On peut retenir que la densité osseuse est 5% supérieure chez les buveuses de thé, et leur risque de fracture est abaissé de 10 à 20%. [106]

Devine et *al.* [20] ont montré dans une étude prospective, que les buveuses de thé n'ont perdu que 1,6% de leur densité osseuse en 4 ans, par rapport à une perte de 4% pour les non-buveuses. D'autres études ont permis de comprendre les mécanismes d'action impliqués.

Selon Lin et *al.* [62], 10 à 100  $\mu\text{moles/L}$  d'EGCg diminuent l'expression de RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand*), un facteur de différenciation des ostéoclastes, cellules multi nucléées de la moelle, responsables de la résorption osseuse. La conséquence est l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et une diminution des amas de macrophages dans la moelle osseuse.

Une autre hypothèse est avancée par Vali et *al.* [97] : 1 à 5  $\mu\text{moles/L}$  d'EGCg augmentent l'activité de la phosphatase alcaline (PAL), une enzyme intervenant dans la différenciation précoce des ostéoblastes. D'autre part, la catéchine diminue le taux du facteur de transcription Runx2 après 48 heures ; ce dernier intervient dans la maturation tardive des ostéoblastes. Il s'ensuit une augmentation de la minéralisation osseuse.

L'administration de 1 mL pour 100 mg de poids à des souris ovariectomisées d'un extrait aqueux de thé noir dosé à 2,5%, permet d'observer des résultats comparables aux autres études. La densité osseuse augmente au niveau du fémur et des vertèbres, l'excrétion rénale



de calcium et de phosphate diminue, et le taux de PAL augmente. D'autre part, le cycle menstruel des rats et les taux plasmatiques d'estrogènes sont restaurés, ce qui démontre la présence de composés aux propriétés estrogéniques dans le thé noir. Leur fixation sur les récepteurs estrogéniques osseux semble moduler la production de TGF $\beta$  (*bone like Transforming Growth Factor  $\beta$* ), d'IL-6 et d'IL-1 responsables de la résorption osseuse, et de TNF. [7]

### 3.7. Prévention du diabète

Le diabète, notamment de type 2, accompagne souvent l'obésité et l'hypertension artérielle : on parle alors de syndrome métabolique.

Le nombre de diabétiques de type 2 est estimé à 2,2 millions de personnes en France métropolitaine, dont 41% ne sont pas suffisamment contrôlés : malgré une diminution du risque vasculaire, de la tension artérielle, du cholestérol et une amélioration du contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) on observe une augmentation de l'obésité. [147]

Le thé permettrait, par le biais de ses polysaccharides, de prévenir la survenue du diabète, en abaissant les taux plasmatiques de glucose. [120]

Or, les principaux composés impliqués dans l'activité antidiabétique du thé sont les catéchines. Plusieurs activités ont été rapportées :

L'EGCg et l'EC inhibent l'activité de l' $\alpha$ -amylase salivaire *in vitro* : cette enzyme clive les liaisons  $\alpha$ -(1,4)-glycosidique des chaînes d'amylose, générant des unités de maltose ou disaccharides d' $\alpha$ -glucose. Pour inhiber 50% de l'activité enzymatique, 260  $\mu$ moles/L d'EGCg ou 130  $\mu$ moles/L d'EC sont nécessaires. [51]

L'activité de l' $\alpha$ -amylase intestinale de rats est réduite après administration orale de 40 à 80 mg de catéchines. [71]

Selon Ivan A. Ross, l'EGCg, suivi de l'ECg, des tanins et des théaflavines augmentent l'activité de l'insuline d'un facteur 15 *in vitro*, à des doses correspondant à une consommation régulière de thé. L'addition de 5 ou 50 g de lait de vache par tasse diminue l'effet observé de 30 et 90% respectivement. Le lait de soja conduit à des observations similaires. [83]

L'administration de 50 g d'amidon ou de saccharose, suivi de 500 mg de Polyphenon E (voir p. 149), a permis de diminuer les taux plasmatiques de glucose de 30 mg/dL en moyenne. Les mesures ont été effectuées 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'administration de Polyphenon E. [51]

Des résultats similaires, utilisant 60 à 80 mg d'une solution de 90% de catéchines, ont été observés sur des rats par Matsumo et *al.* (1993). [71]

Une étude épidémiologique grecque de 2 ans a montré que la consommation régulière de 1 à 2 tasses de 150 mL de thé vert ou noir par jour, pendant au moins 30 ans, diminuent la glycémie à jeun d'environ 5,9 mg/dL et la prévalence du diabète de type 2 de 70%. Une plus forte consommation ne montre pas de différence significative. [78]

Une étude rétrospective japonaise de 2006 démontre que la consommation régulière de plus de 6 tasses de thé vert par jour diminue l'incidence de diabète de type 2 de 33%, essentiellement pour les femmes et les hommes obèses. [33]

Bien que ces résultats se rapprochent de ceux d'autres études, il ne faut pas oublier que les populations asiatiques suivent un régime alimentaire différent du nôtre. On ne pourra donc pas globaliser les données observées.

## **4. LES EFFETS SYNERGIQUES DE LA CAFEINE ET DES POLYPHENOLS**

### **4.1. Le thé dans la prévention et le traitement de l'obésité**

#### **4.1.1. Introduction [9], [13] [130], [131]**

L'obésité est actuellement un véritable problème de santé publique, largement influencé par notre alimentation, la sédentarité, ainsi que certaines prédispositions génétiques.

On définit l'obésité comme une hypertrophie des adipocytes, répartis dans les différentes zones grasses de l'organisme, en fonction de l'âge et du sexe. Ce sur-stockage adipocytaire est irréversible, et résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Chez un jeune homme sédentaire, le tissu adipeux, représentant 15 à 20% de la masse corporelle, est situé profondément au niveau thoraco-abdominal. Chez une jeune femme

sédentaire, les 20 à 25% de masse corporelle totale sont essentiellement retrouvés au niveau glutéo-fémoral. [130]

Depuis l'année 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé définit l'obésité comme maladie. Elle est à la base de nombreuses maladies secondaires, telles le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les problèmes articulaires et les apnées du sommeil.

L'indicateur principal de l'obésité est l'indice de masse corporelle ou IMC, calculé à partir du poids et de la taille de l'individu :

$$\text{IMC} = \text{masse (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$$

Un IMC de 18 à 25 définit un poids normal. Au-delà d'un IMC de 30, on parle d'obésité ; entre 35 et 40 on parle d'obésité sévère, tandis que l'obésité morbide débute à un IMC de 40.

Plusieurs mécanismes physiologiques sont dérégulés chez une personne obèse :

Dans un premier temps, la lipolyse des triglycérides stockés au niveau des adipocytes est insuffisante.

D'une part, elle est contrôlée par deux enzymes : la lipase hormone-sensible (LHS) et la monoacylglycérol lipase hormone-indépendante. La première hydrolyse les diglycérides et les triglycérides alimentaires en 1,2-diacylglycérol et 2-monoacylglycérol, en milieu acide duodénal, suite à la phosphorylation AMPc-dépendante de son résidu lysine par la protéine kinase A (PKA). La deuxième hydrolyse les monoglycérides en acides gras et glycérol. [130], [131]

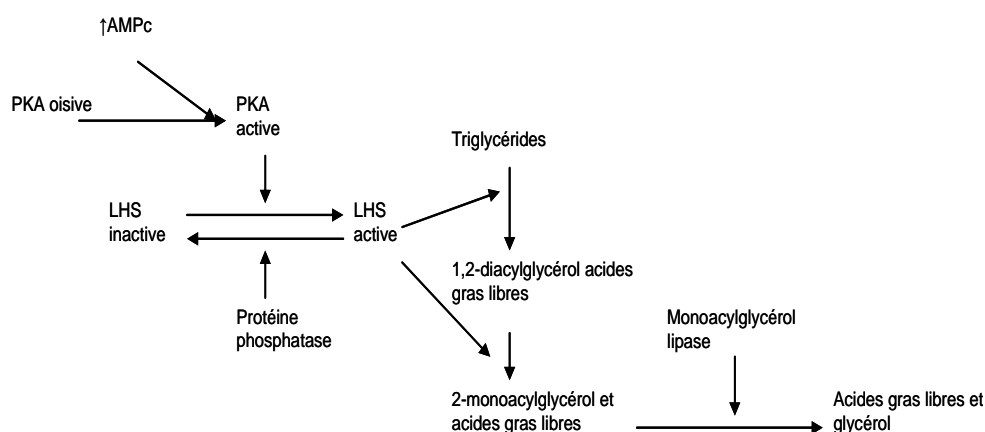


Figure 49 : La lipolyse dans les adipocytes [53], [130]

D'autre part, la lipolyse est régulée par le système nerveux sympathique, par action sur les récepteurs adipocytaires  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques, sachant que les derniers sont les plus abondants au niveau du tissu adipeux sous-cutané des femmes.

Les trois premiers récepteurs, couplés à une protéine Gs, induisent la lipolyse après stimulation par l'adrénaline et la noradrénaline. L'adrénaline a le plus d'affinité pour les récepteurs  $\beta$  selon l'ordre décroissant suivant :  $\beta_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_3$  ; la noradrénaline stimule principalement les récepteurs selon l'ordre  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$ . Le récepteur  $\alpha_2$  est couplé à une protéine Gi et possède la plus forte affinité pour les catécholamines libérées lors d'un effort physique. On peut ainsi comprendre, pourquoi la réduction de la masse grasseuse est plus difficile au niveau du tissu sous-cutané. [130], [131]

Une solution à ce problème serait l'administration d'un antagoniste  $\alpha$ -adrénergique dans le cadre d'un régime hypocalorique [131].

La satiété et donc l'apport énergétique, sont régulés entre autres par l'augmentation de la sécrétion de leptine, une enzyme synthétisée par les adipocytes, vis-à-vis de laquelle certains obèses ont développé une résistance.

Pour traiter l'obésité, il faudra donc jouer sur l'oxydation des graisses adipocytaires, la stimulation de la thermogénèse, la régulation de la satiété, ainsi que l'absorption des glucides transformés en lipides, stockés dans les adipocytes.

#### **4.1.2. Les effets de la caféine et des catéchines [5], [22], [25], [27], [53], [76], [104]**

Comme on l'a déjà vu dans le chapitre consacré aux bases xanthiques (p. 83), la caféine inhibe les phosphodiésterases, inhibition suivie d'une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc, résultant en l'accentuation de la libération d'adrénaline et de noradrénaline. Ces dernières vont stimuler la thermogénèse et donc la dépense énergétique, sachant que les activités métaboliques sont maximales au bout de 20 à 40 minutes après une prise de 100 mg de caféine et d'eau. [26] La noradrénaline, en se fixant sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, va induire la lipolyse adipocytaire.

D'autre part, l'AMPc active la protéine kinase A (PKA), phosphorylant ainsi la triglycéride-lipase.

La caféine semble diminuer les taux de leptine, notamment par l'intermédiaire de la stimulation du récepteur  $\beta$ 3-adrénergique adipocytaire. Il en résulterait donc une stimulation de l'appétit ; toutefois, il semble que l'effet satiétogène de la caféine est supérieur. [22], [104] Il est possible que la leptine active la libération médullaire de noradrénaline en exerçant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [22].

Les catéchines, et principalement l'EGCg, inhibent la catéchol O-méthyl-transférase (COMT), une enzyme dégradant la noradrénaline en 2 métabolites suite à sa désamination oxydative par la mono-amino-oxydase (MAO) : le 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylène glycol et l'acide vanillylmandélique. L'accumulation de la noradrénaline induite, mesurée par son excrétion urinaire sur 24 heures, renforce les effets thermogéniques et lipolytiques décrits pour la caféine.

Il a été montré que 100  $\mu$ moles de flavonoïdes par L inhibent l'activité de la COMT au maximum de 64%. Or, après ingestion d'environ 500 mg d'EGCg, les concentrations plasmatiques mesurées sont de l'ordre de 4,5 nmoles/mL [76]. L'inhibition de la COMT seule serait donc insuffisante pour réduire la masse graisseuse, d'où l'intérêt de la synergie entre la caféine et les catéchines.

Une étude animale [74] suggère que le catabolisme des lipides hépatiques est stimulé par la prise quotidienne de 600 mg de catéchines, notamment par l'expression accrue de l'ARNm des gènes régulant la  $\beta$ -oxydation lipidique comme l'acyl-CoA oxydase, convertissant l'acyl-CoA en énoyl-CoA, pour aboutir à la formation d'acétyl-CoA.

Certains auteurs [76] suggèrent que l'obésité est liée à une plus forte oxydation des lipides. Les catéchines, de par leur pouvoir inhibiteur de la peroxydation lipidique (p.100), permettent de lutter contre l'obésité.

D'autre part, des fortes doses de catéchines inhibent l'absorption duodénale des lipides, ainsi que l'absorption des glucides par inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase [76]. Cette dernière enzyme clive la liaison 1,4- $\alpha$ -glucosidique des glucides pour libérer l' $\alpha$ -glucose, absorbé au niveau intestinal.

Une étude animale [5] suggère que les catéchines provoquent, sous l'influence de l'insuline, la suppression de la translocation du récepteur GLUT4 du réticulum endoplasmique vers la membrane plasmique des adipocytes. Leur absorption de glucides, stockés sous forme de lipides, va diminuer de 80%. Par contre, l'absorption du glucose au niveau des muscles squelettiques, par le même récepteur, sera 1,3 fois plus élevée.

Cette même étude suggère que le thé vert supprime l'expression du récepteur nucléaire PPAR $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$* ), un régulateur important de la différenciation des adipocytes. D'autre part, le thé vert active la protéine SREBP-1 (*Sterol Regulator Element-Binding Protein 1*) ; elle intervient en aval du PPAR $\gamma$ , notamment dans l'activation de la transcription du récepteur aux LDL et de la HMG-CoA synthase. Il en résulte une perte du tissu lipidique. [5]

D'autre part, l'EGCg permet la prévention de l'obésité par son pouvoir antiangiogénique (p.129). Il s'ensuit une diminution du stockage des nutriments, et notamment de lipides, amenés vers les adipocytes. [22]

#### **4.1.3. Les résultats observés lors des études**

La plupart des études permettent de conclure que le thé vert, en association avec un régime hypocalorique, permet la réduction de la masse corporelle chez les personnes obèses.

On peut noter que la demi-vie de 100 mg de caféine est de 3 à 3,5 heures, n'induisant pas le risque d'insomnie en cas de consommation diurne [9].

Bell et *al.* [9] montraient en 2002, qu'un régime hypocalorique (1200 kcal pour les femmes et 1500 kcal pour les hommes) permettait une perte de 0,5 à 1,0 kg par semaine, et une stabilisation du poids corporel pendant au moins 6 mois. L'ajout, en milieu de matinée et l'après-midi, d'un « snack » de 226,8 g et 45 kcal à base de 75 mg de caféine et 135 mg d'EGCg, induisait une perte supplémentaire de 75 kcal par jour et une diminution du poids corporel de 4 kg par an. En effet, la caféine et l'EGCg permettaient d'atteindre une dépense énergétique de 35 à 43% par jour (contre 8 à 10% dans les conditions normales), par augmentation de la thermogénèse et activation de la lipolyse. L'oxydation lipidique a été mesurée par le rapport négatif de la consommation d'oxygène et l'expiration de dioxyde de carbone.

La même année, Chantre et *al.* [13] ont évalué pendant 7 mois l'administration biquotidienne à des obèses de 2 comprimés d'un extrait sec standardisé de thé vert, l'AR25 ou Exolise<sup>®</sup>, contenant 25% d'EGCg et 5 à 10% de caféine, soit une dose journalière de 372 mg de catéchines dont 270 mg d'EGCg. Ils ont observé une réduction du tour de taille de 4,48% et une diminution pondérale de 4,60% en moyenne, comparable à une administration journalière

de 5 à 10 mg de sibutramine. Outre la stimulation de la thermogénèse, AR25 inhibe les lipases gastriques et pancréatiques, diminuant l'absorption des lipides.

Le traitement a été bien supporté par 95% des patients ; deux cas de diarrhée et de douleurs abdominales ont été rapportés, ainsi qu'un cas d'élévation des transaminases.

En 2005, Westerterp-Plantenga et *al.* [104] ont évalué que des patients avec une surcharge pondérale maintenaient plus longtemps leur diminution pondérale, associée à une réduction des taux plasmatiques de triglycérides et d'insuline, avec la prise journalière de 150 mg de caféine et 270 mg d'EGCg, sans supplément de caféine. En effet, une plus forte concentration de caféine seule permet une plus forte perte de poids, tandis qu'un effet seuil semble exister pour le mélange caféine-thé vert.

Un an plus tard, Diepvens et *al.* [23] ont montré qu'après une première phase de 4 semaines, 300 mg de caféine par jour, associée à un régime hypocalorique contrôlé, réduisaient la masse grasse de 2 kg. Dans une deuxième phase de 8 semaines, la poursuite de la consommation de caféine et 3 gélules d'un extrait de thé vert (236,7 mg de caféine et 1206,9 mg de catéchines par jour) permettait de maintenir l'effet lipolytique, en diminuant la masse grasse de 1,9 kg supplémentaires, sans moduler les variables biologiques du métabolisme lipidique.

En 2004, Kovacs et *al.* [50] avaient réalisé une étude comparable, sans ajout de caféine lors des deux phases. L'apport journalier de 104 mg de caféine et 573 mg de catéchines dont 323 mg d'EGCg durant la deuxième partie, n'a pas permis de stabiliser la perte de 7,5% de poids corporel. Il est possible qu'une plus forte concentration de caféine majore les effets du thé vert, ou que l'apport des deux constituants soit insuffisant.

Nagao et *al.* (2007) [75] ont confirmé l'effet dose-dépendant des catéchines dans la perte de poids, et la diminution des risques cardiovasculaires par des taux plasmatiques réduits de LDL-cholestérol, en comparant une prise journalière de 96 et 583 mg de catéchines.

## V. CINQUIEME PARTIE : ACTIVITE ANTICANCEREUSE DU THE

### 1. INTRODUCTION [7], [15], [49], [82], [84], [133]

Le cancer est une maladie en progression permanente ; ainsi on estime à 10,5 millions le nombre de nouveaux cas d'ici à 2025. [84]

Il est donc important de développer de nouveaux programmes de détection et de prévention des cancers. Dans ce cadre, il serait intéressant de vérifier qu'un breuvage aussi universel que le thé puisse jouer une action préventive. D'autre part, il faudra s'assurer de son intérêt lors d'une association avec les chimiothérapies conventionnelles dans la prise en charge des cancers. Pourtant, il faudrait savoir si l'activité antioxydante du thé n'interfère pas avec les effets thérapeutiques des chimiothérapies.

Des études japonaises réalisées par Sugiyama et *al.* (1999 et 2004) ont montré que l'adjonction de théanine à la doxorubicine a permis d'inhiber l'efflux de cette dernière des cellules tumorales, permettant ainsi de réduire davantage le poids de la tumeur. D'autre part, les cellules non cancéreuses sont protégées de l'action de la doxorubicine, par augmentation de leur taux intracellulaire de glutathion par la théanine. [164]

Une cellule cancéreuse est issue d'un processus complexe, constitué de plusieurs étapes. L'initiation est la première étape, déclenchée la plupart du temps par un agent chimique ou physique. Ces attaques vont provoquer une ou plusieurs mutations d'un ou plusieurs brins d'ADN, pouvant se présenter sous forme d'une translocation, d'une mutation ponctuelle ou d'une amplification génique. Ces modifications vont activer un proto-oncogène qui se transformera en oncogène, à la base de la future cellule cancéreuse.

L'initiation est une étape irréversible qui n'a lieu qu'une fois.

Suit alors la promotion, réversible au départ, et se déroulant en plusieurs étapes. Elle est caractérisée par une amplification génique de l'oncogène, et une inhibition des gènes suppresseurs de l'oncogénèse. La promotion aboutit à une transformation du tissu sain en tissu cancéreux, favorisée par une néovascularisation de la tumeur, amenant ainsi tous les nutriments nécessaires à une prolifération tumorale.



La troisième étape est la progression, pendant laquelle les cellules tumorales vont envahir les tissus avoisinants dans un premier temps, et donneront naissance à des métastases à distance dans un deuxième temps. Pour une prolifération optimale, les mécanismes de mort cellulaire ou d'apoptose seront supprimés, notamment par l'inactivation d'anti-oncogènes aux activités pro-apoptiques comme la protéine p53.

Les résultats des études menées ont permis d'établir plusieurs hypothèses concernant le mécanisme d'action des flavonoïdes du thé, avec essentiellement l'EGCg. [7], [49]

Ils vont moduler les enzymes des métabolites des xénobiotiques : l'ornithine-décarboxylase, la cyclo-oxygénase, la lipo-oxygénase, la catalase, la GSH-péroxydase et la GSH-transférase. Par la suite ils captent les radicaux libres et inhibent la peroxydation lipidique, action décrite précédemment sur le système cardiovasculaire.

Les flavonoïdes semblent provoquer l'apoptose des cellules cancéreuses et inhibent la promotion tumorale.

Finalement, ils stimulent les systèmes endogènes de défense immunitaire comme les cellules NK, les lymphocytes T activés ou les macrophages ; ils exercent un effet anti-inflammatoire, anti-oxydant et anti-mutagène.

L'activité anticancéreuse du thé n'a pas été évaluée pour tous les types de cancers : on peut citer les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du rectum, du foie, du pancréas, du poumon, du sein, de la prostate et de la peau.

Nous allons voir différentes études réalisées *in vitro*, *in vivo* et humaines.

### **1.1. Introduction des études *in vitro***

Ces études sont réalisées sur différentes lignées cellulaires humaines, pour évaluer l'activité anticancéreuse potentielle.

Toutefois il faut savoir que les concentrations utilisées *in vitro* sont souvent 10 à 100 supérieures à celles utilisées *in vivo*. Une extrapolation de l'activité anticancéreuse *in vitro* à l'homme n'est donc pas possible pour de nombreuses études.

Une remarque importante concerne l'éventuelle interférence des catéchines avec les protéines plasmatiques dans les modèles animaux ou les études humaines, mais absente dans le cadre

d'études *in vitro*. La concentration réelle de catéchines pénétrant la cellule dans les premières études sera donc certainement assez faible.

Finalement, on a observé pour des études sur certaines lignées cellulaires une auto-oxydation de l'EGCg avec production de radicaux libres et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, induisant l'apoptose, notamment par inactivation du récepteur du facteur de croissance épidermique. Ce phénomène peut être évité par l'ajout de catalase dans le milieu de culture. Or, les chercheurs ignorent si le même phénomène est susceptible de se produire chez l'animal ou l'homme, sachant que la présence d'enzymes aux propriétés réductrices est naturelle dans les compartiments plasmatiques et cellulaires.

En conclusion, on peut retenir que les mécanismes des catéchines sont complexes et divergent certainement selon qu'on travaille *in vitro* ou *in vivo*. Il faudra donc des modèles expérimentaux pertinents pour démontrer les mécanismes, et déterminer si les polyphénols agissent directement au niveau de leur cible ou s'il s'agit d'une activité secondaire. [111].

### **1.1.1. Rappel sur le cycle cellulaire [133], [153]**

Rappelons brièvement le cycle cellulaire des cellules eucaryotes, se divisant en quatre étapes.

Le cycle débute par l'interphase, rassemblant les phases G1, S et G2. Le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire.

- La première phase G1 est caractérisée par la croissance de la cellule à ADN monocaténaire, l'intégration des signaux mitogènes ou anti-mitogènes et la préparation de la cellule à l'étape suivante. Elle commence environ 3 jours avant la phase S.
- La phase S dure 6 à 8 heures, au cours de laquelle l'ADN se dédouble.
- La phase G2, pendant laquelle la cellule à ADN bicaténaire se prépare à la mitose, dure 2 à 4 heures.
- La phase M ou mitose, d'une durée inférieure à 2 heures, durant laquelle les chromosomes se partagent rigoureusement entre deux cellules filles. Pour ce faire, l'enveloppe nucléaire disparaît et le génome se concentre pour former des chromosomes. Les deux cellules filles se séparent lors de la cytokinèse.

Après la mitose, soit la cellule repasse en interphase, soit elle entre en phase de quiescence de non division cellulaire ou phase G0.

Les quatre phases G1, S, G2 et M se déroulent toujours selon le même ordre. Seules les phases S et M sont caractérisées par une activité chromosomique, tandis que les phases G1 et G2 représentent des intervalles ou *Gap*.

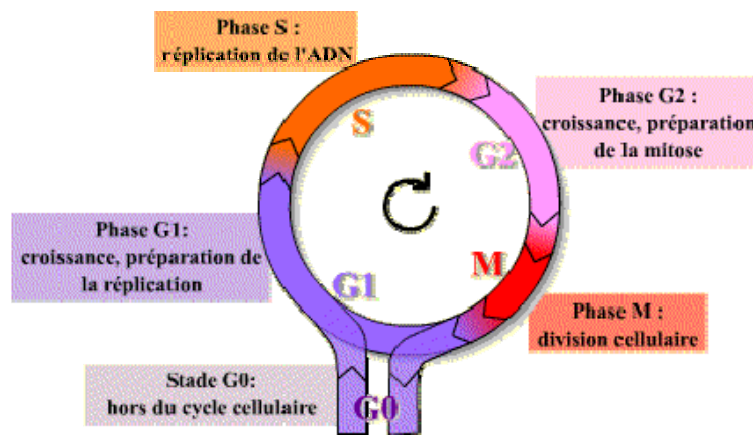


Figure 50 : Le cycle cellulaire : ses quatre phases et le stade G0.

Les étapes du cycle cellulaire sont régulées par un ensemble de mécanismes complexes. Lorsque des anomalies de l'ADN sont constatées et si leurs réparations échouent, un programme de mort cellulaire ou apoptose est mis en place.

Cette mort cellulaire programmée est caractérisée par une condensation du cytoplasme, une déformation de la membrane nucléaire et puis une fragmentation du noyau et de son contenu.

Les cellules cancéreuses ont acquis des propriétés leur permettant d'échapper à l'apoptose : les cellules sont immortelles.

Nam et *al.* (2001) [98] ont étudié l'interaction de l'(-)-EGCg avec les protéasomes, dont le résultat est l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1.

Les protéasomes S26 des cellules eucaryotes, constituants du noyau, du cytoplasme et du réticulum endoplasmique interviennent dans la protéolyse des protéines mal repliées et obsolètes. Un protéasome est formé de 4 anneaux dont les deux internes sont formés de 7 sous-unités  $\beta$  contenant une protéase, et les 2 externes sont constitués de 7 sous-unités  $\alpha$  permettant de garder le protéasome ouvert et de reconnaître les ubiquitines.

Dans un premier temps les protéines sont dégradées par des protéases en petits peptides de 7 à 9 acides aminés. Des enzymes spécifiques greffent 4 ubiquitines hors du protéasome sur ces résidus, permettant au protéasome de reconnaître ces derniers.

Selon Nam et *al.* l'(-)-EGCg inhibe cette dernière activité du protéasome *in vitro* aux concentrations plasmatiques d'un buveur de thé vert. Il s'ensuit l'accumulation de deux substrats naturels du protéasome (p27/Kip1 et un inhibiteur du facteur de transcription nucléaire  $\kappa$ B, I $\kappa$ B- $\alpha$ ), provoquant l'arrêt du cycle en phase G1.

### 1.1.2. Rappel sur la néovascularisation [86], [93]

Pour assurer une croissance optimale d'une tumeur, il est nécessaire qu'elle soit largement approvisionnée de tous les nutriments nécessaires à la survie d'une cellule. Pour perfuser la totalité de la masse tumorale, divers facteurs de croissance stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé « angiogenèse » ou « néovascularisation ».

On en déduit que ces facteurs de croissance font partie des cibles privilégiées dans le développement de traitements anticancéreux, aboutissant à la mort cellulaire par défaut de nutriments.

Dans une étude de 2008 [110], confirmée par une étude animale, les chercheurs ont évalué l'action de l'EGCg et de l'ECg sur le bFGF ou *basal Fibroblast Growth Factor*, un facteur de croissance fibroblastique situé dans la membrane basale de la matrice extracellulaire des vaisseaux.

Quatre lignées cellulaires humaines colorectales ont été utilisées pour cette étude, dont seules les lignées HCT-116 et LoVo expriment le bFGF.

En utilisant des doses de 50  $\mu$ mol/L d'EGCg ou d'ECg, bFGF de la lignée LoVo est supprimé. Les résultats sont évalués à partir de RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction : réaction d'amplification d'un brin d'ADN complémentaire à partir de son ARN) et Western Blot (électrophorèse faisant migrer des protéines) du gène de bFGF : on observe une diminution des deux bandes du facteur de croissance après action des catéchines. Cette inhibition est temps-dépendante.

L'étude montre les mêmes résultats pour la lignée HTC-116, même si les taux de bFGF sont plus bas au niveau de ce type de cellules.

Par ailleurs, en utilisant d'autres types cellulaires, les chercheurs ont pu confirmer que bFGF est présent au niveau de la plupart des cellules.

A côté de bFGF, le facteur de croissance vasculaire endothélial ou VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) joue un rôle majeur dans la néovascularisation. Dans l'étude suivante [86], les chercheurs ont évalué la capacité d'inhibition des catéchines du thé vert sur

le VEGF, en utilisant les lignées cellulaires HUVEC et MDA-MB231. On observe une diminution dose-dépendante de la sécrétion de VEGF dans le milieu de culture après addition de 40 mg/L d'extrait de thé vert ou d'EGCg.

Parallèlement, les taux d'ARNm du VEGF diminuent, par action des catéchines au niveau de la régulation de la transcription. Il semble que les extraits du thé vert diminuent également la transcription des proto-oncogènes c-jun et c-fos. Les transcrits vont se dimériser comme une « fermeture éclair » par une liaison constituée d'une leucine, formant ainsi le complexe transcriptionnel AP-1. Celui-ci interagit avec certains sites de promotion du VEGF, favorisant l'expression de ce dernier dans les conditions normales. Le thé vert permettrait donc de freiner la néovascularisation par diminution de la promotion du VEGF.

D'autre part, l'extrait de thé vert diminue l'expression de la protéine kinase C (PKC), un modulateur de la transcription de VEGF dans les cellules cancéreuses du sein.

## **1.2. Introduction des études animales**

Plusieurs modèles animaux, dont la plupart sont d'origine murine, sont utilisés afin d'étudier les effets des polyphénols dans la prévention ou le traitement de différents cancers. Ces études nous donnent une idée sur le potentiel anticancéreux des polyphénols, qui devra être vérifié lors d'études humaines.

Pour prouver l'action locale de la catéchine la plus impliquée dans l'activité anticancéreuse et antioxydante, l'EGCg, Suganuma et deux groupes de chercheurs ont évalué la biodisponibilité de cette dernière lors d'études en 1998 [91] et 1999 [92].

Après administration orale ou inoculation directe au niveau de l'estomac de souris, les chercheurs ont détecté l'EGCg radiomarqué dans les tissus suivants : le tractus digestif, le foie, le poumon, le pancréas, les glandes mammaires, la peau, le cerveau, les reins, l'utérus, les ovaires et les testicules.

En 1998, les chercheurs démontrèrent également, qu'après une deuxième administration d'EGCg au bout de 6 heures, des concentrations 4 à 6 fois supérieures par rapport à la 1<sup>e</sup> dose sont présentes au niveau du sang, du cerveau, du foie, du pancréas, de la vessie et des os. Ceci montre qu'une consommation régulière de thé vert, riche en EGCg, permet de maintenir un taux constant d'antioxydants au niveau de certains organes.

La plupart des études explorent les effets anticancéreux ou antioxydants des catéchines. Elles sont plus abondantes dans le thé vert que le thé noir, car la polyphénol oxydase de ce dernier transforme les catéchines en théaflavines (TF) et théarubigènes (TR). Or, les effets anticancéreux sont observés pour les deux thés, ce qui a amené certains chercheurs à explorer le rôle joué par les TF et les TR.

Ainsi Gupta *et al.* (2001) [7], [36] ont induit des aberrations chromosomiques (CA) et des échanges de matériel génétique identique entre chromatides sœurs (SCE) par respectivement 20 mg/kg et 10 mg/kg de cyclophosphamide (CP) ou 50 mg/kg de diméthylbenzantracène (DMBA) sur des souris albinos Suisses. L'administration, par la suite, de 5, 10 ou 20% de thé noir (World blend) ou d'une dose unique de TF ou de TR a permis de moduler ces modifications. Les durées de traitement et le mode de préparation du thé et des extraits ne sont pas précisés.

Les résultats suivants ont été rapportés :

Par rapport à leurs groupes de contrôle positifs, les taux de CA ont diminué après l'administration des trois concentrations de thé.

De plus, les taux de SCE ont diminué suite à l'addition des trois concentrations de thé dans le groupe CP, tandis que des concentrations supérieures à 10% produisent le même effet dans le groupe DMBA.

Finalement, les doses uniques de TF et TR ont diminué les deux modifications génétiques par rapport aux groupes de contrôle.

En conclusion on peut retenir que le thé noir est plus actif que ses extraits de TF ou TR seuls.

Yoshino *et al.* (1995) [7], [116] ont montré que les TF et les TR purifiées à partir d'une infusion de feuilles de thé noir, inhibent la peroxydation lipidique d'homogénats du foie, induite par un peroxyde organique en solution aqueuse, l'hydroperoxyde de *tert-butyle*. Lors des essais, les chercheurs ont déterminé que la concentration requise pour inhiber 50% de la peroxydation lipidique est de  $4,95 \cdot 10^{-4}$  g/100 mL de solution pour les TR, tandis que les TF sont actives à partir de  $4,88 \cdot 10^{-4}$  g/100 mL de solution.

Ces résultats montrent que ces polyphénols du thé noir sont plus efficaces que les antioxydants conventionnels, comme l'acide ascorbique, le tocophérol ou le glutathion (GSH). D'autre part, ils prouvent que le thé noir possède, comme le thé vert un pouvoir antioxydant, impliqué dans la prévention de la cancérogenèse.

### 1.3. Introduction des études humaines

De nombreuses études ont été menées pour démontrer l'effet anticancéreux du thé, aboutissant à des résultats très divergents : sur 100 études [7], 28 ne montraient aucune relation entre la consommation de thé et le cancer, alors que 14 études montraient une corrélation négative. Celles menées en Asie, où la consommation de thé vert est prépondérante montrent un effet anticancéreux, non observé pour la plupart des autres études. Par exemple [7], plus de 10 tasses de thé par jour diminuent l'incidence d'un cancer avec l'âge, surtout chez les femmes.

On peut expliquer ces divergences par l'ignorance des posologies nécessaires pour l'effet anticancéreux, les différentes étiologies des cancers dans diverses populations, les variations génétiques entre individus et donc leur prédisposition à développer un type de cancer, ainsi que la variation de la métabolisation des constituants chimiques du thé. Il faudra approfondir les études pour déterminer les posologies exactes de thé ou d'extraits polyphénoliques ou travailler sur des populations plus homogènes, ce qui complique toutefois l'extrapolation à la population globale. [7], [10]

En général, il vaut mieux travailler avec de grands effectifs, faire des études randomisées en double aveugle versus placebo, et évaluer la relation bénéfice-risque du traitement spécifique utilisé.

Pour conclure, on peut dire qu'il faut encore faire beaucoup de progrès dans la recherche des effets anticancéreux réels du thé ou de ses composants.

- Evaluation de la sécurité clinique des polyphénols [15]

Avant d'évaluer la sécurité clinique des polyphénols, il faut être sûr de leur absorption. Dans les études animales, on a déjà fourni la preuve que l'EGCg, principale catéchine antioxydante, se distribue dans grand nombre de tissus.

Par ailleurs, on sait que 69 à 85% des antioxydants totaux du thé passent au bout de 5 minutes dans un infusé de 150 mL. D'autres antioxydants pourront être solubilisés par une deuxième infusion de 5 minutes.

Finalement, il faut savoir que seule une consommation lente d'un infusé chaud conduit à une absorption intestinale adéquate des polyphénols. La méthode de préparation du thé joue donc un rôle important. [82], [119]

Par la suite, il est important de s'assurer de l'innocuité des polyphénols avant de débiter les études cliniques humaines, notamment celles de phase deux et trois.

La sécurité clinique et la pharmacocinétique ont été évaluées pendant 4 semaines sur des personnes avec une peau de type 2 ou 3, les effets thérapeutiques portant également sur la protection contre les rayons UVB. Les trois groupes de personnes recevaient respectivement une fois par jour 800 mg ou deux fois par jour 400 mg d'EGCg ou de Polyphénon E (voir p.149) ou un placebo par jour. Ces doses correspondent à une consommation journalière de 8 à 16 tasses de thé vert, une quantité trop importante pour la consommation journalière.

Des échantillons biologiques sont prélevés avant le début de l'étude et au bout des 4 semaines. Seule la prise unique de 800 mg d'EGCg par jour permet une augmentation de 60% de l'aire sous la courbe représentant le temps en fonction de la concentration.

D'un point de vue pharmacodynamique, les métabolites de l'EGC et de l'EC ne sont pas affectés par l'administration chronique des catéchines.

Les effets indésirables observés après 4 semaines sont légèrement supérieurs par rapport au groupe placebo : il s'agit de troubles digestifs tels que des météorismes, des douleurs gastriques, des nausées et des douleurs abdominales. A côté des céphalées, des douleurs musculaires et une somnolence ont été rapportées.

En conclusion on peut retenir qu'un bolus journalier de 800 mg de catéchines pures permet leur meilleure biodisponibilité systémique. [15]

Les doses utilisées et la durée de 4 semaines sont insuffisantes pour garantir une protection efficace contre les érythèmes induits par les rayons UVB.

Nous allons maintenant passer en revue une sélection de cancers, pour lesquels des études plus ou moins nombreuses et pertinentes ont été menées.

## **2. LE CANCER ORAL**

### **2.1. Les études *in vitro***

Fan *et al.* (1992) [120] ont montré que les catéchines n'agissent pas avec la même intensité sur différentes lignées cellulaires. Les lignées HeLa (cellules issues d'une métastase d'une patiente atteinte d'un cancer du col de l'utérus) et KB (cellules d'un carcinome oral humain)



sont par exemple plus sensibles aux catéchines que la lignée 3T3 (cellules fibroblastiques d'un embryon de souris). Fan et *al.* supposent que la variation de sensibilité dépend du degré de malignité des cellules cancéreuses.

Lim et *al.* (2006) [60] ont évalué l'effet anticancéreux de l'EGC sur le cancer oral, en utilisant les lignées cellulaires Spccy1, Tu212, Tu117 et SCC7.

La cycline D1 est un régulateur clé de la progression du cycle cellulaire de phase G1 en phase S, et ainsi de la prolifération et de la différenciation cellulaire. L'amplification du gène de la cycline provoque une instabilité génétique *in vitro*, mais la cancérogenèse précoce *in vivo*.

La première lignée cellulaire n'exprime que faiblement la cycline, les deux suivantes l'expriment moyennement, alors que la cycline est majoritairement présente pour la lignée SCC7.

Les chercheurs vont donc conduire l'étude sur cette dernière lignée.

Les résultats montrent que 100 µmoles/L d'EGC diminuent de 90% l'expression de la cycline D1 de la lignée SCC7, par régulation négative du promoteur de la protéine.

D'autre part, la croissance cellulaire est fortement diminuée, notamment avec une concentration de 50 µmoles/L d'EGC, par arrêt du cycle cellulaire en phase G1.

On peut faire deux remarques :

Dans un premier temps, la catéchine majeure du thé vert, l'EGCg, ne semble pas réguler négativement la cycline D1.

Dans un deuxième temps, la biodisponibilité de l'EGC étant faible, il faudra connaître les doses efficaces *in vivo*.

On peut donc conclure que les résultats, malgré le manque de données précises, semblent prometteurs.

## **2.2. L'étude animale**

Dans une étude menée en 2007, [79] l'action des polyphénols du thé noir a été évaluée dans la prévention et le traitement d'un cancer oral humain reproduit sur des hamsters syriens. On a induit des dysplasies, des hyperplasies et des papillomes par l'application locale pendant 14 jours du 7-12-diméthylbenzanthracène (DMBA) au niveau de la poche buccale des hamsters. En effet, chez l'Homme et le hamster, ce cancer oral débute par une mutation génétique,

suivie d'une prolifération excessive, une prolongation de la survie cellulaire et une dérégulation de la différenciation cellulaire, ainsi que l'échappement de la cellule aux processus d'apoptose.

Pour évaluer l'activité anticancéreuse, les chercheurs ont utilisé un ensemble de marqueurs de prolifération, d'invasion cellulaire et de néovascularisation, surexprimés par le processus de cancérisation, comme par exemple des cytokines, la GSH-transférase, le VEGF (vascular endothelial growth factor), la protéine Bcl-2 (marqueur tumoral des lymphomes folliculaires à cellules B).

Dans cette étude, on a comparé le potentiel chémoprotecteur du Polyphénon-B (P-B), un mélange de polyphénols du thé noir, à celui du BTF-35, un extrait de thé noir enrichi en théaflavines et catéchines. Les deux extraits ont été administrés séparément ou conjointement pendant 18 semaines, en commençant 4 semaines avant l'application du DMBA. La dose administrée correspond à une consommation journalière de 4 tasses de thé noir ou de 30 à 40 mg de polyphénols par kg de poids corporel.

On observe les résultats suivants : 1 des 6 animaux traités par le P-B développe un cancer, tandis que 2 des 6 hamsters auxquels le BTF-35 fut administré ne développent qu'une dysplasie modérée. Finalement, l'épithélium des 6 hamsters traités par les deux types d'extraits est intact et normal. On pourra donc conclure dans un premier temps, que le BTF-35 a la plus grande activité chémoprotectrice.

Les polyphénols vont donc diminuer les lésions préneoplasiques et diminuer les carcinomes formés. La protéine p21, un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes localisé au niveau du noyau cellulaire et régulant la progression du cycle cellulaire en phase G1, voit son expression augmentée lors de l'étude.

Les théaflavines du BTF-35 induisent des voies de transduction de l'apoptose, et suppriment l'expression de facteurs de transcriptions comme NF- $\kappa$ B (un facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire).

Ces effets apoptiques n'ont pas été observés au niveau des cellules saines non traitées par le DMBA, ce qui suggère que les polyphénols, et plus précisément l'EGCg et les théaflavines sont des chémoprotecteurs très sélectifs.

Par ailleurs, les polyphénols régulent négativement l'expression du VEGF, inhibant ainsi la néovascularisation.

Toutefois, il faudra retenir que l'action générale de BTF-35 sur le cycle cellulaire doit encore être étudiée.

### **2.3. Les études humaines**

Ide et *al.* [64] ont mené en 2007 une étude japonaise prospective de cohorte, incluant sur environ 10,3 ans 20 550 hommes et 29 671 femmes âgés de 40 à 79 ans, sans antécédent de cancer oral ou oesophagien.

A la fin de l'étude, 37 cas de cancers oraux ont été rapportés. En adaptant les résultats en fonction de l'âge, du tabagisme, de la consommation alcoolique et des habitudes alimentaires, les ratios suivants concernant le développement de cancers ont été estimés : 0,51 (0,10 à 2,68) pour les femmes et 0,60 (0,17 à 2,10) pour les hommes. De plus, les femmes consommant plus d'une tasse de thé vert par jour ne présentent qu'un ratio de 0,31 (0,09 à 1,07).

On peut en conclure que le thé vert possède un faible effet préventif contre le cancer oral chez les femmes, par rapport aux hommes.

Yang et *al.* (1999) [113] ont déterminé les concentrations salivaires de trois catéchines sur 6 volontaires. Ils leur ont fait boire une préparation de thé vert équivalente à 2 à 3 tasses, et recueilli les échantillons de salive par la suite.

Les concentrations suivantes ont été mesurées, sachant que la demi-vie d'élimination est de 10 à 20 minutes : 11,7 à 43,9 µg/mL pour l'EGC, 4,8 à 22 µg/mL pour l'EGCg et 1,8 à 7,5 µg/mL pour l'EC. Ces concentrations sont globalement plus élevées par rapport aux taux plasmatiques. Lorsque la préparation est gardée plus longtemps dans la bouche, les concentrations augmentent encore davantage.

Dans une deuxième phase, les volontaires ont mis l'EGCg seule en contact avec la muqueuse buccale : on retrouve la présence d'EGCg et d'EGC au niveau salivaire, ainsi que l'EGC au niveau des urines. En effet, une estérase salivaire convertit localement l'EGCg en EGC.

On peut donc conclure qu'une consommation lente de thé délivre des quantités intéressantes de catéchines au niveau de la cavité buccale et de l'œsophage : cette propriété est intéressante pour la prévention de ces types de cancers.

## **3. LE CANCER DE L'OESOPHAGE**

Yang et *al.* (1997) [112] ont évalué l'effet d'un extrait de 0,6 g de thé vert ou noir dans 100 mL d'eau distillée sur les tumeurs oesophagiennes induites chez des rats par la N-

nitrosométhylbenzylamine (NMBzA). L'incidence et la multiplication tumorale furent inhibées de 70% lors de l'administration concomitante des deux substances, tandis qu'une administration plus tardive des extraits de thé inhibait la cancérogenèse seulement de 50%.

En utilisant un extrait obtenu à partir de 0,9 g de thé, Yang et *al.* ont enregistré une inhibition de la cancérogenèse de 55%, la 16<sup>e</sup> semaine après la première administration de NMBzA, ainsi qu'une diminution de 60% du volume tumoral.

Dans une étude antérieure Han et Xu avaient mis en évidence les mêmes actions lors d'une co-administration de NMBzA avec du thé noir, vert ou Oolong.

On peut donc conclure que le thé noir et vert inhibent efficacement le développement des tumeurs oesophagiennes pendant ou après leur genèse.

Gao et *al.* [30] ont étudié la relation entre la consommation de thé vert et l'évolution du cancer oesophagien sur des patients âgés de 30 à 74 ans, diagnostiqués entre 1990 et 1993 par le Registre des Cancers de Shanghai.

Un questionnaire portant sur l'origine géographique, la taille, le poids, le régime alimentaire, la consommation de tabac, d'alcool et de thé, les antécédents médicaux, les antécédents familiaux de cancer et l'activité physique. 734 des 902 patients questionnés sont diagnostiqués pathologiquement pour le cancer : on analyse la relation entre leur consommation de thé (sans précision quantitative) et l'évolution du cancer, en fonction de l'âge et du sexe.

Les femmes présentent un Odds ratio (OR) ou risque relatif rapproché de 0,50 (0,30 à 0,83), diminuant avec l'importance de la consommation de thé. L'odds ratio est plus élevé, mais inférieur à 1,00 chez les hommes.

Dans un groupe de non fumeurs ne buvant pas d'alcool, les odds ratios mesurés sont plus faibles : 0,43 (0,22 à 0,86) pour les hommes et 0,40 (0,20 à 0,77) pour les femmes.

Cette étude montre que le cancer de l'œsophage est nettement moins important chez les femmes, effet accentué par une consommation régulière de thé. Les hommes répondent moins bien à l'effet protecteur du thé vert.

## **4. LE CANCER GASTRIQUE**

### **4.1. L'étude *in vitro***

L'étude [120] menée par Yan et *al.* (1989) sur la lignée cellulaire gastrique SGC-7901, montre qu'une préparation d'un extrait de thé vert dosé à 0.5 mg/mL inhibe, après plus de 20 heures de contact, la croissance cellulaire et la fréquence des mitoses. Malheureusement la durée, la fréquence et le mécanisme d'action de l'étude n'ont pas été précisés. Il est donc difficile d'en tirer une conclusion pertinente.

### **4.2. Les études animales**

Yang et *al.* (1997) [112] ont, parallèlement à l'étude sur le cancer de l'œsophage, évalué la diminution de l'incidence des tumeurs gastriques, induites pendant 28 semaines sur des rats par la N-méthyl-N-nitrosoguanidine. Ensuite, ils ont administré un extrait aqueux de 0,05% d'EGCg durant 15 semaines, réduisant l'incidence tumorale de 50%.

Kinlen et *al.* (1998) [7] ont induit des tumeurs gastriques sur des souris A/J par l'administration hebdomadaire, pendant 8 semaines, de N-nitrosodiéthylamine (NDEA). Lorsqu'une infusion de thé vert est administrée comme seule boisson, on observe une diminution de la multiplication tumorale. Par contre, le manque de données ne permet pas de tirer une conclusion pertinente sur l'effet antitumoral du thé vert dans le cancer gastrique.

Katiyar et *al.* (1993) [7], [48] ont montré que l'administration de 5 mg de fractions polyphénoliques dans 0,2 mL d'eau à des souris A/J, 30 minutes avant le contact avec la diéthylnitrosoamine ou le benzopyrène, diminue efficacement le nombre de tumeurs gastriques et pulmonaires induites par les cancérigènes cités. Toutefois, l'incidence des cancers gastriques est réduite de 66 à 71% versus 39 à 41% pour les cancers pulmonaires, ce qui montre l'efficacité supérieure de faibles doses de polyphénols sur le premier cancer. Pourtant les données concernant la durée de l'étude sont insuffisantes.

Voyons maintenant le cas particulier du cancer gastrique induit par une infection par *Helicobacter pylori*.

Les infections par *Helicobacter pylori* affectent environ 50% de la population, et les prédisposent à un plus grand risque de développer un cancer gastrique : l'Organisation Mondiale de la Santé a défini la bactérie comme cancérogène de classe I en 1994.

En se fixant sur des récepteurs RPTP à activité tyrosine phosphatase, la bactérie sécrète la protéine VacA ou *Vacuolating Cytotoxin*, induisant la formation de vacuoles intracytoplasmiques dans les cellules de la muqueuse gastrique. D'autre part, *Helicobacter pylori* altère les fonctions des lysozymes bactéricides, la formation des canaux anioniques, les mitochondries et inhibe la prolifération des cellules immunologiques CD4+. Ces effets sont observés aussi bien chez l'homme que chez les souris. [100]

Yuichi et al. (2007) [118] décrivent qu'*Helicobacter pylori* induit d'abord l'apoptose cellulaire, puis une prolifération aboutissant à la formation d'une tumeur après plusieurs années. La prolifération cellulaire semble être une réaction à l'état inflammatoire provoqué par la bactérie, démontrée par la présence de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes au niveau de la muqueuse gastrique.

Les chercheurs se sont basés sur l'activité antitumorale et antibactérienne des polyphénols du thé vert, pour étudier leurs effets sur des souris Balb/C (souris largement utilisées pour la recherche anticancéreuse et immunologique), traitées pendant 2 jours par  $10^8$  UFC (unités de formation de colonies) d'*Helicobacter pylori*. Dix huit semaines après l'infection, les souris peuvent boire à volonté pendant 2 semaines une solution à base d'eau distillée additionnée de 0,5% de polyphénols de thé vert.

Les cellules gastriques ont été marquées par la bromodeoxyuridine (BrdU), permettant de déceler leur prolifération par réaction avec l'anticorps correspondant.

Les résultats suivants sont observés :

La prolifération des cellules BrdU est inférieure dans le groupe traité par les polyphénols.

On observe une diminution des cellules apoptiques et du nombre des cellules BrdU dans la zone de prolifération tumorale suite à l'administration des polyphénols.

L'apoptose des cellules induite par la bactérie diminue 6 semaines après l'infection, tandis que la prolifération cellulaire ne dégresse qu'au bout de la 12<sup>e</sup> semaine suivant l'inoculation bactérienne. En effet, l'apoptose des cellules saines de la muqueuse est induite par *Helicobacter pylori* ; par la suite, les polyphénols induisent l'apoptose des cellules de la prolifération tumorale.

La muqueuse gastrique possède un mécanisme dont le but est le maintien de son intégrité, qui est mise en jeu par les deux mécanismes d'apoptose cités précédemment. Il semble donc que les polyphénols diminuent l'apoptose induite par la bactérie.

Finalement, l'effet antibactérien du thé vert permet de réduire la prolifération bactérienne.

Cette étude est réalisée sur 18 semaines. Or, on sait que les cancers gastriques se développent généralement après plusieurs années. Les chercheurs ont donc avancé l'hypothèse qu'une prolifération cellulaire pourrait se mettre en place après une période prolongée de présence gastrique d'*Helicobacter pylori*.

Pour expliquer le pouvoir cancérigène de la bactérie, il faut savoir que sa présence augmente l'expression d'une protéine spécifique, par augmentation de l'interleukine-8 (IL-8), chémokine activant les neutrophiles et facteur le plus important dans l'inflammation et le développement des cancers gastriques. L'administration de polyphénols pourrait provoquer une diminution de la prolifération cellulaire par phosphorylation de l'EGFR (*Epithelial Growth Factor Recepteur*, un récepteur du facteur de croissance épithélial), induite par l'IL-8. Les souris possèdent l'antigène KC, une chémokine attirant les neutrophiles, aux propriétés identiques à l'IL-8. Les résultats de l'étude ont montré la diminution de l'antigène, certainement due aux polyphénols inhibant le développement d'*Helicobacter pylori*.

### **4.3. Les études humaines**

De nombreuses études [64] de cohorte ont été menées pour tenter de déceler une action préventive de la consommation régulière de thé vert sur le développement et la mortalité du cancer oral : la plupart des résultats ne montrent aucune relation positive entre ces deux variables.

Pourtant au Japon, les observations ont révélé que les personnes consommant au moins 10 tasses de thé vert par jour, ont un risque nettement diminué de développer un cancer gastrique, ce qui souligne l'effet bénéfique des polyphénols.

Par exemple, une étude prospective de Hoshiyama *et al.* (2002) [41] incluant 54 032 hommes et 73 445 femmes japonais âgés de 40 à 79 ans, évaluait sur 7 ans le risque de décès par un cancer gastrique en fonction du nombre de tasses de thé vert consommées par jour (1, 2, 3 ou 4, 5 à 9 ou plus de 10 tasses par jour). Il faut d'une part savoir que les tasses japonaises ont un volume d'environ 100 à 120 mL, et que les Japonais procèdent à 2 ou 3 infusions successives

à 80°C d'une même dose de thé. La dernière tasse renfermera donc nettement moins de molécules actives que la première.

Il a également été rapporté que les personnes consommant plus de thé ont généralement une alimentation plus équilibrée : ils mangent plus de riz, de fruits, de légumes, et de soupe *miso*, une soupe aux algues peu consommée dans nos régions.

Par contre, on ignore à quel point les participants ont surévalué leurs consommations dans le questionnaire précédant l'étude. D'autre part, aucune information n'est fournie sur des infections récentes ou antérieures par *Helicobacter pylori*.

Les résultats ne permettent pas de tirer une relation dose à effet entre la consommation de thé et le risque de cancer gastrique, bien que le risque relatif âge-dépendant diminue légèrement avec le nombre de tasses consommées par jour : pour 1 ou 2 tasses par jour le risque relatif est de 2,3, alors qu'un risque relatif de 1,8 a été rapporté pour 10 tasses ou plus par jour.

En 2001, Tsubono [41] n'a pas pu non plus démontrer une corrélation entre la consommation de thé et le risque cancéreux.

Des résultats proches de ceux de l'étude de Hoshiyama ont été rapportés dans une autre étude japonaise de Tsubono et *al.* (2001) [96].

En conclusion, on peut donc retenir, que pour l'instant on n'a pas pu démontrer de relation négative entre le cancer gastrique et la consommation de thé vert. D'autre part, la plupart des études ont été menées en Asie, pays dont les habitants ont des habitudes hygiéno-diététiques différentes des nôtres. Il faudra également tenir compte de cette facette dans l'évaluation des résultats observés.

Goldbohm et *al.* (1996) [32] ont mené une étude prospective de cohorte néerlandaise pendant 4,3 ans sur 58 279 hommes et 62 573 femmes âgés de 55 à 69 ans, afin d'évaluer l'influence du thé noir sur l'incidence du cancer gastrique.

On a évalué que les Néerlandais consomment en moyenne 650 g de feuilles de thé noir par an, une quantité supérieure aux autres pays européens. Le volume moyen d'une tasse est estimé à 125 mL, préparée par infusion d'1 g de thé noir par 100 mL d'eau chaude pendant 5 minutes. Les hommes consomment en moyenne 321 mL ou 2,6 tasses de thé noir par jour, alors que les quantités journalières enregistrées pour les femmes sont de 383 mL ou 3,1 tasses.



Lors d'un questionnaire, les variables suivantes influençant le cancer gastrique ont été évaluées : le niveau éducatif, le tabagisme, la consommation de café, de vitamine C, de bêta-carotène et d'alcool.

En effet, on a mis en évidence une corrélation positive entre certaines variables et la consommation de thé noir : le niveau éducatif, l'âge, le sexe, la consommation de vitamine C et de bêta-carotène.

D'autre part, une corrélation négative existe entre la consommation de thé noir, le tabagisme, et la consommation de café.

En 4,3 années d'étude, les cas suivants de cancer gastrique ont été enregistrés par les différents registres de cancer néerlandais : 160 cas chez les hommes et 40 cas chez les femmes.

En analysant les résultats, aucune relation statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre la quantité de thé noir consommée et l'âge ou les autres variables avec l'incidence du cancer gastrique. Précédemment on a rapporté une corrélation positive ou négative entre certaines variables et l'incidence du cancer. Lorsqu'on les exprime ensemble avec la consommation du thé noir, les effets protecteurs semblent avoir disparu.

Il faut donc conclure que le thé noir ne possède pas d'effet protecteur sur l'incidence du cancer gastrique. On peut penser que l'apparition du cancer entraîne chez le patient une diminution de la consommation du thé, à cause de la stimulation de la sécrétion acide par les méthylxanthines, et une variation de leur régime alimentaire.

D'autre part, d'autres hypothèses pour expliquer les résultats observés ont été avancées :

- la consommation de thé noir n'était pas régulière tout au long de l'étude
- la quantité ou la concentration de l'infusé étaient insuffisantes
- la quantité de polyphénols antioxydants est insuffisante dans le thé noir
- les polyphénols, bien qu'ils soient absorbés, ne sont pas arrivés au bon moment au bon endroit de l'organisme
- les cancérigènes supposés être responsables *in vitro*, et sur lesquels les polyphénols sont actifs, sont différents de ceux actifs *in vivo*.

Oguni *et al.* [51] ont remarqué en 1989 que les habitants de la région de Shizuoka au Japon avaient une mortalité par cancer gastrique de 80,8% pour les hommes et 84,3% pour les femmes par rapport à 100% pour les autres régions japonaises. Ils ont donc interrogé les

habitants de Shizuoka sur le nombre de tasses de thé vert (3 par jour ou fréquemment) consommés par jour.

Les évaluations montrent que la consommation de thé vert concentré était fréquente dans les régions de faible mortalité par cancer gastrique. Les hommes ont tendance à boire du thé plus concentré que les femmes. D'autre part, ils utilisent principalement des feuilles fraîches de thé et ne les infusent qu'une seule fois.

Les habitants des régions de plus haute mortalité par cancer consomment 3 tasses de thé vert peu concentré par jour. Ici les mêmes feuilles de thé sont utilisées pour 2 à 3 infusions successives.

On peut donc conclure que boire plus de 3 fois par jour du thé vert concentré, préparé par infusion de feuilles fraîches pour chaque tasse, peut réduire la mortalité par cancer gastrique. Pourtant, il faudrait connaître le temps d'infusion, la quantité de thé infusé par tasse et le volume des tasses utilisées pour pouvoir reproduire l'étude.

## **5. LE CANCER HEPATIQUE**

### **5.1. L'étude animale**

Plusieurs chercheurs, dont Li (1991) et Mao (1993) [7] ont trouvé que le thé vert ou ses catéchines inhibent les lésions précancéreuses ou cancéreuses du foie.

Matsuma confirme en 1996 que l'EC, l'EGC, l'ECg, l'EGCg, le thé vert, noir ou Oolong permettent de diminuer les hépatocarcinomes induits par une administration de 200 mg/kg de diéthylnitrosamine (DNE) à des rats mâles F344 (rats albinos très proches génétiquement entre eux). Par la suite, les chercheurs leur ont administré pendant 6 semaines de l'eau de boisson additionnée de 0,05% de phénobarbital pour simuler la phase de promotion tumorale.

Les catéchines ou les différents thés sont administrés dans l'eau de boisson à des concentrations de 0,05 ou 0,1% durant toute l'expérience, ou uniquement pendant la phase d'induction ou de promotion. Pour tous les schémas d'administrations, on observe une diminution des lésions prénéoplasiques hépatiques. [7]

## **5.2. Les études humaines**

Une étude épidémiologique chinoise cas-témoin [64] incluant 204 patients et 415 témoins, a montré que la consommation de thé vert fait diminuer le risque de cancer hépatique de 78% chez les buveurs d'alcool et de 43% chez les fumeurs. Malheureusement, ni la posologie, ni la forme sous laquelle le thé vert est consommé ne sont connues.

Cheng (1990) [120] a décidé de comparer les incidences de cancer hépatique, très élevées, de deux provinces chinoises, avec les proportions de leurs populations buvant régulièrement du thé. On n'a pas précisé s'il s'agissait de thé noir ou vert.

Pour les habitants de la province de Jiangsu, dont 15,4% de la population boivent régulièrement du thé, une incidence de 48,7 cas de cancer pour 100 000 habitants a été enregistrée.

A côté, dans la province de Jurong, une incidence de 14,96 cancers pour 100 000 habitants a été rapportée, sachant que 61,47% de la population consomment régulièrement du thé.

On observe une diminution de l'incidence avec une consommation accrue de thé. Par contre, on ignore si les résultats peuvent être imputés au thé seul, ou s'il faudra prendre en compte d'autres habitudes hygiéno-diététiques de la région.

## **6. LE CANCER COLORECTAL**

### **6.1. L'étude *in vitro***

Valci *et al.* (1996) [120] ont évalué l'activité des catéchines EGCg, ECg et EGC sur différentes lignées cellulaires tumorales humaines. Ils ont trouvé que l'EGCg avait la CI50 la plus puissante sur les lignées MCF-7 (cellules de cancer du sein), HT-29 (cellules de cancer colorectal) et UACC-375 (cellules de mélanome).

Il faut donc conclure qu'il est difficile de se prononcer sur l'effet antiprolifératif majeur de l'une ou l'autre catéchine. Tout de même, on peut retenir que la plupart des études sont réalisées avec l'EGCg.

## 6.2. Les études animales

Dans une première étude de 2008 [117], des chercheurs chinois ont évalué sur des souris l'effet de l'EGCg comme agent protecteur contre les lésions préneoplasiques du cancer du colon.

En introduction, retenons qu'entre autres, la cuisson des aliments conduit à la formation d'amines hétérocycliques aromatiques, comme la 2-amino-3-méthylimidazole [4,5-f]quinoline ou IQ, aux propriétés mutagènes. En effet, l'IQ provoque au niveau du colon le développement d'AFC ou *aberrant crypt foci*, foyers où apparaissent des cryptages aberrants de l'ADN, à la base de la prolifération cancéreuse.

Les xénobiotiques sont métabolisés par les réactions hépatiques de phase I et II, augmentant leur hydrosolubilité et facilitant ainsi leur élimination biliaire ou rénale. Dans les réactions de phase II, on retrouve l'UDP-glucuronosyltransférase, enzyme catalysant le transfert d'un groupement glucuronyl d'un acide 5'-diphosphoglucuronique aux xénobiotiques. La famille des gènes UGT1A code entre autres pour cette enzyme, généralement présente au niveau des microsomes hépatiques. Or, les sous-familles UGT1A8 et UGT1A10 codent pour des enzymes aux actions identiques, localisées préférentiellement au niveau du tube digestif, et intervenant dans l'élimination des amines hétérocycliques aromatiques.

Certains aliments, dont les catéchines, sont capables d'induire ces gènes *in vitro*.

Les expériences, d'une durée de 6 semaines, ont été conduites sur 6 groupes de 10 souris BALB/cA nues, immunodéficientes et présentant un défaut de lymphocytes T.

Le premier groupe a servi de contrôle. A partir de la 3<sup>e</sup> semaine de l'étude, le deuxième groupe a reçu un gavage oral pendant 2 semaines, de 50 mg/kg d'IQ préparé dans un mélange d'huile de maïs et d'eau distillée. Les groupes 3 à 5 bénéficient du même gavage que le deuxième groupe, additionné de 5, 10 ou 20 mg/kg d'EGCg, préparée de la même façon que l'IQ, respectivement 1 semaine avant et 2 semaines après le traitement par IQ. Pour un contrôle supplémentaire, le groupe 6 est gavé par l'EGCg les 4 semaines précédant le début de l'étude.

Le mécanisme d'action proposé est l'induction du gène UGT1A10 du système gastro-intestinal murin par l'EGCg, par la voie de signalisation du facteur de transcription Nrf2. Ce dernier semble jouer un rôle important dans l'induction des gènes impliqués dans la protection des cellules contre les stress oxydatifs. L'expression accrue de l'UGT1A10 va promouvoir l'interaction entre le groupement glucuronyl et l'IQ. De ce fait l'IQ, plus hydrosoluble, sera

éliminé plus rapidement par voie urinaire et biliaire, réduisant ainsi son pouvoir cancérigène au niveau du colon.

Plusieurs résultats sont observés : L'administration d'IQ induit une caryomégalie, modification histopathologique qui est réversible avec la dose maximale d'EGCg de 20 mg/kg.

D'autre part, on observe des variations dose-dépendantes avec l'administration d'EGCg :

Les AFC IQ-induits sont diminués, et on observe une augmentation de la protéine Nrf2 au niveau des noyaux des cellules du colon des groupes 3 à 5.

En faisant une analyse des ARNm des gènes UGT1A10 et de la protéine Nrf2 par RT-PCR, les chercheurs ont observé leur augmentation dose-dépendante dans les groupes 3 à 5, tandis que les groupes 1 et 6 présentent des taux comparables.

En conclusion, on peut retenir que l'EGCg permet de diminuer précocement les lésions intestinales provoquées par des cancérigènes alimentaires. Toutefois, il faudra encore approfondir les études, et vérifier les actions au niveau humain.

Dans une deuxième étude menée en 2008 [93], l'action de deux catéchines du thé vert (ECg et EGCg) sur la suppression de l'angiogenèse dans les tumeurs colorectales a été évaluée.

L'angiogenèse caractérise en effet le passage d'une tumeur bénigne à sa malignité.

Les chercheurs ont utilisé 3 groupes de 9 souris APC<sup>Min/+</sup>, lesquelles étaient alimentées pendant 2 mois, dès leurs 6<sup>e</sup> à 7<sup>e</sup> semaines de vie, d'une boisson à base de 3% de saccharose additionnée de respectivement 0,01% d'ECg ou d'EGCg. Le troisième groupe servait de témoin négatif.

Les souris APC<sup>Min/+</sup> présentent la même mutation d'un gène que les personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale, c'est-à-dire qui ont la particularité de développer dès leur plus jeune âge un grand nombre de tumeurs colorectales.

L'angiogenèse est initiée grâce à plusieurs facteurs de croissance, notamment le bFGF ou *basic Fibroblast Growth Factor*, un facteur de croissance fibroblastique, situé dans la membrane basale de la matrice extracellulaire des vaisseaux sanguins. Le bFGF est synthétisé dans le tissu tumoral et sécrété dans le milieu extracellulaire, où il affectera un grand nombre de cellules, dont celles des vaisseaux sanguins.

Les deux catéchines, dont principalement l'EGCg sont capables de supprimer l'action du bFGF, en agissant après la traduction de l'ARNm en protéines, favorisant ainsi la dégradation protéique et l'inhibition de l'angiogenèse.

Les résultats de l'étude montrent une diminution du nombre des polypes intestinaux, ainsi que du nombre et de la taille des tumeurs dans le groupe recevant la boisson enrichie en EGCg.

Il semble que l'ECg a une action identique, mais nettement plus faible, car les résultats obtenus sont peu significatifs.

Un test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) a permis de démontrer que l'EGCg supprime significativement le bFGF, par rapport à l'ECg.

Un autre marqueur permettant de visualiser l'angiogenèse par immunoloration est le facteur de coagulation VIII ou facteur anti-hémophilique A. En se fixant à son antigène endothélial vasculaire, il montre que l'endothélium des capillaires est plus abondant dans le groupe de contrôle par rapport au groupe ayant reçu l'EGCg.

Ces deux méthodes prouvent l'efficacité de l'EGCg sur la suppression de l'angiogenèse des tumeurs colorectales.

Par contre, l'étude ne livre pas de données sur la solubilité de l'EGCg et son absorption au niveau de la lumière intestinale, sachant que les concentrations utilisées sont très faibles.

La concentration maximale plasmatique des catéchines du thé vert a été évaluée à 1  $\mu\text{mol/L}$  par des études précédentes. Ici les chercheurs ont parallèlement évalué l'activité de l'EGCg *in vitro*, et mesuré des concentrations plasmatiques 50 fois supérieures. Ils ont considéré la possibilité que les mêmes taux pouvaient être atteints au niveau de la lumière intestinale.

Pourtant, ces données ne nous renseignent pas sur les doses nécessaires à utiliser pour traiter efficacement l'angiogenèse dans des essais cliniques humains, ni sur le métabolisme et l'élimination des catéchines.

### **6.3. Les études humaines**

Une étude épidémiologique cas-témoin de Shanghai menée en 1997 par Ji et *al.* [46] incluait 931 patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer du colon, 884 patients atteints d'un cancer du rectum, ainsi que 1552 témoins, âgés de 30 à 74 ans. L'odds ratio (OR) a été déterminé en fonction de l'âge, du niveau d'éducation et du tabagisme des participants à l'étude.

Ainsi l'OR est de 0,82 pour le cancer du colon et de 0,72 pour le cancer rectal pour des hommes consommant plus de 300 g de thé par mois, par rapport à des consommateurs non réguliers.

Pour les femmes buvant régulièrement plus de 200 g de thé vert par mois, les OR sont les suivants : 0,67 pour le cancer du colon et 0,57 pour le cancer rectal.

Bien que la forme sous laquelle le thé est consommé ne soit pas précisée, on peut conclure de ces observations qu'une consommation régulière de thé vert fait diminuer l'incidence cancéreuse.

Goldbohm *et al.* (1996) [32] ont mené une étude prospective de cohorte néerlandaise pendant 4,3 ans sur 58 279 hommes et 62 573 femmes âgés de 55 à 69 ans, afin d'évaluer l'influence du thé noir sur l'incidence du cancer du colon et du rectum.

Comme pour le cancer oral, la consommation moyenne de thé noir est de 2,6 tasses par jour pour les hommes et de 3,1 tasses pour les femmes.

Un questionnaire a permis d'évaluer les facteurs de risque ou de protection influençant l'incidence du cancer colorectal : le niveau éducatif, le tabagisme, les antécédents familiaux de cancer colorectal, l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation de café, de fibres, de folates, de vitamine C, de bêta-carotène et d'alcool.

Lors de l'étude on a trouvé une corrélation positive entre les variables suivantes et la consommation de thé noir : le niveau éducatif, l'âge, le sexe, la consommation de fibres, de vitamine C et de bêta-carotène.

D'autre part, une forte corrélation négative a été rapportée avec les facteurs de risque suivants : l'IMC, le tabagisme et la consommation de café.

En 4,3 années d'étude, voici le nombre de cas enregistrés : 202 hommes et 194 femmes atteints de cancer du colon, ainsi que 159 hommes et 95 femmes atteints de cancer rectal.

L'analyse de l'influence du thé noir ou des autres variables sur l'incidence n'a montré aucune corrélation statistiquement significative ni en fonction du thé noir, ni en fonction de l'âge, ni en fonction du sexe, ni avec la durée de l'étude et donc la consommation de thé. Seules les femmes montrent une incidence plus basse, mais non significative.

Il faut donc conclure que le thé noir ne possède pas de pouvoir protecteur sur le cancer colorectal. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats, listées dans le paragraphe du cancer gastrique (p. 142).

## **7. LE CANCER PULMONAIRE**

### **7.1. Les études animales**

Les cancers pulmonaires présentent la plus forte incidence chez les fumeurs de cigarettes, bien que de nombreux autres facteurs déclenchants soient encore inconnus.

Dans cette étude, Yan *et al.* (2006) [109] ont évalué l'activité anticancéreuse de Polyphénon E sur des adénocarcinomes pulmonaires induits facilement sur des souris A/J par une dose de 100 mg/kg de benzopyrène.

Polyphénon E est un extrait standardisé de thé vert décaféiné, contenant cinq catéchines différentes : le gallocatéchine gallate, l'EC, l'ECg, l'EGC et l'EGCg comme principale catéchine.

Tous les groupes de 10 souris présentent une incidence de 100% d'adénocarcinome pulmonaire après administration unique du benzopyrène. Une semaine après, Yan *et al.* ont démarré l'administration sur 20 semaines d'une poudre diététique dosée respectivement à 0,5%, 1,0%, 1,5% et 2,0% de Polyphénon E, additionné de 3% de saccharose pour améliorer le goût.

Les résultats montrent une diminution dose-dépendante du développement tumoral, avec un maximum de 46% après administration de 2% de Polyphénon E.

Les chercheurs ont choisi de ne pas évaluer l'effet prophylactique de Polyphénon E sur les adénomes pulmonaires, pour pouvoir plus facilement organiser les essais cliniques conduits sur d'anciens fumeurs.

En conclusion, on peut retenir que Polyphénon E semble diminuer efficacement les adénocarcinomes pulmonaires déjà formés, et présenterait un effet bénéfique pour les anciens fumeurs.

Dans une deuxième étude, Yang *et al.* (1997) [112] ont étudié l'action du thé comme seule boisson sur des tumeurs pulmonaires induites par différentes molécules cancérigènes chez des souris. Le thé était administré pendant ou après le traitement inducteur de tumeurs. Dans un premier temps, du thé vert fut préparé à partir de 1,25 g de feuilles infusées dans 100 mL d'eau bouillante : il réduit de 36 à 44% des tumeurs pulmonaires N-nitrosodiéthylamine-induites, et de 44 à 60% la multiplication tumorale.



Dans un deuxième modèle les boissons sont préparées avec 0,6 g d'extrait aqueux de thé vert ou noir dans 100 mL d'eau distillée. Les résultats montrent une diminution de 14 à 30% de l'incidence des tumeurs pulmonaires induites par la 4-(méthylnitrosoamine)-1-(3-pyridil)-1-butanone (NNK), et de la multiplication tumorale de 65 à 85%. Les effets anti tumoraux étaient optimaux lorsque les extraits de thé étaient administrés 2 semaines avant, ou même 5 semaines après le début du traitement par la NNK, par rapport à l'administration 2 jours avant l'administration de NNK. On a même observé des résultats lorsque le thé était administré pendant 1 semaine, juste après la prise de NNK.

Yamane *et al.* [7], [108] montrent que l'administration de 0,01 ou 0,1% de polyphénols de thé vert dans l'eau de boisson pendant 15 semaines à des rats Fischer diminue l'incidence du cancer pulmonaire induit précédemment sur 10 semaines par des administrations hebdomadaires de 7,4 mg/kg d'azoxyméthane. Les effets observés ne sont pas dose-dépendants.

Wu *et al.* (1998) [7], [107] ont démontré que l'effet cancérigène pulmonaire des hydrocarbures aromatiques cycliques comme le benzopyrène, le benzanthracène, le dibenzanthracène, le 1-nitropyrene ou le 1,3-dinitropyrene dégagés dans les fumées d'huile de cuisine taïwanaise chauffée, peut être réduit par addition de catéchine juste avant son chauffage. Cinq cents ppm (parties par million) d'une catéchine de nature non précisée sont suffisantes pour diminuer le pouvoir mutagène des fumées ainsi que les concentrations de certains de ses hydrocarbures.

## **7.2. Les études humaines**

Une étude de cohorte coréenne menée par Shim *et al.* [87] a inclus 52 hommes sains, âgés de 20 à 52 ans, et fumant plus de 10 cigarettes par jour depuis 14 et 15 ans.

L'étude a été réalisée sur 4 groupes : les non-fumeurs, les fumeurs, les fumeurs consommant 2 à 3 tasses de thé vert par jour, et ceux consommant la même quantité de café pendant 6 mois.

Les mitogènes de la fumée de cigarettes sont susceptibles de provoquer des échanges de chromatides sœurs (SCE) au niveau de lymphocytes périphériques. Comme la plupart des sujets avaient moins de 40 ans, on pouvait exclure une augmentation âge-dépendante des SCE. D'autre part, le nombre de SCE augmente proportionnellement en cas de consommation de 40 à 60 cigarettes par jour pendant 9 à 58 ans.

Les résultats de l'étude montrent que les SCE sont de l'ordre de  $9,46 \pm 0,46$  chez les fumeurs, contre  $7,03 \pm 0,33$  chez les non-fumeurs et  $7,94 \pm 0,31$  chez les fumeurs buveurs de thé.

On peut donc conclure que la consommation régulière de thé ramène la fréquence des SCE d'un fumeur à celle d'un non-fumeur. L'étude montre que la caféine n'a pratiquement pas d'influence sur les modifications génétiques, mais on ignore si elle agit éventuellement en synergie avec les autres constituants du thé.

Goldbohm et *al.* (1996) [32] ont mené une étude prospective de cohorte néerlandaise pendant 4,3 ans sur 58 279 hommes et 62 573 femmes âgés de 55 à 69 ans, afin d'évaluer l'influence du thé noir sur l'incidence du cancer du poumon.

Comme pour le cancer oral, la consommation moyenne de thé noir est de 2,6 tasses par jour pour les hommes et de 3,1 tasses pour les femmes.

Les facteurs de risque ou de protection pour l'incidence du cancer ont été évalués par un questionnaire. Il s'agit du niveau éducatif, du tabagisme, des antécédents familiaux de cancer du poumon, de la consommation de café, de vitamine C et de bêta-carotène.

Une corrélation positive a été rapportée entre les variables suivantes et la consommation de thé noir : le niveau éducatif, l'âge, le sexe, la consommation de vitamine C et de bêta-carotène.

Les variables suivantes ont montré une corrélation négative avec la consommation de thé : le tabagisme et la consommation de café.

En 4,3 années d'étude, voici le nombre de cas enregistrés : 675 hommes et 89 femmes ont développé un cancer.

Lorsqu'on exprime les résultats en fonction de l'âge, du sexe et du nombre croissant de tasses de thé journalières, on observe une corrélation négative avec le nombre de cas de cancer. Par contre, ces observations s'inversent lorsqu'on tient compte du tabagisme dans l'analyse des résultats.

On ne peut donc pas considérer le thé noir comme facteur de protection contre le cancer du poumon chez un fumeur. De plus, on a pu observer que la proportion de non buveurs de thé était importante dans la population ayant développé un cancer du poumon.

D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats, résumées au niveau des études sur le cancer gastrique (p.142).

## **8. LE CANCER CUTANE**

### **8.1. Les études animales**

Lu et *al.* (2002) [65] ont évalué l'effet protecteur d'une application topique de caféine ou d'EGCg contre les cancers épidermiques UVB-induits sur des souris SKH-1, utilisées pour la recherche dermatologique. Elles permettent une simulation du risque de développement d'un cancer cutané chez un humain exposé dès son jeune âge et avec une fréquence élevée les années qui suivent aux rayons UVB.

Les mécanismes d'action proposés par les chercheurs sont d'un côté, l'induction de l'apoptose, détectée par le nombre de cellules caspase 3-positives. La caspase 3 est une protéine induisant l'apoptose par clivage de certaines protéines intracellulaires.

D'autre part, ils ont avancé l'hypothèse d'une inhibition de la réplication génique, et donc de la croissance tumorale, détectée par incorporation, lors de la phase S, de l'analogue de la thymidine, la BrdUrd ou bromodeoxyuridine dans les brins d'ADN. La présence de BrdUrd est mise en évidence par son anticorps monoclonal correspondant.

Les souris SKH-1 ont été irradiées deux fois par semaine pendant 20 semaines par une dose de 30 milli joules (mJ)/cm<sup>2</sup> de rayons UVB de longueur d'onde de 280 à 320 nanomètres (nm). Trois semaines après la fin des irradiations débutèrent les applications de caféine ou d'EGCg (originaire de Thomas J. Lipton) solubilisées dans de l'acétone cinq jours par semaine pendant une durée de 18 semaines.

Les souris ont été divisées en trois groupes : le groupe témoin auquel on applique 100 µL d'acétone, et les groupes 1 et 2 recevant respectivement 1,2 mg de caféine ou 3,0 mg d'EGCg dans 100 µL d'acétone en application locale. On peut dire que 3 mg d'EGCg en application locale correspondent à une administration orale de 40% de catéchine pure ou d'une infusion de 6 mg de thé par mL.

L'évaluation des résultats montre une diminution du nombre des tumeurs, une diminution de la prolifération cellulaire et une stimulation de l'apoptose.

En effet, après 12 semaines de traitement local, le nombre de tumeurs est de 1,3 et 0,8 respectivement dans les groupes 1 et 2 versus 4,5 dans le groupe témoin. Six semaines plus tard, les souris témoins ont développé 6,9 tumeurs, réduites au nombre de 3,6 et 2,5 dans les groupes 1 et 2. Pour résumer, le nombre des tumeurs est réduit de 66 à 72%, et leur volume de

50 à 56%. On peut conclure que l'activité antitumorale de la catéchine est légèrement supérieure.

D'autre part, l'application locale de caféine ou d'EGCg diminue l'intégration des unités BrdUrd dans les brins d'ADN, détectée par les anticorps monoclonaux, de 16 à 22 % au niveau des zones tumorales et de 36 à 41% au niveau des zones d'hyperplasie épidermique. Les extraits de thé ont donc un effet inhibiteur de la prolifération tumorale.

Enfin, l'induction de l'apoptose est évaluée par le pourcentage des cellules caspase 3-positives, protéine exprimée exclusivement au niveau des cellules dysplasiques ou tumorales de l'épiderme. Au bout de 18 semaines, 92% des cellules traitées par la caféine et 56% des cellules traitées par l'EGCg sont positives, ce qui suggère que la caféine serait ici la molécule clé. Ces résultats sont confirmés par une étude consistant en l'application locale de concentrations équivalentes des mêmes molécules pendant 3 ou 14 jours, à des souris à haut risque de développer un cancer épidermique. La caféine induisait 68% ou 74% d'apoptose, tandis que les effets de l'EGCg étaient nuls.

Mittal et *al.* [72] (2003) se sont basés sur les résultats d'études antérieures, suggérant que l'utilisation de solvants organiques comme l'acétone, pour solubiliser les catéchines n'est pas adaptée pour des études humaines. Dvorakova et *al.* (1999) ont montré que l'application topique d'une crème hydrophile à laquelle est incorporé de l'EGCg, permet l'absorption d'une grande quantité de catéchine au niveau de la peau. Ces observations sont reprises par Mittal et *al.*, qui ont appliqué 1 mg/cm<sup>2</sup> de crème hydrophile, dont l'absence de toxicité a été déterminée antérieurement sur la peau de souris nues SKH-1.

Les souris sont divisées en deux groupes, le premier servant de témoin pour la crème hydrophile, et le deuxième étant traité par la crème hydrophile additionnée d'EGCg : les applications sont réalisées pendant 14 jours, 20 à 25 minutes avant une irradiation avec 180 mJ/cm<sup>2</sup> de rayons UVB de longueur d'onde de 290 à 320 nm. Les dix jours qui suivent, les deux groupes de souris sont irradiés par la même dose d'UVB pour simuler l'initiation tumorale, suivie d'une irradiation trois fois par semaine pour induire la promotion tumorale. En effet les rayons UVB induisent aussi bien des mutations, déclenchant les trois stades de développement tumoral.

Les buts de l'expérience sont l'étude de l'influence de la crème sur l'incidence tumorale, la multiplication et la croissance tumorale, ainsi que la transformation de papillomes bénins en carcinomes cutanés.

L'hypothèse suivante a été posée : la cancérogenèse est initiée par l'hypométhylation ou l'hyperméthylation du dinucléotide cytidine-guanine, pouvant conduire à la non expression des gènes suppresseurs de tumeurs, l'expression d'oncogènes ou des dérégulations lors de l'étape de transcription du matériel génique en protéines. La réaction, à caractère réversible, est médiée par l'ADN méthyltransférase, enzyme catalysant le transfert d'un groupement méthyle de la S-adénosyl-L-méthionine sur la cytosine du dinucléotide précédemment cité. Il est intéressant de noter ici, que cette méthylation est caractéristique des cancers de la peau, du colon, de la prostate, du sein et du poumon.

Les résultats suivants ont été observés :

Après 24 semaines de traitement, l'incidence tumorale est diminuée de 60% dans le deuxième groupe, alors qu'elle s'élève déjà à 100% lors de la 24<sup>ème</sup> semaine pour les souris témoins.

Le nombre de tumeurs comptées à la fin de l'expérience est de 48 pour les souris traitées par l'EGCg, versus 360 pour le groupe témoin. D'autre part, le volume tumoral est diminué et la période de latence avant apparition des tumeurs est accrue dans le deuxième groupe de souris.

Outre le développement tumoral, les chercheurs ont étudié l'influence de la crème d'EGCg sur l'évolution des papillomes en carcinomes cutanés, initiée par des modifications génomiques, causées par divers facteurs inducteurs de tumeur. Au bout de la 23<sup>ème</sup> semaine de traitement, 80% des papillomes dans le groupe 1, par rapport à 20% dans le deuxième groupe ont évolué. L'EGCg inhibe également le développement des carcinomes cutanés déjà formés.

L'exposition soutenue de la peau à des rayons UVB conduit à l'infiltration cutanée de lymphocytes pro-inflammatoires, la formation d'oedèmes et l'augmentation du nombre de couches de kératinocytes, modifications prédisposant la peau à des malformations, mais inhibées par l'application locale d'EGCg. En effet, l'inflammation chronique provoquée par les UVB est un facteur déclenchant de la promotion tumorale, qu'il est nécessaire d'enrayer.

De plus, des tests immunohistochimiques permettent d'étudier l'influence des UVB et de la catéchine sur la méthylation des dinucléotides, même si le mécanisme d'action de l'EGCg n'est pas encore connu. Après 30 semaines d'étude, les résultats montrent une hypométhylation 5-méthyle spécifique, qui sera réduite de 69% par l'application d'EGCg avant chaque séance d'UVB. De plus, l'analyse d'homogénats de peau après la fin de l'expérience indique une réduction de la méthylation *de novo* par des isoformes de l'ADN méthyltransférase de sites chromosomiques non affectés précédemment.

Ces observations nous indiquent une possible voie pour prévenir efficacement la cancérogenèse.

Finally, the researchers discovered that the local application of EGCg allows a decrease in the total fat mass of mice: they deduce a possible relationship with the anticancer effect of EGCg. In fact, it seems that catechin decreases the levels of arachidonic acid in the fatty tissue, decreasing as a result the synthesis of prostaglandins and of their metabolites, playing eventually a role in the development of epidermal cancers.

Wang *et al.* (1991) as well as Gemsler *et al.* (1996) [7] show that the polyphenols of tea in local application or oral administration, inhibit the UV-induced cutaneous carcinogenesis. On the contrary, the nature of polyphenols as well as their doses are not specified.

In conclusion, one can retain a promising preventive and curative action of caffeine and especially of EGCg in epidermal cancers. However, these hypotheses must still be confirmed in epidemiological studies.

## **8.2. Une étude humaine**

Zhao *et al.* [120] reported in 1998, that the local application of 0,2 mg/m<sup>2</sup> of standardized green or black tea extract, 30 minutes before exposure to UVB rays, constituted a dose-dependent protection against the formation of a solar erythema.

In addition, the local inflammation induced by UVB was reduced by a second application of extract 5 minutes after exposure.

Unfortunately, the study does not specify the exact composition of the standardized extract, nor the importance of the reduction of the erythema. One can therefore only state that tea exerts a protective effect, without for as much drawing a pertinent conclusion.

## **9. LE CANCER DE LA PROSTATE**

According to the Haute Autorité de la Santé, prostate cancer is classified as the first cancerous affection with 62 245 new cases estimated in 2005, notably due to the progressive aging of the population. Even if the mortality due to this cancer decreases progressively, thanks to the improvement of its management, it is necessary to think of means of

prévention efficaces. Grand nombre d'études ont été menées pour essayer de démontrer l'efficacité et le mécanisme d'action des polyphénols du thé dans cette indication.

### **9.1. Les études *in vitro***

La première étude [98] concerne la lignée cellulaire DU145, cellules cancéreuses prostatiques classiques avec un pouvoir modéré à générer des métastases.

Les doses d'EGCg, ainsi que les temps d'incubation ne sont pas connus.

Les chercheurs ont constaté que l'EGCg affecte les deux types de cellules d'une tumeur prostatique : les androgéno-sensibles et les androgéno-insensibles. Il en résulte d'une part l'apoptose cellulaire, évaluée dans cette étude par fragmentation de l'ADN, et d'autre part l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1. Cet arrêt oblige la cellule à évaluer la présence d'anomalies dans son génome et d'induire l'apoptose le cas échéant, indépendamment de l'intervention de la protéine anti-oncogène p53.

Des cellules de la lignée LNCaP (cellules androgéno-sensibles d'un adénocarcinome prostatique dérivé de la métastase ganglionnaire subclaviculaire d'un caucasien) ont été utilisées pour évaluer l'influence de l'EGCg sur l'expression génique. [98]

Ces cellules ont été incubées avec 12  $\mu$ moles d'EGCg/L pendant 12 heures, puis on en a isolé des brins d'ADN complémentaire, marqués par la cyanine-3, un colorant fluorescent.

A côté, les chercheurs ont marqué de l'ADN complémentaire contrôle, non traité par l'EGCg, par un autre colorant fluorescent, la cyanine-5.

Les deux ADN furent comparés à un ensemble d'environ 250 gènes, associés à des phosphatases et kinases régulant les principales voies de signalisation de l'apoptose et du cycle cellulaire, par la technique « microarray » de l'ADN complémentaire.

Les résultats montrent que 25 des 250 gènes répondent à l'action de l'EGCg, dont 16 furent activés. Il s'agit par exemple du gène du récepteur des protéines à activité tyrosine phosphatase  $\gamma$ , un gène suppresseur de tumeur qui est souvent détruit dans les processus de cancérogénèse.

Neuf gènes sont réprimés par l'EGCg, dont 6 appartiennent à la famille des protéines G. On peut citer l'inactivation du gène de la protéine kinase C (PKC), une enzyme intervenant dans la progression de la phase G1 et au niveau du passage de la phase G2 à la phase M du cycle cellulaire. L'inactivation enzymatique aide ainsi à inhiber la prolifération tumorale.

D'autres gènes dont le rôle dans la régulation de la croissance cellulaire est moins connu sont également modulés par l'EGCg.

Une étude [81] utilise quatre lignées cellulaires :

Deux dérivent de la lignée CaP (HH870 et DU145), cellules cancéreuses prostatiques dérivées d'une métastase. Les deux autres dérivent de la lignée EOC (HH639 et HH450), cellules cancéreuses ovariennes épithéliales faiblement ou modérément différenciées.

En exposant les cellules HH870 à des concentrations successives de 25, 50, 75 et 100 µmoles/litre d'EGCg et d'ECg, on observe une diminution significative de la croissance cellulaire pour des concentrations supérieures ou égales à 75 µmoles/litre. L'ECg avait la plus forte activité antiproliférative dans cette expérience.

Les mêmes catéchines sont ensuite testées à la concentration inhibant 50% de la prolifération ou CI50, fixée à 50 µmoles/litre pour les lignées DU145, HH870 et HH639 : les effets observés varient selon la catéchine utilisée. Cela nous indique qu'il faudra tester leur efficacité relative sur les différents types de cancer.

Finalement, l'EGCg et l'ECg prolongent le temps de dédoublement des cellules issues des lignées DU145, HH870 et HH450, tandis que l'ECg induit l'apoptose des cellules HH639.

Les chercheurs ont par la suite évalué les doses de catéchines à utiliser *in vivo* pour obtenir les mêmes effets. Cent µmoles/litre *in vitro* correspondent à 29 mg d'EGCg et 45 mg d'ECg *in vivo*, sachant qu'une tasse de thé vert contient 100 à 150 mg de catéchines dont 50% d'EGCg. Lee et *al.* ont trouvé que 20 minutes après l'absorption d'une tasse de thé vert, préparée à partir de 1,2 g de thé et 200 mL d'eau, les taux d'EGCg et d'ECg atteignent 78 à 223 ng/mL. Il faudrait donc boire environ 10 tasses de thé vert par jour pour atteindre la CI50 utilisée *in vitro*. Kaegi suggérait même l'absorption journalière de 13 tasses.

On pourrait donc conclure qu'il vaudrait mieux utiliser des extraits secs de catéchines.

L'EGCg inhibe les lignées DU145 en phase G0/G1 dans cette étude, l'inhibition étant p53 indépendante, mais imputée à l'inhibition de la cycline kinase WAF1/p21. L'EGCg impose donc à la cellule de réaliser un contrôle du bon déroulement du cycle.

Cette étude montre que l'ECg a la plus forte activité sur les lignées CaP et EOC.



## 9.2. Les études humaines

Lors des études animales, plusieurs mécanismes ont été proposés : une action directe sur les cellules tumorales à cause de la biodisponibilité prostatique des polyphénols, une modulation du métabolisme des androgènes, ou une action indirecte par l'induction d'une baisse de production du facteur de croissance insuline-like 1 ou IGF-1.

Ces observations montrent combien il est difficile d'extrapoler les données *in vitro* à des études *in vivo* aussi bien animales qu'humaines. [111]

Bettuzzi et al. [10] ont évalué l'effet préventif des catéchines pendant un an sur 60 volontaires souffrant d'une néoplasie prostatique d'origine épithéliale de haut grade. Il a été montré que 30% des malades souffrant de ce type de lésions développent un cancer au bout d'un an.

Cette étude en double aveugle versus placebo avait pour but d'évaluer l'incidence des cancers, ainsi que la variation des taux de l'antigène prostatique spécifique ou PSA dans le sérum total.

Ils ont estimé que le thé pouvait y jouer un rôle important, à cause de la faible incidence dans les pays asiatiques consommateurs de thé. Or, l'incidence s'inverse lorsque ces populations émigrent dans les pays occidentaux et adoptent notre régime alimentaire.

D'ailleurs, parmi les critères d'exclusion pour le choix des volontaires figurait l'absence de consommation de thé ou d'autres antioxydants.

Les 60 volontaires sont répartis en deux groupes, auxquels on administre trois gélules par jour de catéchines de thé vert ou un placebo. Le *verum* se présente sous forme de gélules contenant 200 mg de catéchines de thé vert, réparties selon les proportions suivantes : 5,5% d'EGC, 6,12% d'ECg, 12,24% d'EC et 51,8% d'EGCg.

Les résultats suivants ont été rapportés :

Dans un premier temps, le groupe recevant le *verum* inclut un cas de développement d'un cancer prostatique au bout des 12 mois d'étude, contre 9 cas dans le groupe placebo, dont 6 cas sont apparus au bout de 6 mois. En résumé, les catéchines du thé vert confèrent une protection de 90% contre l'incidence du cancer.

Dans un deuxième temps, les variations des taux de PSA dosés varient peu entre les deux groupes. Toutefois, il faut noter que le groupe traité aux catéchines a une valeur moyenne constamment inférieure au deuxième groupe.

Finally, Bettuzzi et *al.* ont évalué les effets indésirables éventuels des catéchines. Seul un cas de diarrhée bénigne, cédant au bout de trois jours, a été noté au niveau de chaque groupe : ils n'ont pas pu déterminer si cet effet indésirable est propre aux catéchines.

En conclusion, on peut dire que les catéchines du thé vert, de part leur diminution de l'incidence de 90%, semblent être un moyen de protection très intéressant contre le cancer prostatique, surtout pour les personnes âgées. De plus, les posologies utilisées ne présentent aucune toxicité, du moins pour la période de 12 mois.

Par contre, l'étude présente quelques inconvénients : les 60 volontaires sont exclusivement issus d'une population caucasienne. Il faudra donc étendre l'étude vers des populations génétiquement différentes.

D'autre part, pour augmenter la fiabilité des résultats, il faudra élargir l'effectif et la durée de traitement. On pourra ainsi démontrer l'efficacité et l'innocuité des catéchines sur une période de 5 ans, par exemple.

D'après Russo et *al.* [132], malgré la faible absorption de l'EGCg et sa métabolisation mineure en métabolites conjugués avec des glucoronides, des sulfates ou substitués par des groupements méthylés, l'action sur les cellules de cancer prostatique est prometteuse.

Or, en augmentant les doses, les chercheurs se sont aperçu que la biodisponibilité de l'EGCg augmente, probablement à cause d'un système d'élimination rapidement saturable. Les études précliniques ont montré qu'on pouvait administrer en toute sécurité jusqu'à 1600 mg d'EGCg ou de Polyphenon E, correspondant à 8 à 16 tasses de thé par jour. Toutefois, si on administre de 800 à 1600 mg de catéchines en bolus, leurs taux circulants libres augmentent de 60%. Ceci démontre l'efficacité supérieure des catéchines pures par rapport au thé.

Les chercheurs estiment que les mécanismes d'action décrits pour les études sur culture cellulaire ou les études animales sont identiques à ceux dans les études humaines.

Jian et *al.* (2004) [47] ont mené pendant un an une étude cas-témoin dans le Sud-est de la Chine, pour étudier l'effet de la consommation de thé vert sur le risque de cancer de la prostate, comparant 130 patients diagnostiqués d'un adénocarcinome prostatique à 274 témoins sains.

Suite à un questionnaire sur la quantité, la fréquence et la durée de leur consommation de thé, ainsi que d'autres données (âge, origine géographique, niveau éducatif, indice de masse corporelle ou IMC, activité physique, consommation d'alcool, tabagisme, absorption de

matières grasses, antécédents de vasectomie, antécédents familiaux de cancer de la prostate), les participants à l'étude ont été répartis en plusieurs groupes. On a conclu que le thé vert était principalement bu par les participants, et que la consommation était répartie de la façon suivante : 55,4% chez les patients atteints de cancer et 79,9% chez les témoins.

L'exploitation des résultats par les chercheurs ont permis de déterminer les odds ratio (OR) des différents groupes buveurs de thé par rapport aux non-buveurs de thé :

Un OR de 0,28 (0,17 à 0,47) a été noté pour ceux buvant du thé ; malheureusement, ni la quantité, ni la fréquence n'ont été rapportées.

Les participants buvant du thé depuis plus de 40 ans présentaient un OR de 0,12 (0,06 à 0,26).

Une consommation annuelle de plus de 1,5 kg de feuilles de thé vert en infusion a fourni l'OR le plus faible, de 0,09.

Finalement, un OR de 0,27 (0,15 à 0,48) a été enregistré pour une consommation journalière d'1 litre de thé vert.

Bien que ces données ne soient pas toujours très précises, on peut néanmoins conclure qu'une consommation importante et de longue durée permet de diminuer le risque de cancer prostatique par rapport à une non-consommation de thé. D'autre part, l'étude ne mentionne pas les constituants impliqués dans l'effet protecteur du thé vert ; en utilisant les informations sur le pouvoir antioxydant du thé, on peut conclure qu'il s'agit principalement des catéchines. Toutefois, comme pour beaucoup d'autres études, il faudra connaître les quantités et durées exactes de consommation de thé vert pour pouvoir bénéficier d'un effet protecteur réel du thé vert.

## **10. LE CANCER DU SEIN**

### **10.1. L'étude *in vitro***

Sartippour et *al.* [85], démontrent le pouvoir inhibiteur des catéchines sur la croissance des fibroblastes vasculaires, utilisant la lignée HUVEC de cellules humaines ombilicales et la lignée MDA-MB231 de cellules cancéreuses humaines du sein. Mises en contact avec 40 µg/mL d'extrait mixte de thé vert ou d'EGCg, on observe une diminution du taux de transcription et d'expression de bFGF (facteur de croissance fibroblastique des vaisseaux sanguins) de façon dose-dépendante.

## 10.2. Les études humaines

Goldbohm *et al.* (1996) [32] ont mené une étude prospective de cohorte néerlandaise pendant 4,3 ans sur 58 279 hommes et 62 573 femmes âgés de 55 à 69 ans, afin d'évaluer l'influence du thé noir sur l'incidence du cancer du sein.

Comme pour le cancer oral, la consommation moyenne de thé noir est de 3,1 tasses par jour pour les femmes.

Les facteurs de risque ou de protection pour l'incidence du cancer ont été évalués par un questionnaire. Il s'agit du niveau éducatif, de l'antécédent d'affections bénignes du sein, de l'antécédent de cancers du sein chez la mère ou la sœur, l'IMC, le début de la menstruation, l'âge du premier accouchement et le nombre d'enfants, la prise de contraceptifs oraux, l'âge du début de la ménopause, la consommation de graisses, de café et d'alcool.

Une corrélation positive a été rapportée entre les variables suivantes et la consommation de thé noir : le niveau éducatif, l'âge, le sexe, la consommation de vitamine C et de bêta-carotène.

Les variables suivantes ont montré une corrélation négative avec la consommation de thé : l'IMC et la consommation de café.

En 4,3 années d'étude, 650 femmes ont développé un cancer du sein.

Les résultats indiquent que tous les consommateurs de thé, indépendamment de la quantité, ont un risque légèrement plus élevé de développer un cancer par rapport aux non-buveurs de thé. Pourtant, seules 9% des femmes atteintes d'un cancer ne buvaient pas de thé.

Les chercheurs ont été incapables d'expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les buveuses de thé.

On peut donc conclure que le thé noir n'a pas d'effet protecteur sur l'incidence du cancer du sein. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats (p. 142).

Zhang *et al.* (2007) [119] ont mené une étude cas-témoins au Sud-est de la Chine sur des femmes âgées de 20 à 87 ans, incluant 1009 patientes diagnostiquées d'un carcinome du sein, ainsi que 1009 femmes saines témoins.

Dans cette étude, les chercheurs ont étudié la variation du risque de cancer du sein en fonction du type de thé (vert, Oolong ou noir), de sa méthode de préparation, de la quantité journalière consommée, ainsi que de la durée de consommation.

Lors de l'évaluation des résultats, les chercheurs ont également tenu compte des autres variables affectant le risque de développer un cancer du sein : l'éducation, l'origine géographique, la consommation de café, d'alcool, de soja, de fruits et légumes, le tabagisme passif, l'activité physique, le début de la menstruation et de la ménopause, le nombre d'accouchements, la prise de contraceptifs oraux, les affections bénignes du sein et les antécédents familiaux de cancer du sein.

Ainsi ils ont pu observer que les patientes atteintes de cancer prenaient en moyenne moins de contraceptifs oraux et moins de traitements hormonaux substitutifs, étaient plus exposées au tabagisme passif, et consommaient moins de soja, de fruits et de légumes. De plus, elles étaient majoritairement réglées avant 13 ans.

D'autre part, une corrélation positive existait entre la consommation du thé, le niveau éducatif, la consommation de café, d'alcool, de soja, de fruits et de légumes.

Finalement, les chercheurs ont rapporté que seules 44,7% des patientes buvaient du thé, par rapport à 65,5% des témoins.

Il faut savoir que les Chinois, comme les Japonais, ont l'habitude d'infuser leur thé 2 à 3 fois de suite, ce qui amène à une plus faible quantité de polyphénols extraits dans la dernière tasse. D'autre part, le volume standard d'une tasse est de 350 à 400 mL dans cette région de Chine. Les résultats observés sont exprimés en fonction de la quantité de feuilles de thé infusées, sans préciser combien de grammes ont été utilisés pour préparer un infusé de 100 mL.

La plupart des personnes (89%) de l'étude consommaient exclusivement du thé vert.

Le risque de développer un cancer du sein en fonction du nombre de tasses par jour, ainsi que de la durée de la consommation est exprimé sous forme de l'Odds ratio (OR), classé en fonction de la quantité de feuilles sèches de thé consommée (en grammes) par an.

Pour 1 à 249 g par an, l'OR est de 0,87 (0,73 à 1,04).

Pour 250 à 499 g par an, l'OR est de 0,68 (0,54 à 0,86).

Pour 500 à 749 g par an, l'OR est de 0,59 (0,45 à 0,77).

Pour plus de 750 g par an, l'OR est de 0,61 (0,48 à 0,78).

D'autre part, une consommation pendant plus de 20 ans d'une quantité inconnue de thé montre un OR de 0,66 (0,56 à 0,78). Une consommation régulière de 2 tasses de thé par jour sur une durée inconnue donne un OR de 0,57 (0,47 à 0,69).

On peut donc observer une corrélation négative entre la consommation de thé et le risque cancéreux, jusqu'à une limite de 749 g de feuilles de thé par an, ainsi qu'une durée de plus de vingt ans et de plus de 2 tasses par jour.

Pourtant, il faudra également tenir compte de certaines variables citées précédemment, comme les fruits et légumes, connus pour leur effet protecteur contre les affections cancéreuses. On ne peut donc pas dire avec certitude que le thé est le principal facteur protecteur du cancer du sein.

## **11. CONCLUSION**

Dans un premier temps, on peut conclure que les études se limitent à certains types de cancers.

Dans un deuxième temps, les études sur l'effet anticancéreux du thé livrent des résultats divergents. La plupart des études sont limitées aux expériences animales ou *in vitro*, et nécessitent encore des vérifications sur humains.

Les études humaines sont généralement limitées aux phases initiales. Souvent la posologie nécessaire n'est pas connue avec certitude. D'autre part, il faudra distinguer l'utilisation du thé dans son intégrité ou de ses composants individuels.

On a rapporté de nombreuses études épidémiologiques, permettant de montrer que le thé vert possède un réel potentiel dans la prévention anticancéreuse. Pourtant, il ne faut pas oublier que ces études sont principalement menées dans des pays asiatiques. Ces populations divergent au niveau de leurs habitudes de vie et alimentaires des populations occidentales. On ne peut donc pas dire avec certitude que les résultats observés peuvent être appliqués à nos populations.

On peut résumer que les études *in vitro* montrent des résultats prometteurs pour le cancer oral, le cancer de la prostate et le cancer du sein.

L'action sur le cancer pulmonaire et cutané est très prometteuse sur des animaux. Le cancer gastrique induit par *Helicobacter pylori* est efficacement prévenu par les catéchines. D'autres actions protectrices ont pu être mises en évidence pour le cancer oral, de l'œsophage, du foie, du colon et du rectum.

Lors des études épidémiologiques humaines, on peut retenir l'action prédominante du thé vert sur le cancer de la prostate et du sein. La protection contre le cancer colorectal et cutané semble prometteuse.

Pourtant, les résultats des études sur le cancer oral et pulmonaire divergent.

Aucune prévention n'a pu être retenue contre le cancer gastrique.

On peut donc conclure que des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats observés.

Toutefois, les chercheurs devront se mettre d'accord sur la partie du thé impliquée dans l'effet anti-cancéreux : le thé dans sa totalité ou certains de ses composants.

En effet, les quatre catéchines n'ont pas le même effet antiprolifératif sur tous les types de cancer. On ne peut donc pas affirmer que l'EGCg est la plus puissante, comme on l'a considéré souvent pour les cellules des gliomes, des mélanomes, du cancer du sein, du colon, du poumon, de la prostate, du pancréas, du foie et de la bouche.

Il ne faut pas non plus oublier que les propriétés antioxydantes des polyphénols y jouent également un rôle important. En effet, ils inhibent la peroxydation lipidique, activent des enzymes comme la catalase, la SOD et l'UDP-glucuronosyltransférase. Finalement, les théaflavines du thé noir sont capables de chélater des métaux comme le fer, impliqué dans la réaction de Fenton qui donnera lieu à la synthèse de radicaux libres. [7]

## SIXIEME PARTIE : LE THE A L'OFFICINE

### 1. STATUT LEGAL DU THE

#### 1.1. Statut légal de la plante

##### 1.1.1. La Pharmacopée française [80]

Le théier, *Camellia sinensis*, est répertorié dans le chapitre « IV.7.A. Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et, pour certaines d'entre elles, en homéopathie » de la Pharmacopée française.

Tableau 12 : Extrait de la liste A

Noms scientifiques et synonymes	Famille	Partie utilisée de la plante
Théier, Thé <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (= <i>Camellia thea</i> Link) (= <i>Thea sinensis</i> (L.) Kuntze)	Theaceae	Feuille

##### 1.1.2. La liste des plantes médicinales [57]

D'autre part, la feuille du théier est inscrit sur la liste des plantes médicinales « d'usage médical bien établi » de la « note scientifique explicative » concernant les « Médicaments à base de Plantes » des « Cahiers de l'Agence ». Cette liste comporte les plantes utilisées en phytothérapie traditionnelle, ainsi que les indications, dont les intitulés sont plus ou moins complets selon qu'elles s'adressent au grand public ou aux professionnels, classées par ordre numérique. Les nombres impairs correspondant à l'usage oral, les nombres pairs déterminant l'usage local.

##### 1.1.3. Le monopole pharmaceutique

Jusqu'en 2008, le théier appartenait comme plante médicinale au monopole pharmaceutique. Avec la publication du décret du 22 août 2008, le théier figure désormais dans la liste des 148 plantes sorties du monopole pharmaceutique, afin d'harmoniser la législation dans l'Union



Européenne. Le thé peut être vendu comme plante pour «boisson hygiénique» en l'état ou sous forme d'extrait sec aqueux, sans indication thérapeutique.

## **1.2. Statut légal de la caféine**

La caféine était inscrite à la liste des substances dopantes, publiée par le Ministère de la Jeunesse et du Sport, et reprise dans le dictionnaire VIDAL®.

Selon cette classification, la caféine appartenait à la classe I.A. des « produits stimulants ». Une concentration supérieure à 12 µg/mL d'urine était considérée comme résultat positif. [99]

Depuis 2004, l'Agence Mondiale Antidopage ou AMA est chargée d'éditer cette liste. Depuis, la caféine ne figure plus dans la classe S6 des « stimulants interdits en compétition », mais a été reclassée dans la liste des « produits soumis au Programme de Surveillance », car elle n'est plus considérée comme substance interdite.

Le retrait de la liste et l'intégration au Programme de Surveillance ont été maintenus, puisqu'aucun abus de caféine n'a été observé pendant l'année 2008. [99], [159]

Les arguments à la base de ce retrait sont les suivants :

Les recherches ont indiqué que la caféine n'augmente pas les performances au-delà du seuil de 12 µg/mL d'urine traditionnellement fixé.

De plus, elle est métabolisée très différemment en fonction des individus.

Finalement, la caféine est présente dans de nombreuses boissons et aliments ; ceci pourrait sanctionner les sportifs dont le régime normal pourrait conduire à des seuils urinaires trop élevés, sans consommation supplémentaire de caféine. [159]

## **2. EMPLOIS DU THE**

### **2.1. L'utilisation en l'état**

A l'officine, les feuilles de thé sont vendues en l'état, en vrac ou conditionnées dans des sachets [33] de 1,8 à 2,2g de feuilles de thé.

L'infusé sera préparé en versant de l'eau bouillante sur une cuillère à café (2,5g) de thé par tasse dans une théière, en remuant, puis la recouvrant afin d'éviter la perte des composés volatils. On laissera infuser le mélange pendant 2 à 10 minutes, avant de le filtrer.

Plus le temps d'infusion est court, plus la quantité de caféine, soluble à chaud, est élevée : elle sera totalement extraite après une durée d'environ 3 minutes [33].

En prolongeant la durée d'infusion, on accentuera la quantité de polyphénols et tanins extraits. On augmentera donc l'effet anti-diarrhéique, et on diminuera l'effet stimulant, en complexant la caféine aux polyphénols, qui sera ensuite libérée progressivement. [105]

L'infusé est essentiellement utilisé comme boisson d'agrément pour ses propriétés stimulantes et stomachiques [24]. Toutefois, on a vu dans la quatrième partie ses effets antibactériens et antioxydants. D'autre part, la présence des tanins astringents attribue au thé un effet anti-diarrhéique ; les théarubigènes semblent également modifier le transit intestinal. [105]

## **2.2. Les produits disponibles [99]**

En officine, peu de spécialités de phytothérapie à base de thé bénéficient d'une AMM (autorisation de mise sur le marché). La plupart du temps, on retrouvera les composants, caféine ou théophylline, dans la formulation chimique de spécialités allopathiques.

### **2.2.1. Les produits référencés dans le VIDAL®**

Selon le Dictionnaire VIDAL®, ils appartiennent aux classes des « antiasthéniques » et des « traitements divers de l'obésité ».

Les laboratoires cités dans l'ouvrage sont les suivants, avec leurs spécialités commercialisées :

- Boiron : Thé vert Boiron®
- Arkomédika : Téaline®
- Plantes et Medecines par Pierre Fabre : Elusanes gélules de thé vert®
- Iphym Pharma & Plantes : Santane 01® Tisane Minceur

### **2.2.2. Les indications traditionnelles**

Les indications traditionnelles de phytothérapie sont citées dans les « Cahiers de l'Agence ». Les nombres impairs correspondant à l'usage oral, alors que les nombres pairs indiquent les usages locaux. Voici la liste des indications traditionnelles stimulantes, drainantes, astringentes et adoucissantes du théier, déterminant l'utilisation des spécialités de phytothérapie ayant obtenu une AMM.

Tableau 13 : Extrait de la liste des indications thérapeutiques retenues [57]

Numéro	Information du corps médical	Information du public
47	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères.	Traditionnellement utilisé dans les diarrhées légères.
83	Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.	Traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passagers.
85	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques.
151	Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.	Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.
30	Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.	Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et pour calmer les démangeaisons des affections de la peau, en cas de crevasses, écorchure, gerçures et contre les piqûres d'insectes.
86	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques.

### 2.2.3. Les spécialités bénéficiant d'une AMM

Bien que non cité dans le VIDAL<sup>®</sup>, le laboratoire Arkopharma bénéficie également d'une AMM pour deux spécialités à base de thé vert, indiquées dans « l'utilisation traditionnelle dans les états de fatigue passagers » et « pour faciliter la perte de poids en complément des mesures diététiques ».

Il s'agit des spécialités Arkogélules thé vert<sup>®</sup> et Teaslim<sup>®</sup>.

Les différentes spécialités sont décrites dans un tableau, comparant leur composition, posologies et conditionnements disponibles.

Les posologies de caféine ne doivent pas dépasser 100 à 200 mg par prise et 400 mg par 24 heures. Au-delà, des effets indésirables, comme de l'agitation, de l'anxiété, de la tachycardie, de l'irritabilité, des céphalées, ont été notés.

Pour éviter les troubles de l'endormissement, il est conseillé de limiter les prises au-delà de 16 heures.

Tableau 14 : Spécialités à base de thé commercialisées en France [99]

<b>Spécialité</b>	<b>Thé vert Boiron®</b>	<b>Elusanes gélules de thé vert®</b>	<b>Téaline®</b>	<b>Arkopharma thé vert®</b>	<b>Teaslim®</b>
<b>Composition</b>	220 mg extrait sec aqueux de feuilles de thé vert 8 mg de caféine Lactose monohydrate	200 mg extrait sec aqueux de thé vert Gélatine, dioxyde de titane	200 mg feuille et tige en poudre d'orthosiphon 250 mg de thé vert Hypromellose	390 mg poudre totale de thé vert Cellulose	125 mg extrait sec aqueux de thé vert 50 mg extrait sec aqueux d'orthosiphon
<b>Posologie</b>	1 à 2 gélules 3 fois par jour	1 gélule matin et soir	1 ou 2 gélules 3 fois par jour pendant un repas	1 gélule 3 fois par jour pendant un repas, maximum 5 gélules par jour	1 à 2 gélules 3 fois par jour pendant un repas
<b>Contre-indication</b>	Intolérance au galactose, malabsorption du glucose ou du galactose, déficit en lactase				
<b>Conditionnement</b>	50 gélules	30 et 60 gélules	40 et 120 gélules	45 et 100 gélules	180 gélules

La tisane SANTANE 01® est conditionnée sous forme de 24 sachets, dont chacun contient :

- 300 mg de feuilles de cassis
- 300 mg de feuilles et tiges d'orthosiphon
- 225 mg de thé vert
- 180 mg de feuilles de frêne
- 150 mg de feuilles de menthe poivrée
- Thym, mauve et carvi comme excipient pour l'arôme et la couleur.

**Remarque** : Selon le DORVAULT [16] et [105], le thé est incompatible avec la gélatine. Alors que le laboratoire Arkopharma travaille exclusivement avec des gélules en cellulose, le laboratoire Pierre Fabre intègre de la gélatine dans la composition de ses gélules.

#### 2.2.4. Les compléments alimentaires et produits de parapharmacie

De nombreux compléments alimentaires ou produits de parapharmacie « minceurs », utilisés pour « drainer l'organisme » et « brûler les graisses », contiennent des extraits de *Camellia sinensis* en association avec des plantes aux propriétés complémentaires.

Ces produits ne bénéficient pas d'une AMM, mais d'un code ACL. L'association technique ACL, qui fédère tous les professionnels de la chaîne des produits de santé hors médicaments, codifie, réfère et normalise tous les Produits par un code dans leur base de données. Cet outil est primordial dans la traçabilité des produits jusqu'au patient.

Voici une sélection de certains laboratoires et de quelques produits :

- *Le laboratoire Forte Pharma, commercialisant entre autres les compléments alimentaires suivants :*

- Minceur Révolution<sup>®</sup> (ACL 4242906) : 14 comprimés pH Control et 14 comprimés Minceur  
Prendre un comprimé de chaque le matin au petit-déjeuner.

Composition du comprimé minceur :

51% d'extrait sec de thé vert et 11,5% de poudre de piment

- Specific Minceur Cellulite<sup>®</sup> (ACL 4337647) : 30 comprimés anti-stockage et 30 comprimés anti-eau

Prendre un comprimé de chaque le matin et le soir au cours du repas.

Composition des comprimés :

*Citrus aurantium* (oranger amer), Cacao, Kola, Ananas, Papaye, Thé vert, Reine des prés, Fenouil, Cassis, vitamines B1 et B3, bêta-carotène, lécithine de soja.

- Minceur 24 50 +<sup>®</sup> (ACL 4786368) : 14 comprimés jour et 14 comprimés nuit

Prendre le comprimé jour le matin avant le petit-déjeuner.

Composition du comprimé :

2,6% d'extrait sec de thé vert titré à 50% de polyphénols, 58,5% de Lipoxim C® (extrait d'algue (*Undaria pinnatifida*) et curcuma), 2,6% de fenouil, vitamines C, B1 et B3, chrome.

- *Le laboratoire Arkopharma, commercialisant entre autres les compléments alimentaires suivants :*

- 4.3.2.1. Minceur Draineur Bio® (ACL 474 812.6) :

Prendre 4 capuchons pendant 4 jours dans 1 litre d'eau, puis 3 capuchons pendant 3 jours, puis 2 capuchons pendant 2 jours, puis 1 capuchon par litre d'eau.

La composition en est la suivante :

Feuille de *Camellia sinensis* (thé), graine de *Coffea arabica* (café), graine de *Foeniculum vulgare* (fenouil), feuille d'*Ilex paraguayensis* (maté), graine de *Paullinia cupana* (extraction du guarana), branches et feuilles d'*Apium graveolens* (célééri), racines de *Taraxacum officinale* (pissenlit), graines de *Kola nitida* (cola), racines de *Raphanus sativus* (radis noir).

- 4.3.2.1. Minceur Téactive® (ACL 3401542106453) :

Prendre 2 sachets par jour, à laisser infuser pendant 5 à 10 minutes.

Cette tisane se compose de 9 plantes, dont les quantités par sachet sont :

176 mg de thé vert, 176 mg de thé noir, 176 mg de thé Pu Erh (donc 528 mg de *Camellia sinensis*), 176 mg d'*Ilex paraguayensis*, 176 mg de graines de *Foeniculum vulgare*, 176 mg de partie aérienne d'*Urtica dioica* (ortie), 176 mg de graines de *Paullinia cupana*, 15 mg de sommités fleuries de *Spirea ulmaria* (reine des prés).

- *Le laboratoire Plantes & Médecines du groupe Pierre Fabre commercialise dans sa gamme Affinex :*

- Full Minceur System® (ACL 442 9102) :

Il est composé de sachets (1 sachet par jour dans 1 litre d'eau) et de comprimés (1 comprimé 3 fois par jour avant un repas principal). Ce complément alimentaire contient entre autres de l'écorce d'orange amère et du thé vert. Pour le thé vert, la présence de catéchines associées à la caféine est mentionnée, sans évoquer leur effet anti-oxydant, mais la stimulation de la fonte des réserves lipidiques.

- *Le laboratoire phyto-cosmétologique Liérac commercialise, entre autres le complément alimentaire suivant :*

- Capsules anti-âge SP<sup>®</sup> 60 capsules :

Prendre 2 par jour au petit-déjeuner.

Elles contiennent entre autres un extrait de thé vert, les vitamines C et E, du sélénium et des huiles riches en acides gras (onagre et bourrache).

Le détail à retenir sur ce complément alimentaire, est la mention sur la notice de l'activité anti-oxydante et neutralisante des radicaux libres, s'appliquant donc aussi au thé vert.

- *Le laboratoire dermatologique Plante System, une filiale du groupe Arkopharma, commercialise des soins corporels à base du complexe P.E.S. :*

Le complexe P.E.S.<sup>®</sup> ou Pure Extract System est composé d'extraits de thé vert, d'olivier et d'argousier au CO2 supercritique. Ce procédé d'extraction, réalisé à basse température, permet de conserver l'intégrité des composants et évite les résidus de solvants.

Le laboratoire cite la propriété anti-radicalaire du thé vert, protégeant la peau des agressions externes.

- Silhouette Nature crème anti-capitons<sup>®</sup> au complexe P.E.S. et aux 10 actifs naturels.

- *Le laboratoire Nuxe utilise les propriétés hydratantes du thé vert dans deux crèmes hydratantes du visage :*

- Crème Fraîche de Beauté Suractive<sup>®</sup>

- Crème Fraîche de Beauté Formule « Light »<sup>®</sup>

**Remarque** : Specific Minceur Cellulite<sup>®</sup> et Full Minceur System<sup>®</sup> contiennent deux plantes refermant des composants aux propriétés stimulantes, dont l'association peut provoquer ou aggraver une stimulation cardiovasculaire. Il s'agit de la caféine du thé vert et de la synéphrine extraite de l'écorce d'orange amère : toutefois, la partie de la plante utilisée pour la fabrication du premier complément alimentaire n'est pas précisée.

Il ne faudra donc pas omettre de s'informer sur l'existence d'une hypertension artérielle lors du conseil de ce produit.

## **2.3. Les interactions médicamenteuses et précautions d'emploi**

### **2.3.1. Les tanins**

Le thé noir doit toujours être pris à distance des médicaments. L'astringence de ses tanins ralentit le transit intestinal, et retarde ainsi l'absorption des médicaments.

D'autre part, il peut former des complexes avec les groupements azotés de médicaments appartenant aux classes suivantes [55], [148] :

- les alcaloïdes, sauf les morphiniques
- les neuroleptiques azotés
- les antidépresseurs.

L'absorption des sels de fer est inhibée par complexation avec les tanins du thé. On conseille donc de prendre ces premiers à jeun, et de ne pas consommer de thé pendant les repas.

### **2.3.2. La caféine [55]**

On déconseille la prise de caféine avec un traitement par l'énoxacine, provoquant l'augmentation des concentrations plasmatiques de la première.

L'éphédrine, actuellement encore disponible sur Internet, voit ses effets indésirables majorés par l'association avec la caféine. Or, cette interaction peut difficilement être interceptée à l'officine.

De plus, les personnes souffrant d'hyperthyroïdie, de troubles du rythme cardiaque ou d'une cirrhose hépatique doivent limiter leur consommation journalière de caféine à 100 mg.

Il a été montré que la consommation régulière de 300 à 600 mg de caféine fait augmenter les taux plasmatiques de cholestérol, accroissant ainsi le risque cardiovasculaire.

Une dose journalière régulière de 800 à 1000 mg de caféine augmente le risque d'hypertension artérielle.

### **2.3.3. Autres précautions d'emploi**

De plus, il faudra tenir compte de l'effet anti-agrégant plaquettaire, cité dans les propriétés cardiovasculaires du thé. Aucune information n'est présente dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) ; il faudra toutefois être vigilant pour les patients sous



traitement anticoagulant. De plus, il a été montré que la consommation régulière de 800 à 1000 mg de caféine augmente l'agrégation plaquettaire [55].

Le thé contenant de la vitamine K, il faudra veiller aux variations possibles de l'INR des personnes sous traitement par des anticoagulants oraux [71].

Du fait de la forte teneur du thé en potassium, les personnes atteintes d'insuffisance rénale doivent réduire leur consommation [71].

Les préparations orales de thé sont destinées aux adultes et enfants de plus de 12 ans.

Par précaution, et en raison d'un manque d'études, celles-ci sont déconseillées chez les femmes enceintes. [99]

## **2.4. Hépatotoxicité du thé ?**

L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a suspendu le 07/04/2003 l'AMM de la spécialité Exolise<sup>®</sup> (indiqué en complément des régimes amaigrissants, pour diminuer l'absorption des lipides et stimuler la thermogénèse) des laboratoires Arkopharma, commercialisée depuis 1999 ; l'Espagne engagea la même procédure un peu plus tard. De plus, le laboratoire a décidé de retirer les lots dans tous les pays où Exolise<sup>®</sup> était commercialisé. La raison de cette suspension fut la notification de 13 cas d'atteintes hépatiques, dont 4 graves, en France et en Espagne. L'apparition débutait environ 50 jours après le début de la cure, et évoluait favorablement après l'arrêt.

L'Afssaps a estimé que la toxicité émanait du mode de préparation de la spécialité : il s'agissait d'un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert. L'Agence précisait, que les mêmes précautions concernant une possible hépatotoxicité, ne s'appliquaient pas aux spécialités renfermant un extrait hydro-alcoolique faible, un extrait aqueux ou de la poudre de feuilles de thé. [135] (voir [Annexe 2](#))

Pourtant, en 2006, des chercheurs Marseillais ont essayé de reproduire l'hépatotoxicité d'Exolise<sup>®</sup> sur des rats Wistar. Ils supposaient que l'éthanol à 80%, utilisé comme solvant dans la fabrication d'Exolise<sup>®</sup>, était capable d'extraire des composés hépatotoxiques du thé. En comparant les effets de l'extrait hydro-alcoolique de thé vert dosé à 2000 mg/kg de poids corporel, d'un extrait aqueux dosé à 1400 mg/kg ou du véhicule hydro-alcoolique seul, aucune hépatotoxicité n'a été observée après 12 semaines d'administration. De même, l'administration pendant 6 semaines du véhicule seul et d'un extrait dosé à 2500 mg/kg de thé

vert avec du chlorure de méthylène, un solvant susceptible d'extraire des composés hépatotoxiques apolaires, n'a révélé aucune hépatotoxicité. Les posologies utilisées sont 80 à 900 fois supérieures à celles d'Exolise<sup>®</sup>.

Les chercheurs n'ont donc pu imputer l'hépatotoxicité ni aux doses trop élevées, ni au solvant. D'autres explications seront nécessaires, comme par exemple une prédisposition. [162]

Le supplément diététique Herbalife<sup>®</sup>, disponible sur Internet, contient entre autres du thé vert. Durant l'année 2008, plusieurs cas d'hépatites ont été notés chez des femmes âgées de 47 à 57 ans. Deux sœurs ont développé une hépatite symptomatique ictérique avec une élévation des transaminases au-delà de 1000 UI/L. Un arrêt du complément a fait régresser les symptômes, alors que dans le cas inverse on observait une évolution vers une hépatite chronique traitée par des glucocorticoïdes.

Ces données nous indiquent d'une part une possible prédisposition familiale à l'hépatotoxicité. D'autre part, on ne peut exclure le rôle des autres ingrédients dans l'hépatotoxicité.

La compagnie Herbalife<sup>®</sup> nie l'implication de leur spécialité dans le développement de l'hépatite, arguant qu'aucun mécanisme de toxicité n'a été mis en évidence, et que les constituants font partie d'autres compléments « naturels ».

Pourtant, les chercheurs ayant publié les données concernant la toxicité, ont évalué qu'environ 25 à 30 consommateurs sur 100 000 développent une hépatotoxicité, sachant que ces données sont certainement sous-estimées. [141]

D'autres preuves de la toxicité hépatique ont été fournies en 2006 :

En utilisant des hépatocytes isolés, la toxicité par ordre décroissant des catéchines est la suivante : EGC, ECg, acide gallique, EC. Les principaux mécanismes évoqués sont le dégonflement des mitochondries et la formation d'ERO.

La reproduction de l'expérience *in vivo* a montré une élévation des ALAT (Alanine Amino Transférase), à côté d'une métabolisation efficace de l'acide gallique par les réactions de phase I et II, ainsi que la formation d'un complexe avec le fer.

Malheureusement, cette étude ne fournit pas plus de détails concernant les conditions de survenue de l'hépatotoxicité observée. [29]

En 2009, on a rapporté le développement de réactions inflammatoires, cholestases et stéatoses. L'arrêt de la prise de thé vert a fait régresser les symptômes ; 20% des patients ont

vu réapparaître les symptômes lors d'un rechallenge. L'EGCg était probablement le principal composant responsable. [70]

On peut donc conclure que tout ce qui est naturel n'est pas anodin, comme on a tendance à croire. Cela ne doit pas engendrer un refus de leur consommation, mais un respect des posologies, des précautions d'emploi, des interactions médicamenteuses et des effets secondaires.

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

Le thé, deuxième boisson mondiale, est réputé depuis longtemps en Asie pour ses propriétés médicinales. Celles-ci furent découvertes plus tard par les Occidentaux, avec les premières importations du thé par les Hollandais.

La drogue, utilisée telle quelle ou servant de base à divers extraits, est la feuille de thé, dont la description est fournie dans l'étude botanique.

Parmi les nombreux composés chimiques de la feuille, on a pu retenir que ceux majoritairement impliqués dans les effets thérapeutiques observés, sont les polyphénols (principalement les catéchines, leurs formes estérifiées et les théaflavines), la caféine et un acide aminé propre au thé, la théanine.

Ces applications thérapeutiques ont été démontrées dans de nombreuses études *in vitro*, puis *in vivo* sur l'animal et l'homme.

La caféine, également retrouvée au niveau d'autres plantes aux bases xanthiques, est depuis longtemps connue pour ses propriétés stimulantes du système nerveux central et cardiovasculaire, de la diurèse, de la lipolyse, des fibres musculaires striées, ainsi que pour son action relaxante des fibres musculaires lisses.

Toutefois, les catéchines, et essentiellement l'EGCg, sont responsables de la plupart des effets bénéfiques du thé sur notre organisme ; oxydées par la fermentation, leur présence est majoritaire dans le thé vert.

Les travaux de recherche ont relevé les propriétés anti-oxydantes du thé vert, protégeant les cellules et l'ADN de la dégradation par les radicaux libres.

Ainsi, les catéchines, en association avec les théaflavines, protègent le système cardiovasculaire en inhibant la peroxydation lipidique et réduisant les lipides sanguins (cholestérol total, LDL-cholestérol et triglycérides), responsables de la formation de la plaque d'athérome.

Le pouvoir anti-oxydant et antiradicalaire des catéchines du thé présente son plus grand intérêt dans la prévention anticancéreuse.

Les catéchines inhibent la progression du cycle cellulaire, induisent l'apoptose ou inhibent la néovascularisation, privant les cellules tumorales de leurs nutriments.

Les études sont de plus en plus nombreuses, certaines se limitant aux essais *in vitro* et sur des animaux. Or, de nos jours, ces études sont encore difficilement extrapolables à l'être humain.

Certains résultats d'études épidémiologiques humaines divergent pour un même type de cancer. Les causes possibles peuvent être une trop grande divergence du protocole expérimental, concernant notamment le questionnaire sur la consommation du thé, une mauvaise interprétation des résultats, ou l'ignorance de la posologie exacte permettant un effet protecteur sans engendrer une toxicité.

Les études *in vitro* ont montré des résultats prometteurs pour le cancer oral, le cancer de la prostate et du sein.

L'action sur le cancer du poumon et le cancer cutané est très prometteuse chez les animaux. Le cancer gastrique induit par *Helicobacter pylori*, est efficacement prévenu par les catéchines. D'autres actions protectrices ont été retenues chez des animaux pour le cancer oral, de l'œsophage, hépatique et colorectal.

Lors des études épidémiologiques humaines, on peut retenir l'action prédominante du thé vert sur deux types de cancer : celui de la prostate et du sein. La protection contre le cancer colorectal semble également prometteuse.

Pourtant, les résultats des études du cancer oral et de celui du poumon sont divergents.

La prévention du cancer gastrique par les catéchines semble être nulle.

Les études ont relevé d'autres propriétés intéressantes des catéchines, présentant un futur intérêt thérapeutique :

Les catéchines exercent une action anti-inflammatoire, elles sont douées d'un pouvoir bactéricide, préviennent l'ostéoporose chez les femmes ménopausées buvant régulièrement du thé, et leur consommation régulière permet de réduire les valeurs de la glycémie à jeun.

En associant les propriétés des catéchines à celles de la caféine, on peut efficacement lutter contre le fléau actuel de l'obésité.

Finalement, le thé et ses préparations sont traditionnellement utilisés à l'officine dans les états de fatigue passagers et pour faciliter la perte de poids dans le cadre d'un régime amaigrissant. Pourtant, il ne faut pas oublier que quelques cas d'hépatotoxicité, certes discutées, ont été recensés et ont conduit au retrait de certaines spécialités.

Il ne faudra donc pas négliger cet effet indésirable à long terme, pouvant apparaître avec l'utilisation d'extraits de catéchines à fortes doses, dans le cadre d'études scientifiques.

Pourtant, il faut conclure qu'une consommation modérée de thé est sans risque.

On peut donc conclure que la boisson millénaire qu'est le thé vert, présente un intérêt certain pour le maintien de notre état de santé. Toutefois, des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer les observations réalisées *in vitro* ou *in vivo*.

## **GLOSSAIRE :**

- ACC : Acétyl Co-enzyme A Carboxylase
- ALAT : Alanine Amino Transférase
- AMA : Agence Mondiale Antidopage
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPK : Protéine Kinase activée par l'AMP (Adénosine MonoPhosphate)
- ARNm : Acide Ribonucléique Messager
- BEIC : British East India Company
- bFGF : basic Fibroblast Growth Factor
- CA : Aberrations chromosomiques
- COMT : Catéchol-O-méthyl transférase
- COX : Cyclo-oxygénase
- CPG : Chromatographie en phase gazeuse
- EC : Epicatéchine
- ECg : Epicatéchine gallate
- EGC : Epigallocatechine
- EGCg : Epigallocatechine gallate
- EGFR : Récepteur du Facteur de Croissance Epithélial
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- gp : glycoprotéine
- GSH : Glutathion
- HbA1c : Hémoglobine glyquée
- HDL : High Density Lipoproteins
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- kcal : Kilocalories
- LDL : Low Density Lipoproteins
- LHS : Lipase Hormone-Sensible
- LPS : Lipo-polysaccharide
- MAO : Mono-Amino-Oxydase
- OR : Odds Ratio
- PAL : Phosphatase alcaline

- PDE : Phosphodiesterase
- PGE2 : Prostaglandine E2
- PKA : Protéine kinase A
- PKC : Protéine kinase C
- PSA : Antigène Prostatique Spécifique
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- SCE : Echange de chromatides sœurs
- SERBP-1 : Sterol Response Element Binding Protein
- SOD : Superoxyde dismutase
- TF : Théaflavines
- TF-1 : Théaflavine
- TF-2 : Théaflavine-3-digallate
- TF-3 : Théaflavine-3,3'-digallate
- TG : Triglycérides
- TR : Théarubigènes
- UFC : Unité de Formation de Colonies
- VEA :  $\alpha$ -tocophérol acétate
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- VES :  $\alpha$ -tocophérol succinate
- VOC : Vereeningde Oostindisch Compagnie



# **ANNEXES :**

## **Annexe 1 : Monographies de la Pharmacopée française**

### **THÉ VERT**

#### **Camelliae sinensis non fermentata folia**

La partie utilisée du thé vert est constituée par la feuille, jeune, non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (= *C. thea* Link) et de ses variétés cultivées. Le thé vert contient au minimum 2,0 pour cent de caféine ( $M_r$  194,2), calculé par rapport à la drogue desséchée.

#### **CARACTÈRES**

Le thé vert est une feuille vert grisâtre ; son odeur est faible ; sa saveur est âcre et astringente.

Le thé vert se présente sous forme de feuilles roulées, souvent repliées, tordues sur elles-mêmes, entières ou incisées avant leur enroulement.

La feuille, privée de pétiole, est ovale, allongée, acuminée. A partir du quart inférieur, elle présente, sur ses bords, des dents d'une forme particulière composées d'une sorte de coussinet portant une pointe de petite taille, noirâtre, recourbée en forme de griffe. De la nervure médiane se détachent des nervures secondaires qui, à une faible distance des bords du limbe, se recourbent pour s'anastomoser en arc. Des poils tecteurs, coniques et flexueux, sont abondants à la face inférieure des feuilles.

*Examinée au microscope*, la section transversale du thé vert présente une nervure proéminente à la face inférieure. Colorée par le réactif carmino-vert aluné R, la nervure principale présente un arc libéro-ligneux, de structure secondaire, entouré de fibres péricycliques lignifiées. L'épiderme inférieur du limbe est stomatifère et porte des poils tecteurs, unicellulaires, coniques, flexueux, à parois épaissies. Le mésophylle, hétérogène asymétrique, comporte une seule assise de parenchyme palissadique et plusieurs assises d'un parenchyme lacuneux dans lequel sont incluses de grosses sclérites ramifiées pouvant s'étendre d'un épiderme à l'autre. Des macles d'oxalate de calcium sont présentes dans tous les parenchymes.

*Examiné au microscope*, dans le réactif lactique R, le thé vert pulvérisé (300), vert grisâtre, présente des fragments de limbe comportant l'épiderme supérieur non stomatifère, le parenchyme chlorophyllien palissadique et le parenchyme lacuneux dans lequel sont incluses de grosses sclérites, jaune vif, ramifiées et des macles d'oxalate de calcium. L'épiderme inférieur comporte des stomates entourés de 3 ou 4 cellules annexes, ces poils tecteurs, unicellulaires, flexueux, à extrémité conique et à parois épaissies.

Janvier 1994.

**IDENTIFICATION**

- A. Le thé vert présente les caractères macroscopiques précédemment décrits.
- B. Examiné au microscope, le thé vert pulvérisé (300) présente les caractères microscopiques précédemment décrits.

**ESSAI**

**Éléments étrangers** (V.4.2). Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 2,0 pour cent.

**Chromatographie.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GF<sub>254</sub> R.

*Solution à examiner.* A 1 g de thé vert pulvérisé, ajoutez 5 ml d'alcool à 60 pour cent V/V. Laissez macérer à 40 °C, en agitant continuellement pendant 15 min. Filtrez.

*Solution témoin (a).* Solution de caféine R à 0,25 pour cent m/V dans l'alcool à 60 pour cent V/V.

*Solution témoin (b).* Solution saturée de théobromine R à environ 0,50 pour cent m/V dans un mélange de 40 volumes d'alcool R et de 60 volumes de chlorure de méthylène R. Filtrez.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes, 20 µl de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 5 volumes de méthanol R et de 95 volumes de chlorure de méthylène R. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 5 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux bandes principales d'atténuation de fluorescence semblables quant à leur position respective aux bandes des chromatogrammes obtenus avec chacune des solutions témoins. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique concentré R et d'alcool R. Pulvérisez ensuite une solution préparée extemporanément en dissolvant 1 g d'iode R et 1 g d'iodure de potassium R dans 100 ml d'alcool R. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande principale, brun rougeâtre, semblable quant à sa position et sa coloration à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande secondaire, brune, souvent de très faible intensité, semblable quant à sa position et sa coloration à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

**Perte à la dessiccation** (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g de thé vert, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 8,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Déterminé sur 1,00 g de thé vert pulvérisé, le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 9,0 pour cent.

#### DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (V.6.20.4).

*Solution à examiner.* A 1,00 g ( $m_1$ ) de thé vert pulvérisé (300), ajoutez 50 ml de méthanol R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir. Filtrez. Rincez le filtre avec 10 ml de méthanol R. Reprenez le résidu avec 50 ml de méthanol R. Traitez comme précédemment. Réunissez les filtrats et les solutions de rinçage dans un flacon jaugé de 200,0 ml et complétez à 200,0 ml avec du méthanol R. Introduisez 25,0 ml de la solution dans un ballon, évaporez à siccité sous pression réduite. Reprenez le résidu avec la phase mobile, transvasez quantitativement dans un flacon jaugé de 100,0 ml et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin.* Dans un flacon jaugé de 100,0 ml, dissolvez 0,030 g ( $m_2$ ) de caféine R dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Introduisez 10,0 ml de cette solution dans un flacon jaugé de 100,0 ml et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5  $\mu$ m) ;
- comme phase mobile à un débit de 1 ml par minute, un mélange de 35 volumes de méthanol R et de 65 volumes d'eau ;
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 272 nm ;
- un injecteur à boucle.

Injectez des volumes appropriés de chaque solution.

Calculez la teneur en caféine à l'aide de l'expression :

$$\frac{m_2 \times A_1 \times 80}{m_1 \times A_2} \times \frac{100}{100 - h}$$

$A_1$  = aire du composé dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

$A_2$  = aire du composé dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ;

$h$  = perte à la dessiccation, en pour cent.

**Janvier 1994.**

#### CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

## THÉ NOIR

### *Camelliae sinensis fermentata folia*

La partie utilisée du thé noir est constituée par la feuille, jeune, fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud, puis séchée, de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (= *C. thea* Link) et de ses variétés cultivées. Le thé noir contient au minimum 2,5 pour cent de caféine ( $M_r$  194,2), calculé par rapport à la drogue desséchée.

#### CARACTÈRES

Le thé noir est une feuille brun noirâtre ; son odeur est aromatique ; sa saveur est astringente.

Le thé noir se présente sous forme de fragments irréguliers, plus ou moins enroulés.

La feuille est ovale, allongée, acuminée. A partir du quart inférieur, elle présente, sur ses bords, des dents d'une forme particulière composées d'une sorte de coussinet portant une pointe de petite taille, noirâtre, recourbée en forme de griffe. De la nervure médiane se détachent des nervures secondaires qui, à une faible distance des bords du limbe, se recourbent pour s'anastomoser en arc. Des poils tecteurs, coniques et flexueux, sont abondants à la face inférieure des feuilles.

*Examinée au microscope*, la section transversale du thé noir présente une nervure proéminente à la face inférieure. Colorée par le réactif carmino-vert aluné R, la nervure principale présente un arc libéro-ligneux, de structure secondaire, entouré de fibres péricycliques lignifiées. L'épiderme inférieur du limbe est stomatifère et porte des poils tecteurs, unicellulaires, coniques, flexueux, à parois épaissies. Le mésophylle, hétérogène asymétrique, comporte une seule assise de parenchyme palissadique et plusieurs assises d'un parenchyme lacuneux dans lequel sont incluses de grosses sclérites ramifiées pouvant s'étendre d'un épiderme à l'autre. Des macles d'oxalate de calcium sont présentes dans tous les parenchymes.

*Examiné au microscope*, dans le réactif lactique R, le thé noir pulvérisé (300), noirâtre, présente des fragments de limbe comportant l'épiderme supérieur non stomatifère, le parenchyme chlorophyllien palissadique et le parenchyme lacuneux dans lequel sont incluses de grosses sclérites, jaune vif, ramifiées et des macles d'oxalate de calcium. L'épiderme inférieur comporte des stomates entourés de 3 ou 4 cellules annexes, des poils tecteurs, unicellulaires, flexueux, à extrémité conique et à parois épaissies.

Janvier 1994.

**IDENTIFICATION**

- A. Le thé noir présente les caractères macroscopiques précédemment décrits.
- B. Examiné au microscope, le thé noir pulvérisé (300) présente les caractères microscopiques précédemment décrits.

**ESSAI**

**Éléments étrangers** (V.4.2). Le taux des éléments étrangers n'est pas supérieur à 2,0 pour cent.

**Chromatographie.** Opérez par chromatographie sur couche mince (V.6.20.2) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice GF<sub>254</sub> R.

*Solution à examiner.* A 1 g de thé noir pulvérisé, ajoutez 5 ml d'alcool à 60 pour cent V/V. Laissez macérer à 40 °C, en agitant continuellement pendant 15 min. Filtrez.

*Solution témoin (a).* Solution de caféine R à 0,25 pour cent m/V dans l'alcool à 60 pour cent V/V.

*Solution témoin (b).* Solution saturée de théobromine R à environ 0,50 pour cent m/V dans un mélange de 40 volumes d'alcool R et de 60 volumes de chlorure de méthylène R. Filtrez.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes, 20 µl de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 5 volumes de méthanol R et de 95 volumes de chlorure de méthylène R. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 5 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux bandes principales d'atténuation de fluorescence semblables quant à leur position respective aux bandes des chromatogrammes obtenus avec chacune des solutions témoins. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'acide chlorhydrique concentré R et d'alcool R. Pulvérisez ensuite une solution préparée extemporanément en dissolvant 1 g d'iode R et 1 g d'iodure de potassium R dans 100 ml d'alcool R. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande principale, brun rougeâtre, semblable quant à sa position et sa coloration à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande secondaire, brune, souvent de très faible intensité, semblable quant à sa position et sa coloration à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

**Perte à la dessiccation** (V.6.22). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g de thé noir, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 8,0 pour cent.

**Cendres totales** (V.3.2.16). Déterminé sur 1,00 g de thé noir pulvérisé, le taux des cendres totales n'est pas supérieur à 9,0 pour cent.

#### DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (V.6.20.4).

*Solution à examiner.* A 1,00 g ( $m_1$ ) de thé noir pulvérisé (300), ajoutez 50 ml de méthanol R. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir. Filtrez. Rincez le filtre avec 10 ml de méthanol R. Reprenez le résidu avec 50 ml de méthanol R. Traitez comme précédemment. Réunissez les filtrats et les solutions de rinçage dans un flacon jaugé de 200,0 ml et complétez à 200,0 ml avec du méthanol R. Introduisez 25,0 ml de la solution dans un ballon, évaporez à siccité sous pression réduite. Reprenez le résidu avec la phase mobile, transvasez quantitativement dans un flacon jaugé de 100,0 ml et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

*Solution témoin.* Dans un flacon jaugé de 100,0 ml, dissolvez 0,030 g ( $m_2$ ) de caféine R dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec le même solvant. Introduisez 10,0 ml de cette solution dans un flacon jaugé de 100,0 ml et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R (5  $\mu$ m) ;
- comme phase mobile à un débit de 1 ml par minute, un mélange de 35 volumes de méthanol R et de 65 volumes d'eau ;
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 272 nm ;
- un injecteur à boucle.

Injectez des volumes appropriés de chaque solution.

Calculez la teneur en caféine à l'aide de l'expression :

$$\frac{m_2 \times A_1 \times 80}{m_1 \times A_2} \times \frac{100}{100 - h}$$

$A_1$  = aire du composé dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

$A_2$  = aire du composé dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ;

$h$  = perte à la dessiccation, en pour cent.

Janvier 1994.

#### CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

Annexe 2 : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique EXOLISE® (gallate d'épigallocatechol)

07/04/2003

EXOLISE® est un médicament de phytothérapie préparé à partir d'un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*), proposé en complément de régimes amaigrissants. En France, il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 1999 (laboratoires Arkopharma).

Depuis 1999, 13 cas d'atteinte hépatique, dont 4 graves, ont été recensés chez des patients recevant EXOLISE®. 9 cas ont été notifiés en France et 4 en Espagne. Ces atteintes hépatiques rares (1 cas pour 100.000 boîtes) sont apparues en moyenne 50 jours après le début du traitement et, dans la majorité des cas, ont évolué favorablement à l'arrêt du traitement. Cependant, un cas pour lequel la responsabilité d'EXOLISE® ne peut pas être exclue a nécessité une transplantation hépatique.

Après avis de la Commission nationale de pharmacovigilance, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique EXOLISE®. Un retrait de tous les lots disponibles sur le marché, accompagné d'une information aux pharmaciens d'officine, a été effectué le 4 avril 2003.

Les autorités de santé espagnoles suspendent également l'AMM d'EXOLISE® et effectueront le retrait des lots de cette spécialité le 7 avril 2003.

Par ailleurs, les laboratoires Arkopharma ont informé l'Afssaps de leur décision de suspendre la commercialisation de leur spécialité dans les pays où ce médicament est commercialisé.

L'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé et du grand public sur le fait que cette décision concerne une spécialité dont le mode de préparation est particulier (extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert). Cette décision ne s'applique pas aux autres médicaments composés de thé vert (extrait hydro-alcoolique faible, extrait aqueux et poudre de feuille) autorisés en France. Elle ne remet pas en question l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation.

## **INDEX DES FIGURES :**

<b>Figure 1</b> : Galette de thé .....	27
<b>Figure 2</b> : Un "tea clipper" .....	33
<b>Figure 3</b> : Boston Tea Party .....	34
<b>Figure 4</b> : Un label de la maison Mariage Frères .....	35
<b>Figure 5</b> : La plante <i>Camellia sinensis</i> .....	44
<b>Figure 6</b> : Face inférieure de la feuille, présentant de nombreux stomates, et des poils tecteurs unicellulaires, coniques, flexueux à paroi épaisse.....	47
<b>Figure 7</b> : Face supérieure de la feuille, comportant des poils tecteurs unicellulaires, coniques, flexueux à paroi épaisse. ....	47
<b>Figure 8</b> : Sclérites ramifiées ou "astroclérites", pouvant s'étendre d'un épiderme à l'autre..	48
<b>Figure 9</b> : Une plantation de thé en Inde .....	51
<b>Figure 10</b> : Cueillette de thé au Japon .....	53
<b>Figure 11</b> : Les différentes cueillettes du thé .....	54
<b>Figure 12</b> : Le flétrissoir .....	56
<b>Figure 13</b> : Le roulage .....	57
<b>Figure 14</b> : La dessiccation.....	58
<b>Figure 15</b> : Différents tamiseurs .....	59
<b>Figure 16</b> : La fabrication du thé selon le procédé CTC .....	60
<b>Figure 17</b> : Structure de base des flavonoïdes .....	73
<b>Figure 18</b> : Structure de base des catéchines .....	74
<b>Figure 19</b> : Epicatéchine (EC) .....	75
<b>Figure 20</b> : Gallate d'epicatéchine (ECg).....	64
<b>Figure 21</b> : Epigallocatechine (EGC).....	75
<b>Figure 22</b> : Gallate d'epigallocatechine (EGCg).....	64
<b>Figure 23</b> : Structure générale des flavonols .....	76
<b>Figure 24</b> : Acide caféique .....	77
<b>Figure 25</b> : Acide gallique .....	78
<b>Figure 26</b> : Schéma simplifié de la synthèse des théaflavines du thé noir .....	79
<b>Figure 27</b> : Théaflavine (TF-1).....	80
<b>Figure 28</b> : Théaflavine-3-gallate (TF-2) .....	80
<b>Figure 29</b> : Théaflavine-3,3'-digallate (TF-3).....	81



<b>Figure 30</b> : Transformation des catéchines lors de la fermentation du thé.....	81
<b>Figure 31</b> : Structure des bisflavonols du thé noir.....	82
<b>Figure 32</b> : Caféine .....	83
<b>Figure 33</b> : Théophylline .....	84
<b>Figure 34</b> : Théobromine.....	85
<b>Figure 35</b> : Théanine.....	87
<b>Figure 36</b> : Structure de base des catéchines .....	103
<b>Figure 37</b> : Structure générale des flavonols .....	104
<b>Figure 38</b> : Epicatéchine (EC).....	104
<b>Figure 39</b> : Epigallocatechine (EGC) .....	94
<b>Figure 40</b> : Gallate d'epicatechine (ECg).....	104
<b>Figure 41</b> : Gallate d'epigallocatechine (EGCg).....	94
<b>Figure 42</b> : Structure de base des flavonols non glycosylés.....	105
<b>Figure 43</b> : Schéma simplifié des différentes étapes de l'oxydation des LDL .....	111
<b>Figure 44</b> : Schéma simplifié de la formation de la plaque d'athérome .....	112
<b>Figure 45</b> : Cycle autocatalytique induit par la cytotoxicité des LDL oxydés .....	112
<b>Figure 46</b> : Théaflavine (TF-1).....	120
<b>Figure 47</b> : Théaflavine -3- gallate (TF-2).....	110
<b>Figure 48</b> : Théaflavine-3,3'-digallate (TF-3).....	121
<b>Figure 49</b> : La lipolyse dans les adipocytes.....	130
<b>Figure 50</b> : Le cycle cellulaire : ses quatre phases et le stade G0. ....	138

## **INDEX DES TABLEAUX :**

<b>Tableau 1</b> : Evolution de la production mondiale de thé de 2000 à 2006, exprimée en milliers de tonnes par an.....	38
<b>Tableau 2</b> : Table d'infusion des différentes couleurs de thé .....	64
<b>Tableau 3</b> : Quelques variétés de thé d'origines géographiques diverses.....	65
<b>Tableau 4</b> : Composition chimique de la feuille de thé, exprimée en pourcentage par rapport au poids sec de la drogue.....	69
<b>Tableau 5</b> : Evolution de la composition chimique lors de la maturation de la feuille de thé, exprimée en croix .....	70
<b>Tableau 6</b> : Variation des composants de l'infusé de thé vert et noir, exprimés en pourcentage par rapport au poids sec, après évaporation. ....	71
<b>Tableau 7</b> : Principales catéchines du thé et leurs substitutions relatives .....	75
<b>Tableau 8</b> : Principaux flavonols du thé et leurs substitutions relatives .....	76
<b>Tableau 9</b> : Composition de la feuille de thé en vitamines du groupe B .....	85
<b>Tableau 10</b> : Tableau comparatif des premiers potentiels redox des catéchines et flavonols, mesurés par voltamétrie différentielle avec une électrode de référence au calomel saturé, à 20°C et un pH de 6,15.....	105
<b>Tableau 11</b> : Tableau comparatif des premiers potentiels redox de catéchines et théaflavines, mesurés par voltamétrie différentielle avec une électrode de référence au calomel saturé, à 20°C et un pH de 6,15.....	121
<b>Tableau 12</b> : Extrait de la liste A (Pharmacopée française).....	175
<b>Tableau 13</b> : Extrait de la liste des indications thérapeutiques (Cahiers de l'Agence).....	169
<b>Tableau 14</b> : Spécialités à base de thé commercialisées en France.....	179

## **BIBLIOGRAPHIE :**

[1] AHMED S, MAROTTE H, KWAN K, RUTH JH, CAMPBELL PL, RABQUER BJ, PAKOZDI A, KOCH AE. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(38):14692-7.

[2] ALBIN Michel. Encyclopedia Universalis. *Dictionnaire de la Botanique*. Paris : Editions Encyclopedia Universalis et Michel Albin, 1999, p. 22-37, p. 414-417, p. 892-905, p. 1280-1291.

[3] ALDINI G, YEUM KJ, CARINI M, KRINSKY NI, RUSSEL RM. (-)-Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative damage in both the aqueous and lipid compartments of human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. March 2003; 302(2):409-14.

[4] ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW. Green tea. Monograph. *Altern Med Rev*. 2000; 5(4):372-375.

[5] ASHIDA H, FURUYASHIKI T, NAGAYASU H, BESSHO H, SAKAKIBARA H, HASHIMOTO T, KANAZAWA K. Anti-obesity actions of green tea : possible involvements in modulation of the glucose uptake system and suppression of the adipogenesis-related transcription factors. *Biofactors*. 2004; 22(1-4):135-40.

[6] BALENTINE D.A., WISEMAN Sheila A., BOUWENS Lisbeth C.M., MALVY D. Chimie des flavonoïdes du thé, *Cah. Nutr. Diét.*, 2000, vol. 35, supplément 1, p. 1S13-1S21.

[7] BANERJEE B, CHAUDHURI T.C.. *Therapeutic Effects of Tea*. Enfield : Science Publishers, Inc., 2005, iv-206 p.

[8] BECAUD Nadia. *Le thé : La culture chinoise du thé*. 2<sup>e</sup> édition, Lyon : Editions Stéphane Bachès, 2004, 3-143 p.

[9] BELL SJ, GOODRICK GK. A functional food product for the management of weight. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002; 42(2):136-78.

[10] BETTUZZI S, BRAUSI M, RIZZI F, CASTAGNETTI G, PERACCHIA G, CORTI A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate cancer intraepithelial neoplasia : a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*. January 2006; 66(2):1234 -40.

[11] BRUNETON Jean. *Pharmacognosie. Phytochimie : Plantes médicinales*. 3<sup>e</sup> édition, Paris : Editions TEC & DOC, Cachan : Editions Médicales Internationales, 1999, p. 239-249, p. 309-327, p. 369-388, p. 1070-1079.

[12] CHA SANGLANEE Kitti, DONZEL Catherine, MELCHIOR-DURAND Stéphane, STELLA Alain. *L'ABCdaire du Thé*, Paris : Flammarion 1996, 6-119 p.

[13] CHANTRE P, LAIRON D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*. 2002; 9(1):3-8.

- [14] CHEN X, LI W, WANG H. More tea for septic patients? – Green tea may reduce endotoxin-induced release of high mobility group box 1 (HMGB1) and other pro-inflammatory cytokines. *Med Hypotheses*. 2006; 66(3):660-663.
- [15] CHOW HH, CAI Y, HAKIM IA, CROWELL JA, SHAI F, BROOKS CA, DORR RT, HARA Y, ALBERTS DS. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(9):3312-9.
- [16] CHOW HH, HAKIM IA, VINING DR, CROWELL JA, RNAGER-MOORE J, CHEW WM, CELAYA CA, RODNEY SR, HARA Y, ALBERTS DS. Effects of dosing condition on the oral bioavailability of green tea catechins after single-dose administration of Polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res*. June 2005; 11(12):4627-33.
- [17] COHEN Y., JACQUOT C.. *Pharmacologie*. 6<sup>e</sup> édition, Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p. 198- 202.
- [18] COVES Sara. Thé et Santé, Le thé : de la feuille à la tasse. *Cah. Nutr. Diét.*, 2000, vol. 35, supplément 1, p. 9-11.
- [19] CRETE P.. *Précis de botanique par P. Crété, Tome II : systématique des Angiospermes*. Paris : Editions Masson et Cie, 1969, p. 184-186.
- [20] DEVINE A, HODGSON JM, DICK IM, PRINCE RL. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(4):1243-7.
- [21] DEWICK Paul M. *Medicinal natural products : A Biosynthetic Approach*. England (West Sussex) : John Wiley & Sons Ltd., 1997, p. 135-138, p. 368.
- [22] DIEPVENS C, WESTERTERP KR, WESTERTERP-PLANTENGA MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 292:R77-R85.
- [23] DIEPVENS K, KOVACS EMR, VOGELS N, WESTERTERP-PLANTENGA MS. Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. *Physiol Behav*. 2006; 87(1):185-91.
- [24] DORVAULT F, revu par LECLERC J, HAZEBROUCQ G. *L'officine*, XXIII<sup>e</sup> édition, Paris : Editions Vigot, 1995, p.1784-1785.
- [25] DULLO AG, DURET C, ROHRER D, GIRARDIER L, MENSI N, FATHI M, CHANTRE P, VANDERMANDER J. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70:1040-5.
- [26] DULLO AG, GEISSLER CA, HORTON T, COLLINS A, MILLER DS. Normal caffeine consumption : influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1989; 49:44-50.

- [27] DULLOO AG, SEYDOUX J, GIRARDIER L, CHANTRE P, VANDERMANDER J. Green tea and thermogenesis : interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(4):252-8. [d'']
- [28] EDEAS Marvin (Dr.). *Les secrets de santé du thé*. Monaco, Alpen Editions, 2007, p.14-17.
- [29] GALATI G, LIN A, SULTAN AM, O'BRIEN PJ. Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea and phenolic acids and catechins. *Free Radic Biol Med*. 2006. 40(4); 570-80.
- [30] GAO YT, MCLAUGHLIN JK, BLOT WJ, JI BT, DAI QT, FRAUMENI JF Jr. Reduced risk of oesophageal cancer associated with green tea consumption. *J Natl Cancer Inst*. June 1994; 86(11):855-8.
- [31] GAUTIER Lydia. *Le Thé*. Genève : Aubanel, une marque des éditions Minerva, 2006, p.10-15, p. 19, p. 24, p. 42-55, p. 62-75, p. 108.
- [32] GOLDBOHM RA, HERTOOG MG, BRANTS HA, VAN POPPEL G, VAN DEN BRANDT PA. Consumption of black tea and cancer risk : a prospective cohort study. *J Natl Cancer Int*. January 1996; 88(2):93-100.
- [33] GRUENWALD Joerg, BRENDLER Thomas, JAENICKE Christof et autres. *PDR for herbal medicines*, Fourth Edition, Muntvale : Edition Thomson, 2007, p. 414-422.
- [34] GUILLAUME G (Dr), MACH-CHIEU (Dr). *Pharmacopée et Médecine traditionnelle chinoise : Plantes chinoises – Plantes occidentales*. 1<sup>e</sup> édition, Paris : Editions Présence, 1986, p. 502-503.
- [35] GUO Q, ZHAO B, LI M, SHEN S, XIN W. Studies on protective mechanisms of four components of green tea polyphenols against lipid peroxidation in synaptosomes. *Biochim Biophys Acta*. December 1996; 1304(3):210-22.
- [36] GUPTA S, CHAUDHURI T, GANGULY DK, GIRI AK. Anticlastogenic effects of black tea (World blend) and its two active polyphenols theaflavins and thearubigins in vivo in Swiss albino mice. *Life Sci*. October 2001; 69(23):27535-44.
- [37] HAQQI TM, ANTHONY DD, GUPTA S, AHMED N, LEE MS, KUMAR GK, MUKHTAR H. Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(8):4524-9.
- [38] HEGARTY VM, MAY HM, KHAW KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 71:1003-7.
- [39] HIGUCHI A, YONEMITSU K, KOREEDA A, TSUNENARI S. Inhibitory activity of epigallocatechin gallate (EGCg) in paraquat-induced microsomal lipid peroxidation--a mechanism of protective effects of EGCg against paraquat toxicity. *Toxicology*. February 2003; 183(1-3):143-9.

[40] HOLLMAN PC, VAN HET HOF KH, TIJBURG LB, KATAN MB. Addition of milk does not affect the absorption of flavonols from tea in man. *Free Radic Res.* March 2001; 34(3):297-300.

[41] HOSHIYAMA Y, KAWAGUCHI T, MIURA Y, MIZOUE Y, TOKUI N, YATSUYA H, SAKATA K, KONDO T, KIKUDI S, TOYOSHIMA H, HAYAKAWA N, TAMAKOSHI A, OHNO Y, YOSHIMURA T. A prospective study of stomach cancer death in relation to green tea consumption in Japan. *Br J Cancer.* July 2002; 87 (3):309-13.

[42] HOU Joseph (Dr) JIN Youyu (MD). *The Healing Power of Chinese Herbs and medicinal recipes.* New York : Harworth Press, 2005, 812 p.

[43] IDE R, FUJINO Y, HOSHIYAMA Y, MIZOUE T, KUBO T, PHAM TM, SHIRAM K, TOKUI N, SAKATAK, TAMAKOSHI A, YOSHIMURA T, JACC Study Group. A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan. *Ann Epidemiol.* October 2007; 17(10):821-6.

[44] IGARASHI K, HONMA K, YOSHINARI O, NANJO F, HARA Y. Effects of dietary catechins on glucose tolerance, blood pressure and oxidative status in Goto-Kakizaki rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53(6):496-500.

[45] INTRA J, KUO SM. Physiological levels of tea catechins increase cellular lipid antioxidant activity of vitamin C and vitamin E in human intestinal Caco-2 cells. *Chem Biol Interact.* August 2007; 169(2):91-99.

[46] JI BT, CHOW WH, HSING AW, MCLAUGHLIN JK, DAI Q, GAO YT, BLOT WJ, FRAUMENI JFJr. Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancer. *Int J Cancer.* January 1997; 70(3):255-8.

[47] JIAN L, XIE LP, LEE AH, BINNS CW. Protective effects of green tea against prostate cancer : a case-control study in southeast China. *Int J Cancer.* January 2004; 108(1):130-5.

[48] KATIYAR S, AGARWAL R, MUKHTAR H. Protective effects of green tea polyphenols administered by oral intubation against chemical carcinogen-induced forestomach and pulmonary neoplasia in A/J mice. *Cancer Lett.* September 1993; 73(2-3):167-72.

[49] KATIYAR SK., MUKHTAR H. Tea antioxidants in cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl.* 1997; 27:56-67.

[50] KOVACS E, LEJEUNE M, NIJS I, WESTERTERP-PLANTENGA MS. Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. *Br J Nutr.* 2004; 91:431-7.

[51] KURODA Yukiaki, HARA Yukihiro. *Health effects of tea and its catechines.* First Edition, New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004, ix-118 p.

[52] KYLE JA, MORRICE PC, McNEILL G, DUTHIE GG. Effects of infusion time and addition of milk on content and absorption of polyphenols from black tea. *J Agric Food Chem.* June 2007; 55(12):4889-94.

[53] LANDRY Yves, GIES Jean-Pierre. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique*. Première Edition, Paris : Dunod, 2003, p. 202.

[54] LANGLEY-EVANS SC. Antioxidant potential of green and black tea determined using the ferric reducing power (FRAP) assay. *Int J Food Sci Nutr*. May 2000; 51(3):181-8.

[55] LE MONITEUR DES PHARMACIES. Cahier II du n° 2642 du 23 septembre 2006.

[56] LEE MJ, MALIAKAL CL, MENG X, BONDOC FY, PRABHU S, LAMBERT G, MOHR S, YANG CS. Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans : formation of different metabolites and individual variability. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. October 2002; 11 (10 Pt 1):1025-32.

[57] Les Cahiers de l'Agence 3-Médicaments à base de plantes. 1998. Agence du Médicament, Paris.

[58] LI C, LEE MJ, SHENG S, MENG X, PRABHU S, WINNIK B, HUANG B, CHUNG JY, YAN S, HO CT, YANG CS. Structural identification of two metabolites of catechins and their kinetics in human urine and blood after tea ingestion. *Chem Res Toxicol*. March 2000; 13(3):177-84.

[59] LI W, ASHOK M, LI J, YANG H, SAMA AE, WANG H. A major ingredient of green tea rescues mice from lethal sepsis partly by inhibiting HMGB1. *PLoS ONE*. 2007; 2(11):e1153.

[60] LIM YC, LEE SH, SONG MH, YAMAGUCHI K, YOON JH, CHOI EC, BAEK SJ. Growth inhibition and apoptosis by (-)-epigallocatechin gallate are mediated by cyclin D1 suppression in head and neck squamous carcinoma cells. *Eur J Cancer*. December 2006; 42(18):3260-66.

[61] LIN CL, HUANG HC, LIN JK. Theaflavines attenuate hepatic lipid accumulation through activating AMPK in human HepG2 cells. *Journal of Lipid Research*, November 2007; vol. 48, p. 2334-2343.

[62] LIN RW, CHEN CH, WANG YH, HO ML, HUNG SH, CHEN IS, WANG GJ. (-)-Epigallocatechin gallate inhibition of osteoclastic differentiation via NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun*. February 2009; 379(4):1033-7.

[63] LIST P.HP, HÖRHAMMER L.. *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Vollständige (vierte) Ausgabe, Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1972, Dritter Band, Chemikalien und Drogen (AH-CH).

[64] LIU J, XING J, FEI Y. Green tea (*Camellia sinensis*) and cancer prevention : a systemic review of randomized trials and epidemiological studies. *Chin Med*. October 2002; 3:12.

[65] LU YP, LOU YR, XIE JG, PENG QY, LIAO J, YANG CS, HUANG MT, CONNEY AH. Topical application of caffeine or (-)-epigallocatechine gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. September 2002; 99(19):12455-12460.

- [66] LUTTGE U, KLUGE M, BAUER G. *Botanique : traité fondamental*. 3e édition, Paris : Editions TEC & DOC, p. 212, p. 221-225.
- [67] MACKENZIE T, LEARY L, BROOKS WB. The effect of an extract of green and black tea on glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus : double-blind randomized study. *Metabolism*. 2007; 56(1):1340-4.
- [68] MALAK Jean (Dr.). *Pharmacognosie et Phytothérapie Orientale*. Estinnes-au-Val : Medipharma ASBL.
- [69] MANACH Claudine, AZAÏS-BRAESCO Véronique, REMESY C, MORAND Christine. Biodisponibilité des polyphénols du thé. *Cah. Nutr. Diét.*, 2000, vol. 35, supplément 1, p. 1S46-1S55.
- [70] MAZZANTI G, MENNITI-IPPOLITO F, MORO PA, CASSETTI F, RASCETTI R, SANTUCCIO C, MASTRANGELO S. Hepatotoxicity from green tea : a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(4):331-41.
- [71] McKENNA Dennis J. (PhD), JONES Kenneth, HUGHES Kerry (MSc), with HUMPHREY Sheila (IBCLC). *Botanical Medicines : The Desk Reference for Major Herbal Supplements*. 2e édition : The Haworth Herbal Press<sup>®</sup>, 2002, p. 597-656.
- [72] MITTAL A, PIYATHILAKE C, HARA Y, KATIYAR SK. Exceptionally high protection of photocarcinogenesis by topical application of (-)-epigallocatechin-3-gallate in hydrophilic cream in SKH-1 hairless mouse model : relationship to inhibition of UVB-induced global DNA hypomethylation. *Neoplasia*. November 2003; 5(6):555-565.
- [73] MONTSEREN Jean. *Guide de l'amateur de thé*. Paris, Solar, 1999, 4-287 p.
- [74] MURASE T, NAGASAWA A, SUZUKI J, HASE T, TOKIMITSU I. Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity : stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(11):1459-64.
- [75] NAGAO T, HASE T, TOKIMITSU I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(6):1473-83.
- [76] NAGAO T, KOMINE Y, SOGA S, MEGURO S, HASE T, TANAKA Y, TOKIMITSU I. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malonaldehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:122-9.
- [77] PAJONK F, RIEDISSER A, HENKE M, MCBRIDE WH, FIEBICH B. The effects of tea on proinflammatory signalling. *BMC Med*. 2006; 4:28.
- [78] PANAGIOTAKOS DB, LIONIS C, ZEIMBEKIS A, GELASTOPOULOU K, PAPAIRAKLEOUS N, DAS UN, POLYCHRONOPOULOS E. Long-term tea intake is associated with reduced prevalence of (type 2) diabetes mellitus among elderly people from mediterranean islands : MEDIS epidemiological study. *Yonsei Med J*. 2009; 50(1):31-38.
- [79] PARAMASIVAME VL, KURAPATHY VPCM, DUVURU P, YUKIHIKO H, SIDDAVARAM N. Comparative evaluation of antiproliferative, antiangiogenic and apoptosis



inducing potential of black tea polyphenols in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *J Carcinogen*. 2007; 6:19.

[80] Pharmacopée française, Xe édition, Paris, Maisonneuve S.A. Editeur

[81] RAVINDRANATH MH, SARAVANAN TS, MONTECLARO CC, PRESSER N, JE X, SELVAN SR, BROSMAN S. Epicatechins Purified from green tea (*Camellia sinensis*) differentially suppress growth of gender-dependent human cancer cell lines. *Evid Based Complement Alternat Med*. June 2006; 3(2):237–247.

[82] RONALD L. PRIOR, GUOHUA CAO. Antioxidant Capacity and polyphenolic components of teas : Implication for altering in vivo antioxidant status. *P.S.E.B.M.*, 1999, vol.220, p. 255-261.

[83] ROSS Ivan A. *Medicinal Plants of the World, Volume 3 : Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses*. Totowa, New Jersey : Editions Humana Press, 2005, p.1-27.

[84] RUSSO M, TEDESCO I, IACOMINO G, PALUMBO R, GALAMO G, RUSSO GL. Dietary phytochemicals in chemoprevention of cancer. *Curr Med Chem - Immun, Endoc & Metab Agents*. November 2005; 5:61-72.

[85] SARTIPPOUR MR, HERBER D, ZHANG L, BEATTY P, ELASHOFF D, ELASHOFF R, GO VL, BROOKS MN. Inhibition of fibroblast growth factors by green tea. *Int J Oncol*. 2002; 21(3):487-91.

[86] SARTIPPOUR MR, SHAO ZM, HERBER D, BEATTY P, ZHANG L, LIU C, ELLIS L, LIU W, GO VL, BROOKS MN. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. *J Nutr*. 2002; 132(8):2307-11.

[87] SHIM JS, KANG MH, KIM YH, ROH JK, ROBERTS C, LEE IP. Chemoprevention effect of green tea (*Camellia sinensis*) among cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*. June 1995; 4(4):387-91.

[88] SICARD Bruno. Caféine et vigilance, *Pour la science*, 2002, n°298, p.47-52.

[89] SPENCER JP. Metabolism of tea flavonoids in the gastrointestinal tract. *J Nutr*. 2003; 133(10):3255S-3261S.

[90] SPICHIGER Rodolph-Eduard, SAVOLAINSEN Vincent, FIGEAT Murielle, JEANMOND Daniel. *Botanique systématique des plantes à fleurs : Une approche phylogénétique nouvelle des Angiospermes des régions tempérées et tropicales*. 2<sup>e</sup> édition, Lausanne : Presses Polytechniques et Universitaires romandes, 2002,p. 296-297.

[91] SUGANUMA M, OKABE S, ONIYAMA M, TADA Y, ITO H, FUJIKI H. Wide distribution of [3H](-)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol in mouse tissue. *Carcinogenesis*. October 1998; 19(10):1771-6.

[92] SUGANUMA M, OKABE S, SUEOKA N, MASTSUYAMA S, IMAI K, NAKACHI K, FUJIKI H. Green tea and cancer chemoprevention. *Mutat Res*. July 1999; 428(1):339-44.

- [93] SUKHTHANKAR M, YAMAGUCHI K, LEE SH, MCENTEE MF, ELING TE, HARA Y, BAEK SJ. A green tea component suppresses posttranslational expression of basic fibroblast growth factor in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2008; 134(7):1972-1980.
- [94] SWEETMAN Sean C.. *Martindale The Complete Drug Reference*. Thirty-third Edition, London-Chicago : Pharmaceutical Press, 2002, p. 761-763, p. 777-785, p. 1681.
- [95] TIPOE GL, LEUNG TM, HUNG MW, FUNG ML. Green tea polyphenols as an antioxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. June 2007; 7(2):135-44.
- [96] TSUBONO S, NISHINO Y, KOMATSU S, HSIEH CC, SATOH H, HSAMICHI S. Green tea and risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med*. March 2001; 344(9):632-6.
- [97] VALI B, RAO LG, EL-SOHEMY A. Epigallocatechin-3-gallate increases the formation of mineralized bone nodules by human osteoblastic-like cells. *J Nutr Biochem*. 2007; 18(5):341-7.
- [98] VAQAR MA, NIHAL A, HASAN M. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *J. Nutr*. 2003; 133:2417S-2424S.
- [99] VIDAL. *Le Dictionnaire Vidal*
- [100] WADA A, YAMASAKI E, HIROYAMA T. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin, VacA, is responsible for gastric ulceration. *J Biochem*. 2004; 136(6):741-746.
- [101] WANG H, ZHU S, ZHOU R, LI W, SAMA AE. Therapeutic potential of HMGB1-targeting agents in sepsis. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10:e32.
- [102] WANG LING. *Le thé et la culture chinoise*. 1<sup>e</sup> édition, Chine : Editions en Langues Etrangères Beijing, 2006, p. ii-5,p. 14-15,p. 22-33.
- [103] WEI CHEN. *Le thé : Joyau de l'Empire du Milieu*, Paris : Editions Quimétao, 2007, p. 7-8, p. 77-80.
- [104] WESTERTERP-PLANTENGA MS, LEJEUNE MP, KOVACS EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res*. 2005; 13(7):1195-204.
- [105] WICHTL Max, ANTON Robert. *Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 4<sup>e</sup> édition allemande, 2<sup>e</sup> édition française, Paris : Editions TEC & DOC, Cachan: Editions Médicales Internationales, 2003, p.550-553.
- [106] WU CH, YANG YC, YAO WJ, LU FH, WU JS, CHANG CJ. Epidemiological evidence of increased bone mineral density in habitual tea drinkers. *Arch Intern Med*. 2002; 162(9):1001-6.
- [107] WU PF, CHIANG TA, WANG LF, CHANG CS, KO YC. Nitro-polycyclic aromatic hydrocarbon contents of fumes from heated cooking oils and prevention of mutagenicity by catechin. *Mutat Res*. July 1998; 403(1-2):29-34.

[108] YAMARE T, HAGIWARA N, TATEISHI M, AKACHI S, KIM M, OKUZUMI J, KITAO Y, INAGAKE M, KUWATO K, TAKAHASHI T. Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rat by green tea polyphenol fraction. *Jpn J Cancer Res*. December 1991; 82(12):1336-9.

[109] YAN Y, WANG Y, TAN Q, HARA Y, YUN TK, LUBET RA, YOU M. Efficacy of Polyphenon E, red ginseng, and rapamycin on benzo(a)pyrene-induced lung tumorigenesis in A/J Mice. *Neoplasia*. 2006; 8(1):52-58.

[110] YANG CS, CHEN L, LEE MJ, BALENTINE D, KUO MC, SCHANTZ SP. Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7(4):351-4.

[111] YANG CS, JU J, LU G, XIAO H, HAO X, SANG S, LAMBERT JD. Cancer prevention by tea polyphenols. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17(suppl 1):245-248.

[112] YANG CS, LEE MJ, CHEN L, YANG GY. Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1997; 105(suppl 4):945-954.

[113] YANG CS, LEE MJ, CHEN L. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities : implication in human cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. January 1999; 8(1):83-9.

[114] YANG YC, LU FH, WU JS, WU CH, CHANG CJ. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1534-40.

[115] YAPO A, OTOKORE DA, ABO KJC, DATTE YJ, GUEDE-GUINA F. Mécanisme de l'action digitalique de la fraction 3 de Maï-Bao (*Camellia sinensis* (thé), *Candida mycoderma*, *Acetobacter xylinum*) sur le cœur isolé de rat. *Ethnopharmacologia*. Décembre 2006; numéro 38:71-76.

[116] YOSHINO K, HARA J, SANO M, TOMITA I. Antioxidative effects of black tea theaflavins and thearubigin on lipid peroxidation of rat liver homogenates induced by tert-butyl hydroperoxyde. *Biol Pharm Bull*. January 1994; 17(1):146-9.

[117] YUAN JH, LI YQ, YANG XY. Protective effects of epigallocatechin gallate on colon preneoplastic lesions induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in mice. *Mol Med*. 2008; 14(9-10):590-598.

[118] YUICHI A, NORIKO N, YOKO I, TERUAKI M, ARIYOSI I, YASUYUKI A. Green tea polyphenols reduce gastric epithelial cell proliferation and apoptosis stimulated by *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Biochem Nutr*. March 2007; 40(2):108-115.

[119] ZHANG M, HOLMAN CD, HUANG JP, XIE X. Green tea and the prevention of breast cancer : a case-control study in Southeast China. *Carcinogenesis*. May 2007; 28(5):1074-8.

[120] ZHEN Yong-su / associate editors CHEN Zong-mao, CHENG Shu-jun, CHEN Miao-Ian. *Tea : Bioactivity and Therapeutic Potential* / ed. by. London and New York : Talor & Francis, 2002, vol. 17, Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles, vii-267 p.

**Sites internet consultés :**

- [121] [http://www.reseau-asie.com/cgi\\_bin/prog/pform.cgi?PRINTMcenter=1&languefr&T...](http://www.reseau-asie.com/cgi_bin/prog/pform.cgi?PRINTMcenter=1&languefr&T...) consulté le 04/03/2008
- [122] <http://www.vhugo.org/The/arrivee%20GB%201%201.htm> consulté le 04/03/2008
- [123] <http://www.vhugo.org/The/expansion%20rapide%201%201.html> consulté le 04/03/2008
- [124] <http://www.vhugo.org/The/sondage%210%201.html> consulté le 04/03/2008
- [125] <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/12/1448> consulté le 09/02/2009
- [126] <http://books.google.fr/> (Nouveau Dictionnaire d'histoire naturelle, appliqué aux arts, ..., à la médecine, ...) consulté le 06/03/2008
- [127] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Dynastie\\_Han](http://fr.wikipedia.org/wiki/Dynastie_Han) consulté le 09/02/2008
- [128] <http://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/011/j8332f.pdf> consulté le 05/08/2008
- [129] <http://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/013/k2054F.pdf> consulté le 05/08/2008
- [130] [http://ist.inserm.fr/basisrapport/obesite/obesite\\_chap09.pdf](http://ist.inserm.fr/basisrapport/obesite/obesite_chap09.pdf) consulté le 01/05/2009
- [131] <http://journées.hotel-dieu.com/medias/Chap12.pdf> consulté le 01/05/2009
- [132] <http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=CASI16> consulté le 17/08/2008
- [133] <http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/modules/mod10cancero/cancerogenese/cancerogenese.htm> le 12/02/2009
- [134] [http://www.admirable-tea.com/histoire\\_the.htm](http://www.admirable-tea.com/histoire_the.htm) consulté le 04/03/2008
- [135] <http://www.afssaps.fr> (retrait du marché d'Exolise<sup>®</sup>) consulté le 17/05/2009
- [136] <http://www.archeologie.qc.ca/contact/consommation/boissons.html> consulté le 04/03/2008
- [137] <http://www.boston-tea-party.org/economic-causes.html> consulté le 30/07/2008
- [138] <http://www.britannica.com/eb/topic-285598/India-Act> consulté le 06/03/2008
- [139] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/POLY.Chp.2.2.2.html> consulté le 31.08.2008
- [140] [http://www.db-alp.admin.ch/de/publikationen/docs/pub\\_SchmidA\\_2007\\_16584.pdf](http://www.db-alp.admin.ch/de/publikationen/docs/pub_SchmidA_2007_16584.pdf) consulté le 09/02/2009
- [141] <http://www.egora.fr/commun/script/winbrevetext.asp?where=0&news> consulté le 09/12/2008

- [142] <http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2004/51815/index.html> consulté le 05/08/2008
- [143] <http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2005/105404/index.html> consulté le 05/08/2008
- [144] <http://www.f-lohmueller.de/botany/fam/t/Theaceae.htm> consulté le 18/01/2009
- [145] <http://www.geocities.com/lgol27/HistoryTeaHolland.htm> consulté le 30/07/2008
- [146] <http://www.healthandfood.be/html/fr/article/81/poly.htm> consulté le 09/02/2009
- [147] [http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/entred/entred\\_2007\\_2010/index.html](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/entred/entred_2007_2010/index.html) consulté le 09/05/2009
- [148] <http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/medecine/stv/e-docs/00/03/D0/F2/article.phtml> consulté le 30/12/2008
- [149] <http://www.mariagefreres.com/> consulté le 15/08/2008
- [150] [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Adenosine3\\_1.php](http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Adenosine3_1.php) consulté le 31.08.2008
- [151] <http://www.radiaguard.com> consulté le 03/05/2009
- [152] <http://www.santecafenews.net/pdf/SanteetCafeNews24.pdf> consulté le 04/04/2009
- [153] <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiersBM/cyclecellVIE/index.htm> consulté le 24/02/2009
- [154] <http://www.tea.co.uk/index.php?pgld=97> consulté le 30/07/2008
- [155] [http://www.teamuse.com/qricle\\_010202.html](http://www.teamuse.com/qricle_010202.html) consulté le 30/07/2008
- [156] [http://www.tekoe.ch/fr/histoire\\_the.asp](http://www.tekoe.ch/fr/histoire_the.asp) consulté le 04/03/2008
- [157] <http://www.theamericanrevolution.org/hevents/bteapart.asp> consulté le 30/07/2008
- [158] <http://www.u-s-history.com/pqges/h646.html> consulté le 30/07/2008
- [159] [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/QA\\_List\\_FR.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/QA_List_FR.pdf) consulté le 13/05/2009
- [160] <http://www2.ulg.ac.be/cord/ChapIX.pdf> consulté le 28/12/2008
- [161] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~QIEccU:1:BODY> consulté le 17/05/2009

## **Thèses consultées :**

[162] CATTAN Marion. *Le thé à l'officine*, p. 1-54. Thèse : Pharmacie : Université de la Méditerranée Aix-Marseille II : 2007. [161]

[163] CHASSAGNE Nadine. *Le thé : Historique, Composition et Nouvelles Perspectives Thérapeutiques*, p. 1-140. Thèse : Pharmacie : Clermont I : 2005. [162]

[164] GAREL Emile. *Sources et intérêt de la théanine présente dans le thé et ses préparations*, p.1-85. Thèse : Pharmacie : Université de Rennes I : 2006. [163]

[165] KLEGOU Stéphane. *Le théier, Camellia sinensis : Données pharmacologiques récentes*, p. 2-162. Thèse : Pharmacie : Université Paris XI, Chatenay-Malabry : 2005. [164]

[166] MOSSION Aurélie. *Etude de la composition minérale et organique des liqueurs de thé et de leurs caractéristiques organoleptiques : Influence des paramètres physico-chimiques de l'eau*, 213 p. Thèse : Sciences de la Matière : Institut National de Polytechnique de Toulouse : 2007. [165]

## **Bibliographie des figures :**

[1] <https://camellia-sinensis.com/images/the/319.jpg> consulté le 27/01/2009

[2] [http://www.anmm.gov.au/webdata/shop/images/image\\_95\\_1.jpg](http://www.anmm.gov.au/webdata/shop/images/image_95_1.jpg) consulté le 27/01/2009

[3] [http://bostonist.com/2007/12/16/boston\\_tea\\_part.php](http://bostonist.com/2007/12/16/boston_tea_part.php) consulté le 27/01/2009

[4] [http://www.anmm.gov.au/webdata/shop/images/image\\_95\\_1.jpg](http://www.anmm.gov.au/webdata/shop/images/image_95_1.jpg) consulté le 27/01/2009

[5] <http://officinaregina.blogspot.com/2007/12/le-th.html> consulté le 29/03/2008


[6] <http://www.partirou.com/inde/sud/> consulté le 29/03/2008

[7] <http://www.valdeloir.net> consulté le 01/07/08

[8] [www.universduthethe.fr/mainpages/production/cueillette.html](http://www.universduthethe.fr/mainpages/production/cueillette.html) consulté le 26/07/2008

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 03 juillet 2009

<p style="text-align: center;"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par Marthe KRIEPS</p> <p><u>Sujet</u> :</p> <p>LE THE : ORIGINE, ACTUALITE ET POTENTIALITES</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme D. LAURAIN-MATTAR, Professeur</p> <p>Juges : Mme B. MOREAU, Maître de Conférences Mme T. GOEDERT, Docteur d'Etat en Pharmacie</p>	<p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 27 mai 2009</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury      Le Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;">    M. Laurain - Mattar      M. B. MOREAU </p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 24 JUIN 2009</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p style="text-align: center;">   Chantal FINANCE </p> <p style="text-align: center;">  </p>	<p style="text-align: right;">Vu, Nancy, le 8.6.09</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p style="text-align: center;">Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,</p> <p style="text-align: center;"> Jean-Pierre FINANCE C. CAPDEVILLE-ATKINSON </p> <p style="text-align: center;">   N° d'enregistrement : 3313 </p>

N° d'identification :

**TITRE**

**LE THE : ORIGINE, ACTUALITE ET POTENTIALITES**

Thèse soutenue le 03 juillet 2009

Par Marthe KRIEPS

RESUME :

Le thé, deuxième boisson consommée dans le monde après l'eau, est prisé depuis longtemps pour ses qualités thérapeutiques par les pays asiatiques.

La feuille du théier, *Camellia sinensis*, permet d'obtenir plusieurs sortes de thé, après avoir subi différents modes de préparation.

Parmi les nombreux composants du thé, on peut retenir la caféine, et essentiellement les polyphénols (dont les catéchines) pour leur implication dans les actions pharmacologiques de la feuille de thé.

Les études, menées *in vitro* et *in vivo* sur l'animal ou l'homme, ont révélé une action antioxydante, antiradicalaire et régulatrice du cycle cellulaire et de la néovascularisation tumorale des catéchines, ainsi qu'un pouvoir stimulant de nombreux organes par la caféine.

A côté des propriétés bénéfiques des catéchines sur le système cardiovasculaire, il faut se pencher sur les propriétés anticancéreuses de l'EGCg, même si les résultats sont parfois divergents. Alors que certains types de cancer semblent efficacement prévenus lors de cultures cellulaires ou avec des modèles animaux, ces observations ne sont pas toujours reproductibles chez l'homme. Ceci nous indique que les travaux de recherche sur les propriétés anticancéreuses du thé sont loin d'être achevés, ne permettant pas encore de tirer une conclusion certaine à l'heure actuelle.

A côté de ces propriétés, les catéchines exercent des effets bénéfiques sur l'inflammation, possèdent des propriétés bactéricides, permettent de lutter activement contre l'apparition de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, et réduisent la glycémie à jeun des diabétiques déclarés ou non.

Finalement, les catéchines associées à la caféine, jouent un rôle non négligeable dans la prévention et le traitement de l'obésité.

Toutefois, toutes ces propriétés observées *in vitro* ou *in vivo* sur l'animal ou l'homme, nécessitent une confirmation par des études complémentaires.

**MOTS CLES :**

Thé, Théier, *Camellia sinensis*, polyphénols, catéchines, EGCg, caféine, antioxydant, antiradicalaire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme. B. MOREAU	Laboratoire de Pharmacognosie Faculté de Pharmacie 24-30, rue Lionnois 54 003 NANCY	Bibliographique  Thème 3

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle