



**HAL**  
open science

## Alimentation et athérosclérose

Eloi Dubreuil

► **To cite this version:**

| Eloi Dubreuil. Alimentation et athérosclérose. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01733092

**HAL Id: hal-01733092**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733092v1>**

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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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 DE LORRAINE**  
**2013**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

***Alimentation et athérosclérose***

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Novembre 2013

Pour obtenir

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

Par **Eloi Dubreuil**

Né le 8 juillet 1985 à Hémilly (57)

**Membres du Jury**

Président et Directeur de thèse : Mr Jean-Claude Block, Professeur.

Juges : Mme Béatrice Faivre, Professeur en Hématologie-biologie cellulaire, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Nancy.

Mr Gilles Bosser, Docteur en médecine et Cardiologue au CHU de Nancy.

Mme Monique Durand, Docteur en pharmacie, présidente de l'Ordre des pharmaciens de Lorraine.

**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

## ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

## Faculté de Pharmacie

## Présentation

### ENSEIGNANTS

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI <sup>3</sup>	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND <sup>3</sup>	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

### MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

### MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique

Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

## Faculté de Pharmacie

## Présentation

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

<sup>3</sup> En attente de nomination

\*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# REMERCIEMENTS

**A mon président et directeur de thèse,**

**Mr Jean-Claude BLOCK**

Professeur.

Vos conseils avisés, la pertinence de vos remarques et votre patience m'ont permis de mener à bien ce travail.

Sincères remerciements.

**A mes juges,**

**Mme Béatrice FAIVRE,**

Professeur en Hématologie-biologie cellulaire, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Nancy.

Merci pour l'attention portée à ce travail et le temps que vous y avez consacré. Votre aide me fut précieuse. Je vous en suis très reconnaissant.

**Mr Gilles BOSSER,**

Docteur en médecine, Cardiologue au CHU de Nancy.

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de me faire l'honneur de participer à ce jury.

**Mme Monique DURAND,**

Docteur en pharmacie, Présidente de l'Ordre des pharmaciens de la région Lorraine.

Merci de me faire l'honneur d'appartenir à ce jury. J'espère que vous trouverez ici des éléments de réponse pouvant vous aider dans votre exercice officinal.

**A ma mère,**

Merci pour l'amour que j'ai reçu et qui m'a porté tout au long de ma vie. Je ne serais pas arrivé jusqu'ici sans toi.

**A Joseph,**

Je t'exprime ici ma plus grande gratitude, pour m'avoir aidé comme un père l'aurait fait. Sois bien assuré que je t'en serai toujours reconnaissant.

**A Grégoire,**

Merci d'avoir éveillé en moi le goût de l'exigence personnelle et du dépassement de soi.

**A mon père,**

J'aurai aimé que tu puisses lire ce travail. Merci de m'avoir communiqué l'amour de la science et ton insatiable curiosité de la vie.

**A tous mes amis**, et plus spécialement Seb, Filston, Rémy, Hervé, Ludo, Bibitos, Flo, Brice, et Nico qui ont largement contribué à faire de moi ce que je suis (Pas de quoi être fiers☺).

**A Marie,**

Merci de partager ma vie (ce qui n'est pas une mince affaire) et de me soutenir pour le meilleur comme pour le pire ;).

# SOMMAIRE

<b>Remerciements.....</b>	<b>7</b>
<b>Sommaire.....</b>	<b>9</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>12</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des abreviations.....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>Partie 1 : De la formation à la rupture de la plaque d'athérome : processus physiopathologiques et facteurs en partie dépendants de l'alimentation.....</b>	
<b>1. Structure de l'artère.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Physiopathologie de l'athérosclérose.....</b>	<b>23</b>
2.1. Athérogenèse.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2. Evolution de la plaque d'athérome.....	24
2.3. Rupture de la plaque.....	25
<b>3. Classification.....</b>	<b>26</b>
<b>4. Facteurs de risque pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.....</b>	<b>27</b>
4.1. Diabète et athérosclérose.....	30
4.1.1. Diabète : facteur de risque.....	30
4.1.2. Physiopathologie proposée.....	31
4.1.2.1. La glycation.....	31
4.1.2.2. L'hyperinsulinémie.....	31
4.2. Hypertension artérielle et athérosclérose.....	32
4.2.1. HTA : facteur de risque.....	32
4.2.2. Physiopathologie proposée.....	33
4.3. Dyslipidémie et athérosclérose.....	34
4.3.1. Dyslipidémies : facteur de risque.....	34
4.3.2. Anomalies du profil lipidique : dyslipidémies.....	35
4.3.3. Cholestérol.....	37
4.4. Phénotype des LDL et athérosclérose.....	37
4.5. Processus inflammatoire et athérosclérose.....	44
4.6. Oxydation et athérosclérose.....	49
4.7. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.....	53
4.8. Minéraux et athérosclérose.....	54
4.8.1. Le magnésium.....	54
4.8.2. Le potassium.....	54
4.8.3. Le sodium.....	54
4.8.4. Le cuivre.....	55
4.8.5. Le zinc.....	55
4.9. Déficits en vitamines et athérosclérose.....	55
4.9.1. Vitamine D.....	55
4.9.2. Vitamine E.....	56
4.9.3. Vitamine C.....	57
4.9.4. Vitamine K.....	57
4.9.5. Vitamine A et apparentés.....	58

<b>5.</b>	<b>Fonctions protectrices physiologiques .....</b>	<b>58</b>
5.1.	Les HDL.....	58
5.2.	Les enzymes.....	59
	<b>Partie 2 : Alimentation et athérosclérose. ....</b>	<b>60</b>
<b>1.</b>	<b>Les lipides .....</b>	<b>60</b>
1.1.	Les acides gras saturés (AGS) .....	60
1.1.1.	Rappels biochimiques .....	60
1.1.2.	Sources alimentaires .....	64
1.1.3.	Etudes.....	64
1.2.1.	Rappels Biochimiques.....	65
1.2.2.	Sources alimentaires .....	66
1.2.3.	Etudes.....	67
1.3.2.	Sources alimentaires .....	72
1.3.3.	Etudes.....	73
1.4.	Acides gras polyinsaturés oméga 6 et notion de rapport oméga6/oméga3 .....	77
1.4.1.	Effets de l'augmentation du ratio oméga 6/oméga 3 .....	77
1.4.2.	Détermination du rapport idéal .....	78
1.5.	Les acides gras trans .....	78
1.5.1.	Rappels biochimiques .....	78
1.5.2.	Sources alimentaire des acides gras trans mono-insaturés.....	79
1.5.3.	Sources alimentaires des acides gras trans poly-insaturés .....	80
1.5.4.	Etudes.....	80
1.6.	Conclusion sur les acides gras .....	84
<b>2.</b>	<b>Les glucides .....</b>	<b>85</b>
2.1.	Glucides digestibles par l'homme.....	85
2.1.1.	Le glucose .....	86
2.1.2.	Le fructose.....	86
2.2.	Les fibres.....	89
<b>3.</b>	<b>Les protides .....</b>	<b>94</b>
3.1.	L'homocystéine.....	94
3.1.1.	Facteurs favorisant l'hyperhomocystéinémie .....	95
3.1.2.	Discussion de l'intérêt de l'évaluation de l'homocystéinémie sérique.....	97
3.2.	L'arginine.....	99
3.3.	La glutamine .....	99
3.4.	Les lactotripeptides .....	100
<b>4.</b>	<b>L'alcool .....</b>	<b>101</b>
<b>5.</b>	<b>Les vitamines.....</b>	<b>104</b>
5.1.	La vitamine D.....	104
5.2.	La vitamine E.....	104
5.3.	La vitamine C.....	105
5.4.	Vitamine A et apparentés : rétinoïdes et caroténoïdes.....	105
5.5.	Vitamines du groupe B .....	105
5.6.	La vitamine K.....	106
<b>6.</b>	<b>Minéraux et oligo-elements.....</b>	<b>106</b>
6.1.	Le magnésium .....	106
6.2.	Le calcium.....	107
6.3.	Le potassium .....	107
6.4.	Le sodium.....	108
6.5.	Le phosphore.....	109
6.6.	Le sélénium.....	109

6.7.	Le cuivre .....	110
6.8.	Le zinc.....	110
6.9.	Le fer .....	111
6.10.	Le chrome .....	111
<b>7.</b>	<b>Les Polyphenols .....</b>	<b>112</b>
<b>8.</b>	<b>Impact alimentaire global sur l'athérosclérose .....</b>	<b>115</b>
8.1.	Régime méditerranéen .....	115
8.2.	Régime d'Okinawa .....	124
8.3.	Régime DASH .....	126
8.4.	Régime végétarien.....	128
8.5.	Régime esquimau .....	128
8.6.	Points communs et divergences des régimes étudiés.....	130
8.7.	Recommandations des autorités sanitaires en matière d'alimentation.....	131
	<b>Conclusion .....</b>	<b>134</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>136</b>

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Structure des vaisseaux (Chevrier, 2013).....	22
<b>Figure 2</b> : Athérogenèse (Anonyme, 2012d).....	24
<b>Figure 3</b> : Echelle SCORE (Société luxembourgeoise de cardiologie, 2003).....	28
<b>Figure 4</b> : Score de Framingham (Anonyme, 2012b).....	29
<b>Figure 5</b> : Formation des AGEs (Advanced glycation end products).....	31
<b>Figure 6</b> : Prise en charge du patient dyslipidémique (AFSSAPS, 2005).....	34
<b>Figure 7</b> : Interaction entre FABP et facteurs de transcription nucléaire (Musso et al., 2009).....	36
<b>Figure 8</b> : La Québec cardiovascular study montre l'importance cruciale du phénotype des LDL dans le risque de développement de cardiopathie ischémique (Lamarche et al., 1997).....	39
<b>Figure 9</b> : Relation en risque d'événement cardiovasculaire majeur, rapport ApoB/ApoA1 et inflammation. (Walldius et al., 2001).....	40
<b>Figure 10</b> : Risque relatif d'infarctus du myocarde en fonction du rapport ApoB/ApoA1 (Walldius et al., 2001).....	41
<b>Figure 11</b> : Mécanismes biochimiques menant à l'augmentation du pool de TG dans le foie (Musso et al., 2009).....	42
<b>Figure 12</b> : Influence de la proportion des calories apportées par les glucides dans le développement d'un phénotype B chez des sujets obèses et non obèses (Krauss et al., 2006).....	42
<b>Figure 13</b> : Une augmentation du pool hépatique de TG entraîne une augmentation de la sécrétion en VLDL. (Krauss et al., 2004).....	43
<b>Figure 14</b> : Mécanismes menant à la formation de LDL petites et denses. (Krauss et al., 2004)....	44
<b>Figure 15</b> : Rôle de l'immunité dans la physiopathologie de l'athérosclérose (Anonyme, 2004)....	46
<b>Figure 16</b> : Résultats issus de l'étude the Women's Health Study (Ridker et al., 2002).....	48
<b>Figure 17</b> : Courbe schématique représentant les modifications de l'équilibre redox par déséquilibre entre les oxydants et les anti-oxydants (Beaudeau et al., 2006).....	49
<b>Figure 18</b> : Activation de la NAD(P)H oxydase et ses conséquences délétères sur la paroi artérielle (Beaudeau et al., 2006).....	50
<b>Figure 19</b> : Conséquences du stress oxydant (Beaudeau et al., 2006).....	51
<b>Figure 20</b> : Origines possibles de l'augmentation du risque cardiovasculaire observée en cas de déficience en vitamine D (Guttler et al., 2012).....	56
<b>Figure 21</b> : Formule topologique de l'acide palmitique (Anonyme, 2013a).....	60
<b>Figure 22</b> : Formule topologique d'un acide gras mono-insaturé cis (acide oléique) (Anonyme, 2009).....	66

<b>Figure 23:</b> Formule topologique d'un acide gras polyinsaturé oméga 3 (acide $\alpha$ -linoléique) (Afssa, 2001).....	68
<b>Figure 24:</b> Formules topologiques les acides $\alpha$ -linoléiques (LNA), eicosapentaénoiques (EPA) et docosahexaénoique (DHA) (Anonyme, 2013b).....	68
<b>Figure 25 :</b> Biosynthèse des acides gras polyinsaturés et de leurs dérivés (Afssa, 2001).....	69
<b>Figure 26 :</b> Les modifications des propriétés physique de la membrane par les AG (n-3) (Mozaffarian et al., 2011).....	71
<b>Figure 27 :</b> Mécanisme proposé pour la diminution de production de VLDL (Harris et al., 2008).	72
<b>Figure 28 :</b> Odd ratio pour la survenue d'un syndrome coronarien aigu en fonction du statut en EPA+DHA érythrocytaire (Block et al., 2008).....	74
<b>Figure 29:</b> Récapitulatif des fonctions de la consommation d'EPA et DHA sur les risques cardiovasculaires (Albert et al., 2002).....	76
<b>Figure 30:</b> Formule topologique de l'acide trans-vaccénique (Anonyme 2009).....	79
<b>Figure 31:</b> Disparité de la répartition des liaisons insaturées dans les AG insaturés à 18 atomes de carbone (Stender et al., 2008).....	80
<b>Figure 32 :</b> Consommation moyenne en AG trans en grammes par jour par pays selon l'étude TRANSFAIR (Craig-Schmidt, 2006).....	80
<b>Figure 33 :</b> Comparaison des teneurs en graisses trans des viandes de ruminants et de produits industriels frits (graisse de poulet) (Stender et al., 2008).....	81
<b>Figure 34 :</b> Changement du risque de maladie cardiovasculaire pour chaque pourcent d'énergie issu de glucides remplacé par différents AG (Micha et Mozaffarian, 2009).....	82
<b>Figure 35:</b> Influence des AG trans sur le LDL-C et le HDL-C en fonction du pourcentage de l'apport énergétique qu'il représente (Katan et al., 1995).....	83
<b>Figure 36 :</b> Métabolisme du fructose dans le foie (Nomura et Yamanouchi, 2012).....	87
<b>Figure 37:</b> Principaux chemins métaboliques liant les TG hépatiques à l'insulino-résistance (Musso et al., 2009).....	88
<b>Figure 38:</b> Le traitement prébiotique diminue la perméabilité intestinale et l'endotoxémie métabolique améliorant la sensibilité à l'insuline, la stéatose et l'inflammation de bas grade. (Cani et Delzenne, 2011).....	90
<b>Figure 39:</b> Le microbiote est impliqué dans l'installation de l'obésité (Cani et al., 2011).....	92
<b>Figure 40 :</b> Le microbiote intestinal détermine la perméabilité para cellulaire et la physiologie adipocytaire à travers la régulation du système endocannabinoïde, qui présente une activité exacerbée en cas de dysbiose intestinale. (Cani et al., 2011).....	93
<b>Figure 41:</b> Formule topologique de l'homocystéine (Anonyme, 2012c).....	94
<b>Figure 42:</b> Métabolisme de l'homocystéine (De Jaeger et al., 2010).....	96

<b>Figure 43:</b> Relation entre statut en Hcys plasmatique et statut en folates plasmatiques (Moat et al., 2004).....	98
<b>Figure 44:</b> L'enzyme de conversion de l'angiotensine enlève le dipeptide de l'extrémité C-terminale de l'angiotensine I pour produire l'angiotensine II. (McGrane et al., 2011).....	100
<b>Figure 45:</b> Risque relatif de maladie coronarienne en fonction de la consommation en alcool dans les études sélectionnées (Corrao et al., 2000).....	102
<b>Figure 46:</b> Risque cardiovasculaire global, coronaire, d'AVC et niveau sérique de sélénium (d'après Laclustra et al., 2010).....	110
<b>Figure 47:</b> Effets anti-inflammatoires des polyphénols sur le tissu adipeux en cas d'obésité. (Siriwardhana et al., 2013).....	113
<b>Figure 48:</b> Concentration sérique en protéine C réactive en fonction du nombre de portion quotidienne de fruits secs oléagineux (Jiang et al., 2006).....	116
<b>Figure 49:</b> Pyramide alimentaire du régime méditerranéen (Anonyme, 2009b).....	117
<b>Figure 51:</b> Pyramide alimentaire d'Okinawa (Pierault, 2010a).....	125
<b>Figure 52:</b> Pyramide alimentaire du régime DASH (Anonyme, 2013e).....	127
<b>Figure 53:</b> Repères nutritionnels correspondant aux objectifs du P.N.N.S. (pour tous) (I.N.P.E.S., 2013).....	132



# TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Pression artérielle moyenne en France en fonction de l'âge et du sexe (Godet-Thobie et al., 2008).....	33
<b>Tableau 2</b> : Classification de Frederickson. (Willoquet et al.).....	35
<b>Tableau 3</b> : Exemple de cytokines impliquées dans l'inflammation cardiovasculaire (Libby, 2010).....	45
<b>Tableau 4</b> : Exemples d'aliments riches en AGS (AFSSA, 2001).....	62
<b>Tableau 5</b> : Nomenclature des acides gras saturés de 1 à 32 carbones (Anonyme, 2013a).....	63
<b>Tableau 6</b> : Aliments riches en AGMI (Anses, 2011).....	66
<b>Tableau 7</b> : Aliments riches en AGPI (n-6) (Anses, 2011).....	78
<b>Tableau 8</b> : Risque relatif entre certaines maladies cardiovasculaires et consommation d'alcool (Rehm et al. 2002).....	103
<b>Tableau 9</b> : Principaux polyphénols alimentaires, leurs sources et leurs effets sur le tissu adipeux, l'inflammation, l'insulinorésistance systémique et les mécanismes biochimiques impliqués (Siriwardhana et al., 2013).....	114
<b>Tableau 10</b> : Valeurs médianes de la consommation de différents types d'aliments dans l'étude HALE (en gramme par jour*) (Knoops et al., 2004).....	119
<b>Tableau 11</b> : Résultats intermédiaires au bout de 27 mois d'étude (De Lorgeril et al, 1994).....	121
<b>Tableau 12</b> : Composition plasmatique en acides gras (proportions exprimées en pourcents par rapport au total d'acides gras plasmatiques) dans le groupe expérimental de la Lyon heart study, d'un échantillon d'habitants de Kohama et de la population témoin de la Lyon heart study. (Renaud et al., 1995).....	122
<b>Tableau 13</b> : Estimation de la composition en nutriments par modèle alimentaire (Willcox et al., 2007).....	126
<b>Tableau 14</b> : Proportions moyennes des apports énergétiques en protéines, lipides et glucides dans la nourriture Esquimau.....	129
<b>Tableau 15</b> : Lipides alimentaires dans la population Esquimau étudiée (Bang et al., 1980).....	129

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Acide arachidonique.  
ABC: ATP binding cassette.  
ACAT: Cholesterol acetyl transférase.  
ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine.  
ADH: Anti diuretic hormon.  
ADN: Acide désoxyribonucléique.  
ADP: Adénosine di-phosphate.  
AET: Apport énergétique total.  
AFSSA: Agence française de sécurité sanitaire des aliments.  
AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.  
AG: Acides gras.  
AGEs: Advanced glycation endproducts.  
AGMI: Acides gras mono insaturés.  
AGPI: Acides gras poly insaturés.  
AGS: Acides gras saturés.  
ALA: Acide alpha linoléique.  
ALD: Affection longue durée.  
AMP: Adénosine mono-phosphate.  
ANC: Apport nutritionnel conseillé.  
ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.  
ARNm: Acide ribonucléique messenger.  
ATP: Adénosine triphosphate.  
AVC: Accident vasculaire cérébral.  
AVK: Anti vitamine K.  
CBS: Cystathionine beta synthase.  
CD: Cluster de différenciation.  
CETP: Cholesterol ester transfer protein.  
CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité.  
CML: Cellules musculaires lisses.  
CoA: Co enzyme A.  
COX: Cyclo-oxygénases.  
CPA: Cellules présentatrices d'antigènes.

CRP: Protéine C-réactive.  
CRPus: Protéine C-réactive ultra-sensible.  
CT: Cholesterol total  
DAS: Dietary approach to stop hypertension.  
DHA: Acide décosahéxaénoïque.  
DREES: Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.  
EAL: Exploration des anomalies lipidiques.  
EDRF: Endothelium derived relaxing factor.  
EPA: Acide eicosapentaénoïque.  
ERN: Espèces radicalaires de l'azote.  
ERO: Espèces radicalaires de l'oxygène.  
FABP: Fatty acid binding protein.  
FOS: Fructo-oligosaccharides.  
HAS: Haute autorité de santé.  
Hcys: Homocystéine.  
HDL: High density lipoproteins.  
HL: Lipase hépatique.  
HMG: Hydroxyméthylglutaryl.  
HTA : Hypertension artérielle.  
I-CAM: Intercellular adhesion molecule.  
IDL: Intermediate density lipoproteins.  
IFN: Interféron.  
IHD: Ischemic heart disease.  
IL: Interleukines.  
InVS: Institut de veille sanitaire.  
JNK: Jun regulated kinase.  
LA: Acide linoléique  
LDL: Low density lipoproteins.  
LDL-LOOH: LDL-lipid hydroperoxyde.  
LDL-MM: Minimally modified LDL.  
LDLox: Low density lipoproteins oxydées.  
LNA: Acide alpha linoléique.  
LPL: Lipoprotein lipase.  
LPO: Lipoxygénase.  
Lp-PLA2: Lipoprotein-associated phospholipase A2.  
LPS: Lipopolysaccharide.

LRC: Liquide céphalo-rachidien.  
LTB: Leukotriène B.  
Lymphocytes TH: Lymphocyte T helper.  
MACE: Evénement cardiovasculaire (létal ou non).  
MCP: Monocyte chemo-attractant protein.  
M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor.  
MCV: Maladie cardio vasculaire.  
MEC: Matrice extracellulaire.  
MMP: Métallo-protéase.  
MPO: Myéloperoxydase.  
MTHFR: Méthylène tétrahydrofolate réductase.  
NADH: Nicotinamide adénine di-nucléotide.  
NADPH: Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate.  
NF: Nuclear factor.  
NO: Monoxyde d'azote.  
NOS: NOsynthase.  
NOSe: NOsynthase endothéliale.  
NOSi: NO synthase inductible.  
OMS: Organisation mondiale de la santé.  
PA: Pression artérielle.  
PAD: Pression artérielle diastolique.  
PAF: Platelet activating factor.  
PAF-AH: Platelet activating factor acetyl-hydrolase.  
PAI: Plasminogen activator inhibitor.  
PAS: Pression artérielle systolique.  
PDGF: Platelet derived growth factor.  
PGE: Prostaglandine E.  
PN: Polynucléaires.  
PPAR: Peroxisome proliferator activating receptor.  
RCT: Récepteur des cellules T.  
RL: Radicaux libres.  
RXR: Retinoid X receptor.  
SAH: S-adénosyl homocystéine.  
SNA: Stéatose non alcoolique.  
SOD: Superoxide dismutase.  
SREBP: Sterol regulatory element binding protein.

TG: Triglycéride.

TGF: Transcription growth factor.

TLR: Toll like receptor.

TNF: Tumor necrosis factor.

TX: Thromboxane synthase.

UI: Unité internationale.

UVB: Ultra-violets B.

VCAM: Vascular cell adhesion molecule.

VLDL: Very low density lipoprotein.

XO: Xanthine oxydase.

# *Introduction*

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui la cause d'environ un tiers des décès annuels en France métropolitaine (Inserm, 2012). L'augmentation de la prévalence de certains facteurs de risque comme le tabagisme féminin et le diabète, ou encore le vieillissement de la population expose un plus grand nombre de personnes au risque cardiovasculaire (HAS, 2004). Les autorités de santé françaises (HAS, 2004) associent le risque cardiovasculaire à certains facteurs tels que l'âge, des antécédents familiaux, une hypertension artérielle (HTA), un tabagisme, un diabète, un LDL-cholestérol élevé et un LDL-cholestérol bas.

Plusieurs études montrent que le risque cardiovasculaire peut être augmenté par d'autres facteurs que ceux retenus par la Haute autorité de santé. Ainsi l'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004), détermine neuf facteurs expliquant 90,4 % des infarctus du myocarde. Les facteurs délétères retenus sont le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité androïde, le stress, le tabac, le ratio Apo B/Apo A1 (protéines dans les lipoprotéines). Les facteurs protecteurs sont eux la consommation de fruits et légumes, la consommation modérée d'alcool, et la pratique régulière d'exercice physique. Parmi ces neuf facteurs, seuls trois sont indépendants de l'alimentation, et tous sont influençables par l'hygiène de vie.

L'influence de l'alimentation sur le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose mérite donc d'être analysé afin d'élaborer un modèle alimentaire limitant ce risque. A cet effet, ce travail définit deux grandes parties. Dans un premier temps, la physiopathologie de l'athérosclérose et les facteurs de risques classiques qui lui sont associés sont décrit brièvement. Ensuite sont discutés les facteurs de risque émergents en lien avec l'alimentation et différentes composantes alimentaires (vitamines, nutriments, minéraux...) susceptibles d'intervenir. Enfin sont présentés des régimes alimentaires et leur incidence sur le risque cardiovasculaire.

Ce travail a ainsi pour but d'analyser l'influence des différentes composantes de l'alimentation sur le risque cardiovasculaire, et d'établir les points communs aux régimes alimentaires adoptés par les populations ayant un risque cardiovasculaire faible.

# *Partie 1 : De la formation à la rupture de la plaque d'athérome : processus physiopathologiques et facteurs en partie dépendants de l'alimentation*

L'athérosclérose se traduit selon l'OMS par le remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation focale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements de la média (Lacolley, 2007)). L'infarctus du myocarde est une pathologie en expansion, entre 2002 et 2007 il y a eu une augmentation de presque 10 000 affections longue durée (ALD) pour cette cause (passage de 88 483 à 97 298 personnes en ALD (DREES, 2010). Le nombre de personnes hospitalisées pour cardiopathie ischémique en 2006 était de 221 373 dont 55 584 pour infarctus du myocarde (DREES, 2010). Parmi les 145 456 décès cardiovasculaires enregistrés en 2006, 38 806 concernent des cardiopathies ischémiques. Ces données reflètent l'importance du coût engendré pour la sécurité sociale. Cependant, on note une diminution importante de la mortalité par cardiopathie ischémique entre 1996 et 2006 (-40%), gageant du succès de la politique de santé dans ce domaine précis. Il est à noter l'existence d'une disparité homme femme, avec une incidence presque deux fois plus élevée pour les hommes que pour les femmes (DREES ,2010). Cette première partie comporte à la fois une description de la structure d'une artère en bonne santé, ainsi que les étapes et processus physiopathologiques impliqués dans le développement de la plaque d'athérome. Par la suite, sont envisagés les facteurs de risques mentionnés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé, qui font figure de recommandations officielles dans le dépistage et le suivi des patients souffrant d'athérosclérose, ainsi que des facteurs de risques émergents en lien avec l'alimentation.

## **1. STRUCTURE DE L'ARTERE**

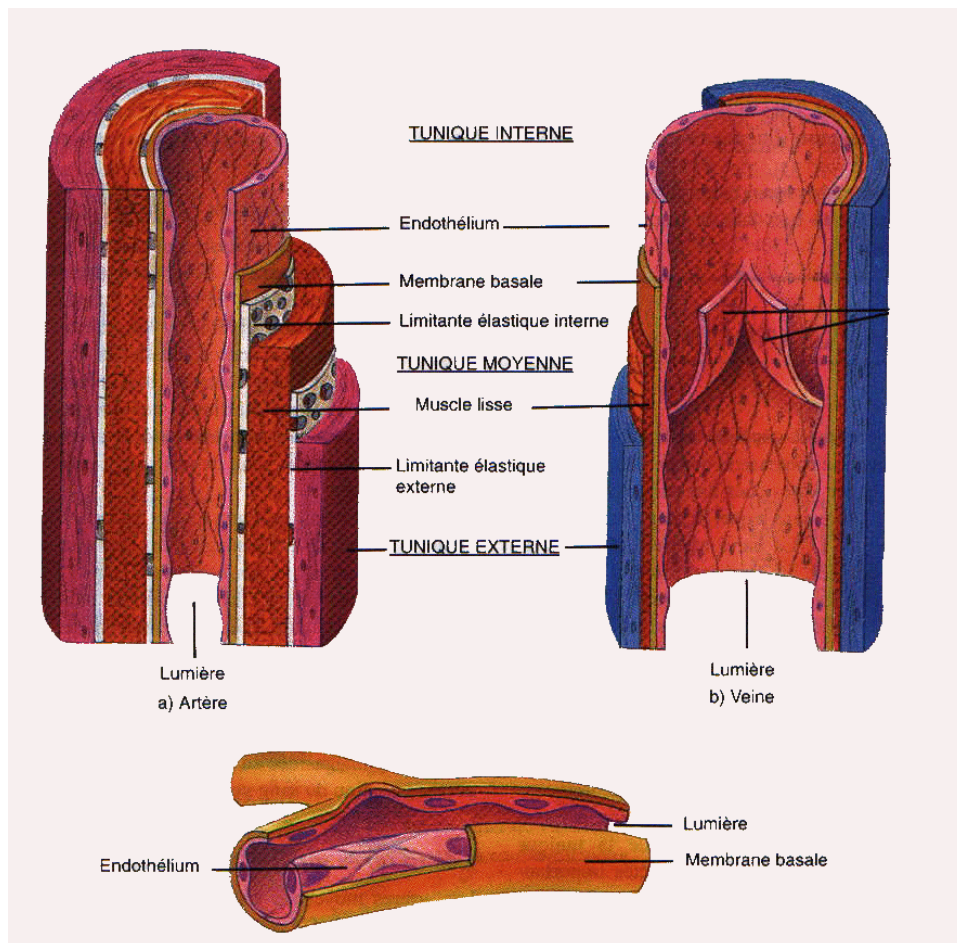
L'athérosclérose touche les artères de moyen à gros calibre ( $> 500 \mu\text{m}$ ). Elles répondent à un modèle commun d'organisation (Leoni, 2010) décrit ci-dessous.

L'artère est composée de trois tuniques (Schiele, 2007), comme illustré dans la Figure 1 :

- L'intima : tunique interne : elle comporte un épithélium pavimenteux simple (appelé endothélium) constitué de cellules endothéliales reposant sur un sous endothélium constitué d'une lame basale, fine sous couche de tissu conjonctif.

- La média : tunique moyenne : elle contient la limitante élastique interne faisant suite au sous-endothélium externe, des cellules musculaires lisses (CML), des fibres élastiques en proportion variable selon le type de vaisseau, du collagène, des mucopolysaccharides, et une limitante élastique externe.

- L'adventice : tunique externe : c'est un tissu conjonctif constitué de collagène, de quelques fibres élastiques et de fibroblastes, vascularisé (vaso vasorum) et innervé (nervo vasorum).



**Figure 1** : Structure des vaisseaux (Chevrier, 2013). Structure des artères et des veines de capillaire. Tunique interne = intima ; tunique moyenne = média ; tunique externe = adventice

L'endothélium de l'intima a pour fonctions (Schiele, 2007):

- de synthétiser des substances, telles les prostacyclines, l'activateur du plasminogène, le NO (monoxyde d'azote), l'endothéline 1, le sous endothélium...



- d'exercer une réponse adaptée aux stimulations : il y a présence de récepteurs muscariniques, adrénergiques, de barorécepteurs, ou de récepteurs à ADH (anti diuretic hormon) ou encore au PAF (platelet activating factor).

-d'assurer une barrière entre le sang et les tissus.

Les cellules musculaires lisses de la média régulent la vasomotricité via le tonus tensionnel et produisent la matrice extracellulaire, et des cytokines dont les médiateurs pro-inflammatoires, qui sont de grande importance dans les processus physiopathologiques du développement de la plaque d'athérome.

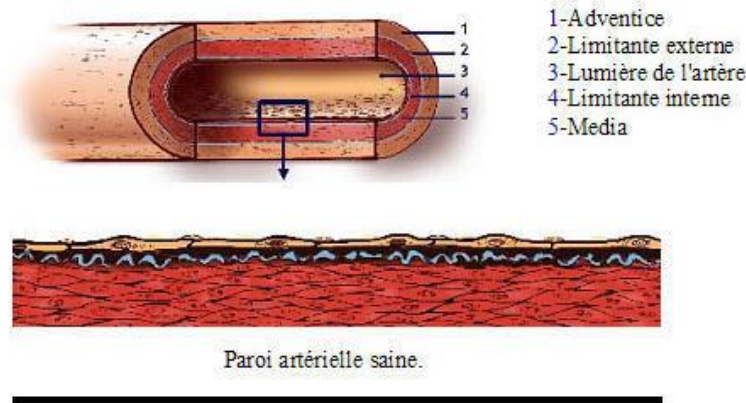
Avec l'âge, l'intima s'épaissit, et les cellules musculaires lisses perdent peu à peu leur contractilité pour devenir plus sécrétrices (accumulation de collagène) (Heath et al., 2008).

## **2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHEROSCLEROSE**

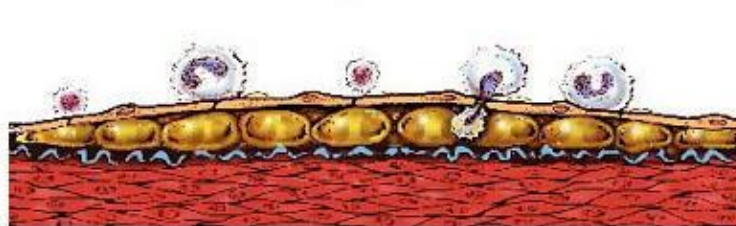
### **2.1. Athérogenèse**

La formation de la plaque d'athérome (accumulation lipidique face interne de la paroi des artères (Anonyme, 2012a) débute dès l'enfance, et se développe tout au long de la vie. Il peut apparaître des sténoses artérielles (rétrécissement du diamètre artériel au-delà d'un certain épaissement de la paroi athéromateuse) vers l'âge de 30-40 ans, additionné de calcifications vers 50 ans (Baudin et Paul, 2009). La plaque peut évoluer jusqu'à devenir instable avec des risques de détachement de la paroi et des complications thrombotiques.

La formation de plaques d'athérome, conduisant à l'athérosclérose, est le résultat d'un dérèglement de la barrière endothéliale. Ce dérèglement conduit à l'accumulation de lipoprotéines sous forme de stries lipidiques puis au sein d'un noyau inflammatoire constitué de macrophages (devenant des cellules spumeuses), de cellules musculaires lisses et d'une matrice extra-cellulaire (MEC) anormale (Figure 2). Cet ensemble modifie les propriétés de la paroi artérielle, et la rend plus propice à favoriser des lésions pariétales et par conséquent la formation de thrombus.



### Athérogenèse



Strie lipidique : dépôt de lipides. Adhésion de monocytes et plasmocytes.



Plaque d'athérome : migration et prolifération de cellules musculaires lisses.

**Figure 2** : Athérogenèse (Anonyme, 2012d).

## 2.2. Evolution de la plaque d'athérome

L'évolution de la pré-plaque vers la plaque d'athérome mature se fait par l'intermédiaire d'espèces chimiques exerçant un chimiotactisme, ainsi que de divers facteurs de croissance (Baudin et Paul, 2009). Cela conduit à la migration de CML de la média et à leur prolifération. Elles vont entourer petit à petit un noyau lipidique, formé de lipides, de cellules en apoptose et de cellules nécrosées. Le phénotype des CML change de contractile à sécrétoire, ce qui aboutit à la formation de la chape fibreuse (collagène I, III, glycoprotéines, glycoaminoglycanes...). La plaque va ensuite grossir progressivement. Ce processus va être compensé par un élargissement artériel jusqu'à ce que la plaque occupe 40% de la paroi artérielle, seuil à partir duquel l'élargissement ne suffit plus à compenser, et où la lumière artérielle rétrécit progressivement (Baudin et Paul, 2009). Les dangers

liés au développement découlent avant tout des complications possibles, tels que les événements thromboemboliques provenant de la rupture de la plaque, plutôt que de la présence de cette plaque et de la gêne qu'elle procure pour l'écoulement sanguin (Baudin et Paul, 2009). Le risque de survenue de complications implique la solidité de la plaque. Ainsi, certaines plaques sont plus fragiles que d'autres, en particulier celles composées d'un gros centre lipidique et d'une couche fine de CML et de collagène. Un des facteurs impliqué dans la fragilisation de la plaque est la proportion de cholestérol non estérifié dans le noyau lipidique, de par sa capacité à induire l'apoptose des macrophages, ce qui conduit à l'augmentation des dépôts lipidiques acellulaires. La présence de cellules productrices de cytokines pro-inflammatoires (macrophages, lymphocytes T activés, cellules dendritiques, mastocytes) est également un élément déterminant dans la fragilisation de la plaque. Ainsi, ces cytokines augmentent la production de MMP et de protéases lysant les protéines de chape fibreuse. En outre, la production d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T activés inhibe la production de collagène. Enfin des facteurs extrinsèques tels que des poussées hypertensives ou un effort important peuvent conditionner la rupture de la plaque par l'intermédiaire des contraintes supplémentaires exercées sur l'appareil vasculaire à ces occasions (Baudin et Paul, 2009).

### **2.3. Rupture de la plaque**

Le déchirement de la plaque fibreuse aboutit au déclenchement de la cascade de coagulation. C'est le facteur tissulaire présent en abondance dans le noyau lipidique, libéré lors de l'apoptose des macrophages qui est directement à l'origine du phénomène. Le thrombus formé peut soit se détacher de l'endothélium et aboutir à une embolie plus en aval, soit rester et boucher partiellement ou complètement la lumière artérielle, aboutissant dans ce cas à une ischémie aigüe du territoire d'aval. Il est fréquent que des épisodes aigus de thrombose de petite ampleur suivent une évolution spontanément résolutive. Une érosion progressive de l'endothélium peut également subvenir (dans 20 à 40 % des cas) pour aboutir au dénudement du noyau lipidique. Ce processus semble être accéléré par l'apoptose des cellules endothéliales et la présence des cellules pro-inflammatoires (Baudin et Paul, 2009).

Au final, la très forte implication du processus inflammatoire dans l'histoire naturelle de l'athérosclérose conduit à définir le processus comme maladie inflammatoire chronique (Hyman, 2010). Les facteurs pouvant influencer sur l'évolution de l'athérosclérose sont nombreux et mettent en jeu de nombreux chemins métaboliques.

### 3. CLASSIFICATION

L'évolution de la plaque d'athérome peut être scindée en différents stades. Une classification évolutive des lésions d'athérosclérose à partir de l'étude histologique d'artères coronaires humaines a été proposée par Stary et al. (1995).

-Stade 1 : il se traduit par la présence dans l'intima de cellules spumeuses isolées, c'est-à-dire « gorgées » de lipides. La présence de ces cellules provient d'un déséquilibre entre les entrées et les sorties des lipoprotéines.

-Stade 2 : il y a présence de stries lipidiques constituées d'un plus grand nombre de cellules spumeuses, mais présence également de cellules musculaires lisses, contenant des lipides en quantité abondante. Il n'y a pour l'instant pas de lipides extra cellulaires.

Ces deux premiers stades peuvent apparaître avant l'âge de 10 ans et sont asymptomatiques. Les stries lipidiques peuvent régresser ou évoluer vers les stades suivant.

-Stade 3 : il est autrement appelé « pré-athérome ». Il correspond à la présence de lipides extracellulaires en faible quantité due à la mort de cellules spumeuses.

-Stade 4 : Il consiste en le regroupement des lipides extra et intra cellulaires en amas lipidiques constituant l'athérome simple.

-Stade 5 : L'athérome est pris dans une trame fibreuse qui l'isole de la lumière artérielle. Les fibres sont produites par les cellules musculaires lisses et contiennent du collagène, de la fibrine, de l'élastine et des mucopolysaccharides. C'est à cet ensemble que correspond la définition de l'OMS (organisation mondiale de la santé) (in Douek et al., 2002).

L'évolution vers le stade 6 survient après 40 ans et reste longtemps asymptomatique.

-Stade 6 : Il existe 3 types de stade 6 :

-6a : rupture de la chape fibreuse

-6b : hémorragie intra-plaque

-6c : thrombose

L'avancée vers ces stades contribue à l'évolution de la plaque par l'incorporation de matériel hématique.

Stade 7 : les plaques sont très calcifiées, survenant à un âge plus avancé.

Stade 8 : les plaques sont quasi exclusivement sclérosées.

Les différents mécanismes impliqués dans l'athérogenèse sont en lien avec les facteurs de risques identifiés par la HAS (dyslipidémie, l'HTA, le diabète) ou des facteurs de risques émergents (comme l'oxydation lipidique ou l'inflammation).

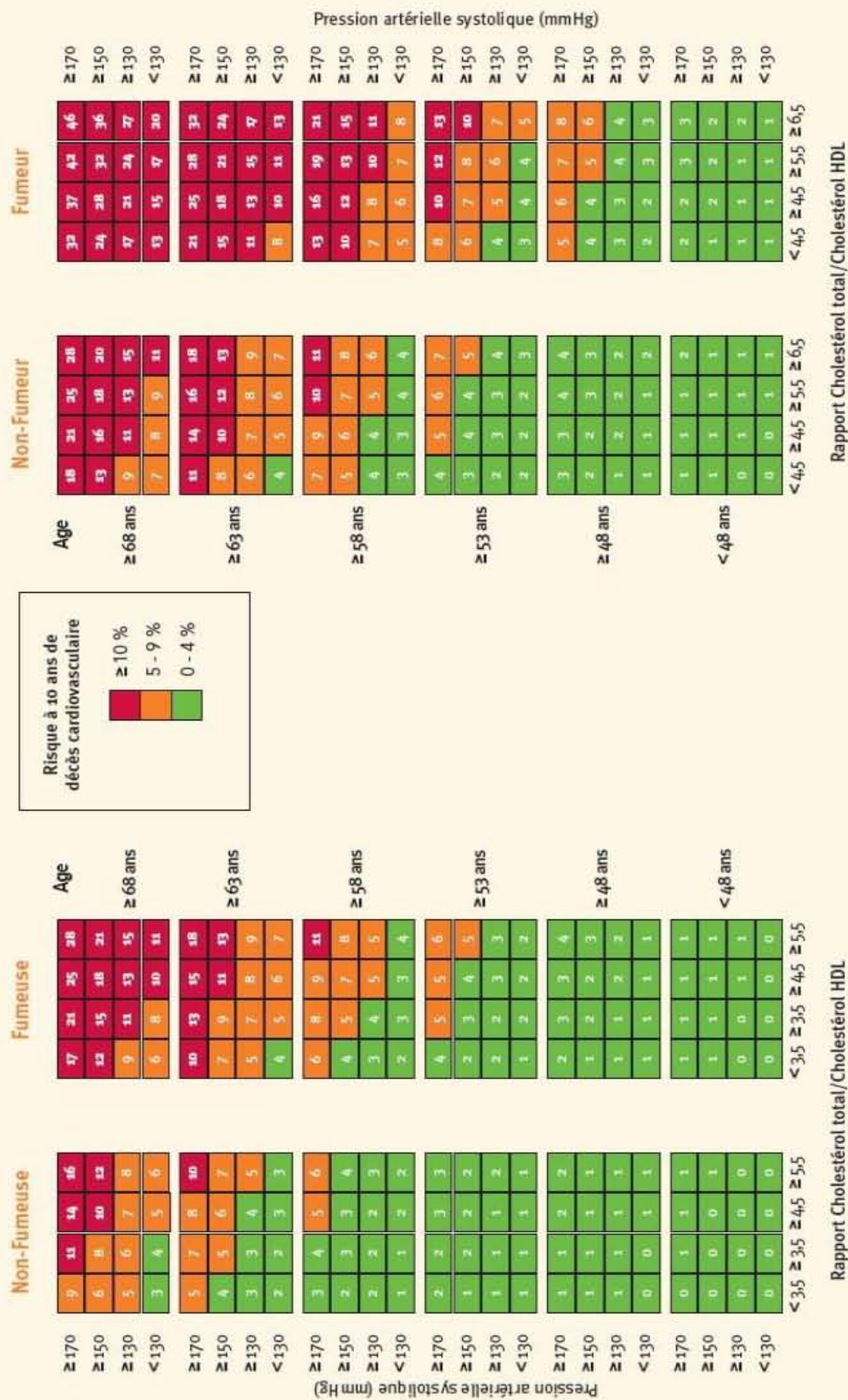
Les différents acteurs de ce processus qui s'échelonnent sur toute une vie sont décrits ci-après (Baudin et Paul, 2009).

## **4. FACTEURS DE RISQUE POUR L'EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE.**

Les facteurs de risque cardiovasculaire global selon la Haute Autorité de Santé (HAS) tiennent lieu de référence pour le dépistage et la prise en charge des patients. Un rapport sur les facteurs de risque cardiovasculaire global (HAS, 2009) a été publié afin de faciliter le dépistage précoce des patients présentant un risque cardiovasculaire. Les maladies coronariennes (angor, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique chronique) ont été responsables en 1999 de 45 000 décès, soit un peu moins d'un tiers des décès par maladies cardio-vasculaires et 8 % de l'ensemble des décès (HAS, 2004). L'athérosclérose explique la grande majorité des cas d'infarctus du myocarde et d'angine de poitrine, mais elle est également à l'origine d'une partie des accidents vasculaires cérébraux, des anévrismes aortiques, des artérites oblitérantes des membres inférieurs et de l'hypertension artérielle rénale (INSERM, 2012). Il ressort de ce rapport de l'HAS que le dépistage doit utiliser au choix deux outils permettant d'évaluer par un score le risque cardiovasculaire global du patient (HAS, 2004). Ces deux outils sont l'échelle SCORE (Figure 3), et l'échelle de Framingham (Figure 4). Le score de Framingham doit cependant être ajusté à l'aide d'un coefficient (division du score par un chiffre compris entre 1,5 et 2) car dans les pays européens, il surestime le risque cardiovasculaire (Laurier et al., 1994).

# Tables du risque de décès CV à 10 ans

Score Belgium



**Figure 3 :** Echelle SCORE (Société luxembourgeoise de cardiologie, 2003). Les chiffres dans les cases expriment la probabilité de décéder d'un événement cardiovasculaire dans les 10 ans à venir. Par exemple, un homme non-fumeur de 63 ans avec une pression artérielle systolique de 170 et un rapport cholestérol total sur cholestérol HDL de 4,5 aura une probabilité de 14 % de décéder d'un événement cardiovasculaire dans les 10 ans à venir.





## FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT WEST HERTFORDSHIRE CARDIOLOGY

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who *already* have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous SECONDARY PREVENTION. People with a Family History of premature vascular disease and some Asians are at higher risk than predicted; Southern Europeans may have a lower risk in relation to standard risk factors.

**STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking.** (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP	Diastolic BP					Diabetes	M	F	Smoking	M	F			
	M	F	M	F		M	F	M	F	M							F		
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	< 0.9	2	5	Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	0	0	No	0	0
35-39	0	-4	4.1 – 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1	2	<120	0	0	1	2	3	Yes	2	4	Yes	2	2
40-44	1	0	5.2 – 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0	1	120-129	0	0	1	2	3						
45-49	2	3	6.3 – 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0	0	130-139	1	1	1	2	3						
50-54	3	6	≥7.2	3 3	≥1.56	-2	-3	140-159	2	2	2	2	3						
55-59	4	7						150-159	2	2	2	2	3						
60-64	5	8						≥160	3	3	3	3	3						
65-69	6	8						Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100						
70-74	7	8						<120	-3	0	0	2	3						
								120-129	0	0	0	2	3						
								130-139	0	0	0	2	3						
								140-159	2	2	2	2	3						
								≥160	3	3	3	3	3						

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

**STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex**

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male		<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	≥53%	≥53%	≥53%	≥53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	≥27%

**STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks**

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	5%	8%	12%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
BP < 120/80
No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of ≥30% should be considered for treatment with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3  
 People with an absolute risk of ≥15% should be considered for treatment with anti-hypertensives to achieve a BP ideally ≤140/90

**Figure 4 :** Score de Framingham (Anonyme, 2012b). Les valeurs obtenues dans chaque variable de l'étape 1 (STEP 1) (l'âge, fumeur ou non, présence d'un diabète...) sont additionnées pour former un score à rajouter dans le deuxième tableau (intitulé STEP 2) pour déterminer la probabilité

d'événement cardiovasculaire à 10 ans. Le troisième tableau (STEP 3) sert à calculer le risque relatif vis-à-vis d'un individu « moyen » ou « idéal » du point de vue des variables.

Il est ainsi observé un certain nombre de variables indiscutablement indépendantes de l'alimentation : sexe, tabagisme, âge. En revanche, le diabète, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies font l'objet d'une prise en charge hygiéno-diététique et médicamenteuse (si échec des mesures hygiéno-diététiques).

## **4.1. Diabète et athérosclérose.**

### **4.1.1. Diabète : facteur de risque**

Il y a en France plus de 2,5 millions de diabétiques (4% de la population), dont 90% de type 2. En 2006, plus de 32000 certificats de décès de personnes domiciliées en France mentionnaient le diabète. Le taux de mortalité imputé au diabète entre 2001 et 2006 a augmenté quel que soit le sexe (DREES, 2010). La cause de décès la plus fréquente est une complication de maladie cardiovasculaire (60%). Une surmortalité par rapport aux non diabétiques est mentionnée par l'InVS vis-à-vis des cardiopathies ischémiques (RR = 2,19) et des maladies cérébrovasculaires (RR = 1,76), pathologies fortement liées à l'athérosclérose dans la majorité des cas (InVS, 2010). Enfin, le diabète est d'ores et déjà considéré comme facteur de risque de maladie cardiovasculaire par l'HAS, de par l'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire observé chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques.

Une étude publiée par Booth et al. (2006) compare l'influence du diabète sur le risque de maladie cardiovasculaire. Cette étude canadienne inclut 379 003 sujets diabétiques et 9 018 082 sujets sans diabète. Le risque d'apparition d'un événement cardiovasculaire est en moyenne plus précoce de 15 ans chez les diabétiques, avec un risque d'infarctus du myocarde plus élevé, quel que soit l'âge du sujet. Dans l'étude INTERHEART (Yusuf et al, 2004), la part de risque attribuable du diabète dans le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est de 9,9%.

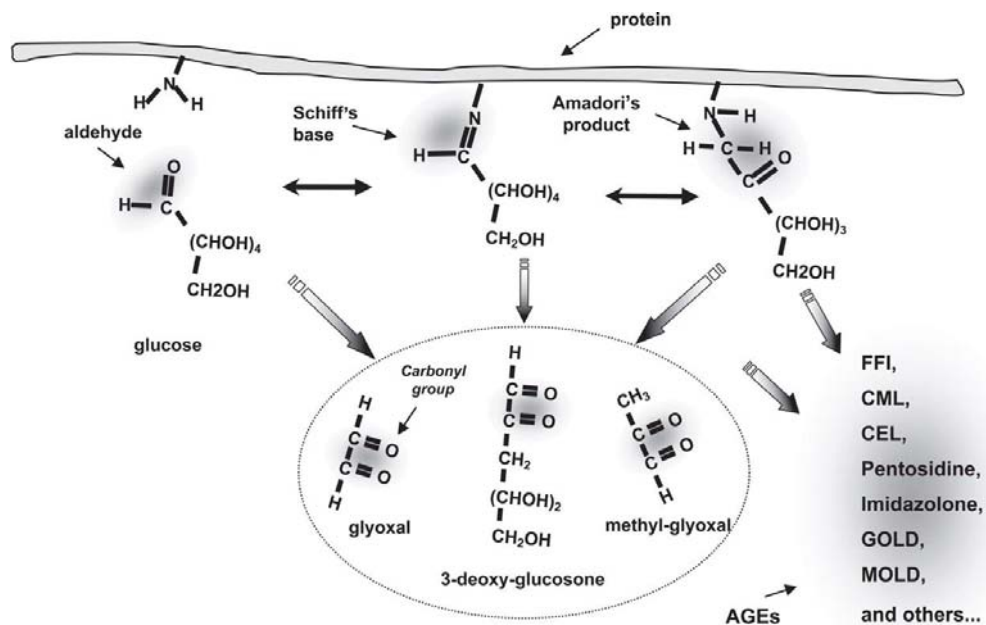
Ainsi, la prévention et la maîtrise du diabète (insulinémie et glycémie) sont donc bien des mesures importantes dans la lutte contre le développement des maladies liées à l'athérosclérose.



## 4.1.2. Physiopathologie proposée

### 4.1.2.1. La glycation

Il a été démontré que la glycation des protéines est un phénomène physiologique fortement accentué en cas de diabète. Cette glycation, autrement appelée réaction de Maillard, aboutit aux AGEs (advanced glycation endproducts), composés terminaux formés de manière irréversible (Figure 5). Au niveau des LDL, ce sont les protéines Apo-B qui sont touchées, notamment au niveau des résidus de lysine (jusqu'à 17% des résidus touchés) (Younis et al., 2008). Ainsi, Younis et al., (2008) expliquent que la glycation augmente la susceptibilité à la formation de radicaux libres. En cas de phénotype B (LDL petites et denses), la glycation des LDL et leur oxydation est accentuée (Younis et al., 2009).



**Figure 5 :** Formation des AGEs (advanced glycation end products) (Basta et al., 2004) par l'intermédiaire de la réaction de Maillard, qui s'initie lorsqu'un aldehyde est mis en présence de la fonction aminée d'une protéine. Avant de former des AGEs, cette réaction passe par plusieurs intermédiaires réversibles.

### 4.1.2.2. L'hyperinsulinémie

Le diabète de type 2 est souvent rencontré dans un contexte de syndrome métabolique (Sattar et al., 2003) avec pour corolaires hyperinsulinémie et insulino-résistance. Quatre mécanismes en lien avec cet état influent sur le risque de maladie coronarienne :

1-Une insuliniémie élevée stimule directement la lipogénèse et augmente la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles, contribuant au dysfonctionnement endothélial.

2-L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie diminuent la fibrinolyse en stimulant le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1), qui est associé à un risque plus élevé de thrombose coronarienne. Le PAI-1 est plus élevé chez les patients atteints de maladie coronarienne, et dépend de la résistance à l'insuline (De Taeye et al., 2005).

3-L'hyperinsulinémie mène à une production accrue de triglycérides et à la diminution de la synthèse des HDLs (Zavaroni et al., 1985) Ces facteurs de risques sont reconnus par l'HAS dans la maladie coronarienne.

4-Les états d'hyperinsulinémie rencontrés dans les pré-diabètes et les diabètes avérés pourraient jouer un rôle clef dans l'hypertension, un des facteurs aggravant l'athérosclérose. Ainsi, l'insuline augmente la réabsorption tubulaire distale du sodium (Zavaroni et al., 1992), augmente l'activité sympathique (Gans et Donker, 1991), modifie les échanges ioniques sodium-potassium, entraînant ainsi un déséquilibre de la résistance vasculaire périphérique . Des études observationnelles vont dans ce sens, avec la diminution de la pression artérielle chez des diabétiques de type 2 en cas de diminution des doses d'insuline (Tedde et al, 1989), et une augmentation de la pression artérielle en cas d'instauration d'un traitement à l'insuline chez des patients diabétiques (Randere et al., 1992).

## **4.2. Hypertension artérielle et athérosclérose.**

### **4.2.1. HTA : facteur de risque**

L'étude INTERHEART révèle que la part attribuable de l'hypertension dans le risque de survenue d'infarctus du myocarde est de 18 % (Yusuf et al., 2004). En France, l'Etude Nationale Nutrition Santé (Godet-Thobie et al., 2008) a révélé que la prévalence de l'HTA (hypertension artérielle) était de 31 % chez les 18-74 ans. Elle augmente avec l'âge (Tableau 1) et la prévalence est plus élevée chez les hommes (34,1 %) que chez les femmes (27,8 %). Seule la moitié des sujets était au courant de leur hypertension et 80% d'entre eux étaient traités pour cette HTA. L'hypertension artérielle a des origines à la fois environnementales et génétiques. L'environnement joue un rôle favorisant ou défavorisant dans le maintien d'une pression artérielle adéquate s'additionnant aux prédispositions génétiques.

**Tableau 1** : Pression artérielle moyenne en France en fonction de l'âge et du sexe (Godet-Thobie et al., 2008).

<b>Hommes</b>	<b>18-34 ans</b>	<b>35-44 ans</b>	<b>45-54 ans</b>	<b>55-64 ans</b>	<b>65-74 ans</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>[IC95 %]</b>
PAS (mmHg)	118,2	124,3	131,9	136,5	142,5	128,7	[127,1-130,3]
PAD (mmHg)	70,2	79,6	83,6	84,9	82,7	79,3	[78,1-80,5]
Pression pulsée (mmHg)	48,0	44,7	48,36	51,5	59,8	49,4	[48,5-50,3]
HTA systolique isolée (%)	2,0	3,7	11,1	17,4	32,9	10,7	[8,2-13,3]
<b>Niveaux de PA</b>							
PA optimale (%)	49,8	29,4	20,6	13,5	5,1	27,2	[22,8-31,7]
PA normale (%)	31,5	32,0	28,9	20,7	14,9	27,2	[23,0-31,4]
PA normale haute (%)	14,7	21,1	13,0	17,7	25,7	17,3	[14,1-20,4]
HTA grade 1 (%)	3,5	16,8	23,2	35,8	38,3	20,5	[16,9-24,0]
HTA grade 2 (%)	0,0	0,4	12,6	8,7	13,2	6,3	[3,8-8,8]
HTA grade 3 (%)	0,5	0,2	1,6	3,6	2,7	1,5	[0,5-2,4]
<b>Femmes</b>	<b>18-34 ans</b>	<b>35-44 ans</b>	<b>45-54 ans</b>	<b>55-64 ans</b>	<b>65-74 ans</b>	<b>18-74 ans</b>	<b>[IC95 %]</b>
PAS (mmHg)	107,7	112,4	119,7	126,2	135,9	118,5	[117,3-119,6]
PAD (mmHg)	70,3	75,0	78,6	79,3	80,6	76,2	[75,3-77,0]
Pression pulsée (mmHg)	37,3	37,4	41,1	46,9	55,4	42,3	[41,5-43,1]
HTA systolique isolée (%)	0,6	1,4	2,3	12,6	20,6	5,8	[4,4-7,3]
<b>Niveaux de PA</b>							
PA optimale (%)	79,9	66,1	45,0	33,8	17,2	52,4	[48,9-55,8]
PA normale (%)	12,1	16,0	23,6	22,3	17,6	18,2	[15,5-20,9]
PA normale haute (%)	3,9	9,7	10,4	18,0	24,2	11,7	[9,8-13,6]
HTA grade 1 (%)	3,9	6,2	17,2	21,7	30,0	14,1	[11,7-16,6]
HTA grade 2 (%)	0,0	2,1	3,7	3,2	8,5	3,0	[1,9-4,1]
HTA grade 3 (%)	0,2	0,0	0,1	1,0	2,5	0,6	[0,2-1,0]

Note : La pression artérielle (PA) « optimale » est définie pour une PAS < à 120 et une PAD < à 80 ; la PA « normale » pour une PAS comprise entre 120 et 129 et/ou une PAD comprise entre 80 et 84, la PA « normale haute », pour une PAS comprise entre 130 et 139 et/ou une PAD comprise entre 85 et 89 ; l'hypertension (HTA) de grade 1, pour une PAS comprise entre 140 et 159 et/ou une PAD comprise entre 90 et 99 ; l'hypertension (HTA) de grade 2, pour une PAS comprise entre 160 et 179 et/ou une PAD comprise entre 100 et 109 et l'hypertension (HTA) de grade 3, pour une PAS comprise entre 180 et 179 et/ou une PAD comprise entre 110 et 109.

Dans le monde, le nombre d'adultes de plus de 20 ans hypertendus est estimé à 1 milliard et devrait atteindre les 1,5 milliards d'ici 2025 (Mac Kearney et al., 2005). Les pays industrialisés, les pays ex-communistes et les pays d'Amérique latine et des Caraïbes sont beaucoup plus touchés que les autres (prévalence environ doublée), tandis que les pays asiatiques sont les moins touchés par l'HTA (Mac Kearney et al., 2005). Parmi les facteurs environnementaux connus, trois prédominent : le tabac, l'alcool, et l'alimentation (INSERM, 2012).

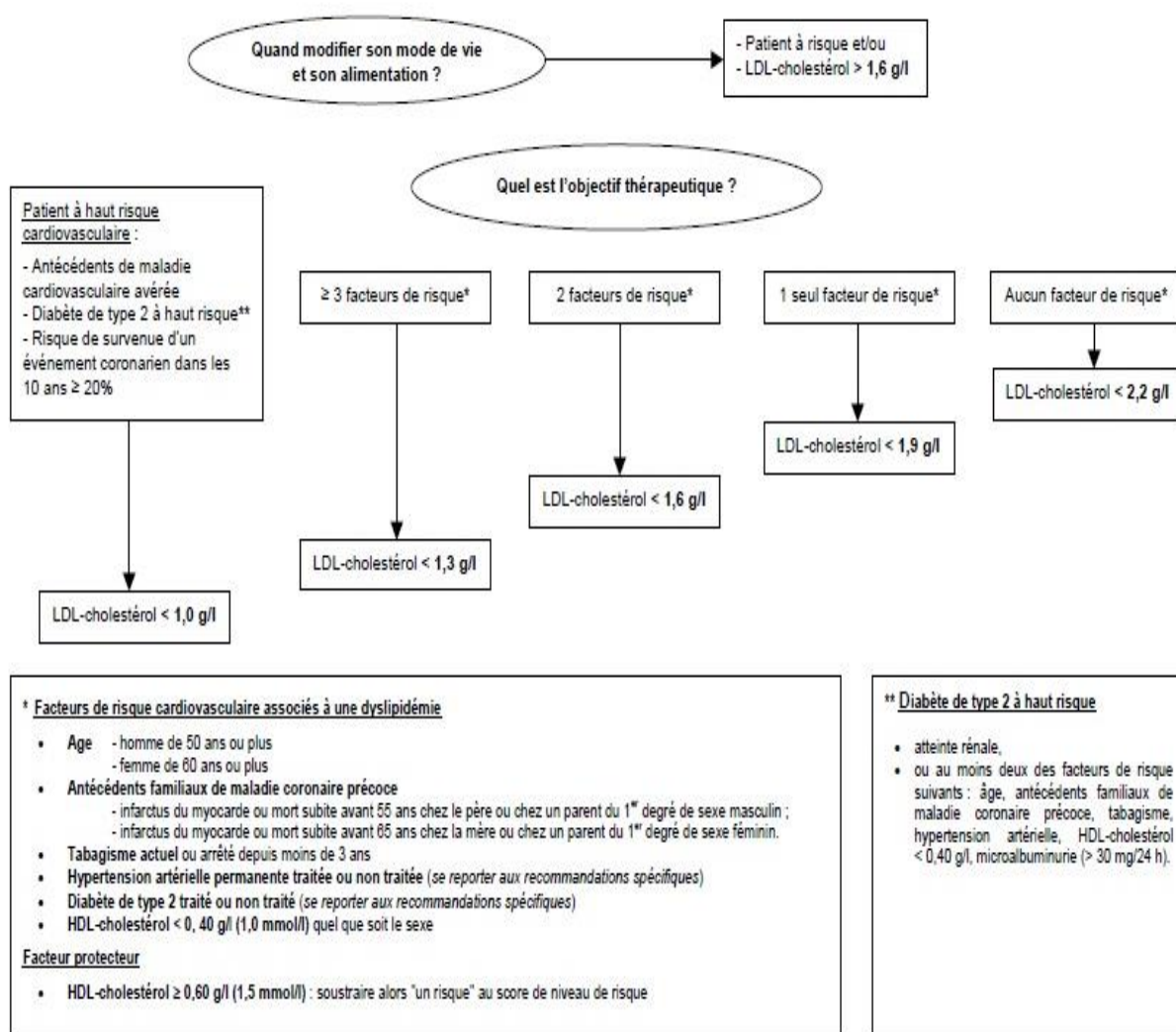
#### 4.2.2. Physiopathologie proposée

L'hypertension entraîne des lésions endothéliales et diminue encore d'avantage le diamètre des vaisseaux atteints d'athérosclérose (Bontemps M., 2013). On retrouve ainsi, entre autres, une incidence accrue d'AVC ischémique et hémorragique (Vincent L., 2009) et d'infarctus du myocarde (Yusuf et al., 2004) chez les patients hypertendus.

## 4.3. Dyslipidémie et athérosclérose.

### 4.3.1. Dyslipidémies : facteur de risque

Les dyslipidémies sont définies par les anomalies du profil lipidique. Elles concernent classiquement, dans le domaine cardiovasculaire, un excès de LDL cholestérol et/ou de triglycérides, un déficit de HDL cholestérol et elles sont évaluées lors de l'EAL, ou exploration des anomalies lipidiques (AFSSAPS, 2005). Elles sont traitées par une diététique appropriée, une augmentation de l'activité physique, et un traitement médicamenteux (AFSSAPS, 2005). La mesure du cholestérol sert de « socle » dans la conduite à tenir en matière de prévention cardiovasculaire. Ainsi, l'AFSSAPS définit des objectifs thérapeutiques en matière de cholestérol en fonction du nombre de facteurs de risques cardiovasculaires (AFSSAPS, 2005). L'abaissement de cholestérol LDL sérique, l'augmentation du cholestérol HDL sérique et la normalisation des triglycérides sont actuellement un objectif en matière de prévention du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.



**Figure 6 :** Prise en charge du patient dyslipidémique (AFSSAPS, 2005). Cette recommandation de l'AFSSAPS utilise les facteurs de risques vus en amont dans l'échelle SCORE et FRAMINGHAM

pour fixer un objectif à atteindre en terme de cholestérol. Plus les facteurs de risques sont nombreux, plus la cholestérolémie visée est basse.

### 4.3.2. Anomalies du profil lipidique : dyslipidémies

#### 4.3.2.1. Dyslipidémies

Les dyslipidémies peuvent être primaires (innées) ou secondaires (acquises). Elles sont classées en cinq catégories:

**Tableau 2** : Classification de Frederickson. (Willoquet et al.,2011).

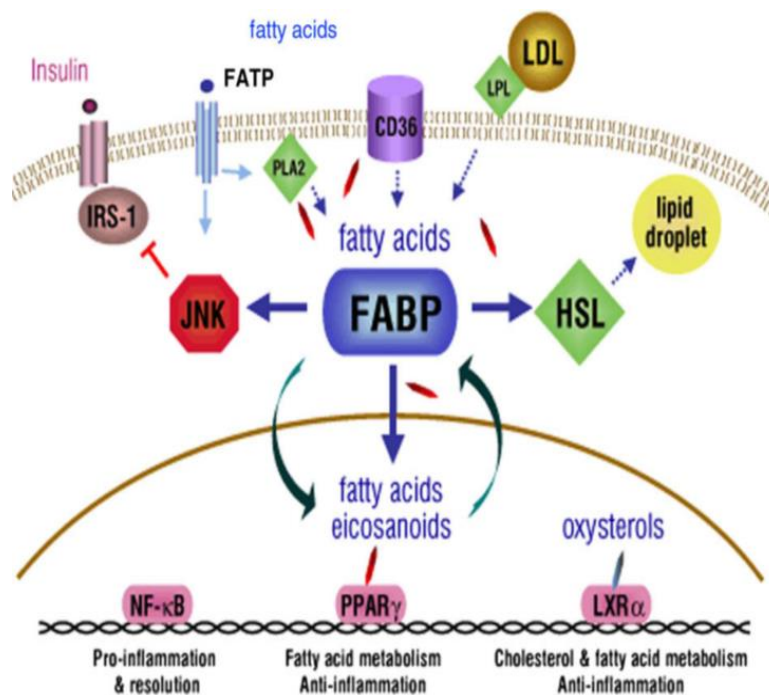
Type	Élévation des lipoprotéines	Remarques
Hyperchylomicronémies types I et V (hypertriglycéridémies)	Chylomicrons	Risque de pancréatite aiguë Origine génétique (déficit en lipoprotéine lipase)
Hypercholestérolémie familiale type IIa	LDL	Anomalie génétique des récepteurs des LDL
Hyperlipidémie familiale combinée type IIb (triglycérides et cholestérol)	VLDL et LDL	Très athérogène
Hyperlipidémie type III (cholestérol et triglycérides)	IDL et VLDL	Très athérogène (dysbétalipoprotéïnémie)
Hypertriglycéridémie type IV	VLDL	

Cholestérol et triglycérides possèdent pour point commun le mode de transport à travers l'organisme. Ils circulent à l'intérieur de lipoprotéines qui vont les libérer et les distribuer dans les différents tissus en fonction des besoins. Les plaques d'athérome constituent un dysfonctionnement de ce système avec une accumulation focale de lipoprotéines riches en cholestérol dans les parois artérielles.

### 4.3.2.2. Triglycérides

Il faut élargir l'implication de ce composé aux acides gras libres découlant de son hydrolyse. En effet, les triglycérides n'exercent pas d'effet direct sur la formation de la plaque d'athérome, mais agissent par un processus indirect.

Les acides gras libres semblent exercer une hépatotoxicité par l'intermédiaire de la FABP (fatty acid binding protein), dont la synthèse est accrue par une alimentation riche en graisses (Hoekstra et al., 2006). La FABP promeut la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, la formation de TG, la résistance des récepteurs à l'insuline (Figure 7), autant de facteurs favorisant l'instauration d'un diabète, et la formation de LDL petites et denses. Les acides gras libres proviennent majoritairement du tissu adipeux viscéral, qui en plus de libérer des AG, libère des cytokines pro-inflammatoires (Krauss et Patty, 2004).



**Figure 7** : Interaction entre FABP et facteurs de transcription nucléaire (Musso et al., 2009). La FABP facilite le passage transmembranaire des lipides à l'intérieur du cytosol et augmente le passage des ligands lipidiques à travers la membrane nucléaire, facilitant la liaison aux récepteurs nucléaires, avec des effets fonction du type de ligand. IRS-1 : insulin receptor substrate ; PLA2 : phospholipase A2 ; CD 36 : Cluster de différenciation 36 ; HSL : hormon sensitive lipase ; JNK : jun regulated kinase ; FABP : fatty acids binding protein ; PPAR : peroxyse proliferator activated receptor ; NF-κB : nuclear factor κB ; LXR : Liver X receptor.



### 4.3.3. Cholestérol

Tout comme les TG, il n'exerce pas d'action directe sur l'athérosclérose. Ce sont les LDL oxydées qui accélèrent l'évolution de la plaque d'athérome, par leur internalisation dans les macrophages. Ainsi, une plus grande quantité de cholestérol plasmatique est corrélée à une plus grande quantité de LDL plasmatique. Cette relation est utilisée pour le calcul du LDL-C lors de prélèvements sanguins, à partir de la formule de Friedewald (Aussel, 2007):

$C\text{-LDL} = (CT) - (C\text{-HDL}) - (TG/x)$  ou  $x = 5$  pour les dosages en g/L et  $x = 2,2$  pour les dosages en mmol/L.

Cette formule n'est applicable que pour des taux de TG < 3,4g/L. Au-dessus, il faut utiliser une méthode enzymatique directe, par exemple, pour le dosage du LDL-C (Aussel, 2007).

Le bilan lipidique effectué en routine est l'exploration des anomalies lipidiques (EAL) et comporte la mesure des concentrations sériques de TG, CT, LDL-C et HDL-C. Ces mesures permettent de déceler une éventuelle dyslipidémie, justifiant une prise en charge hygiéno-diététique plus ou moins un traitement médicamenteux.

## 4.4. Phénotype des LDL et athérosclérose

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont montré des différences de taille, de densité et de composition des particules LDL entre les sujets sains et ceux atteints de maladies coronariennes. (Anonyme, 1994a ; Anonyme, 1998 ; Shepherd et al., 1996 ; Yusuf et al., 2004 ; Walldius et al., 2001). Certains points méritent d'être soulignés : les patients traités pour hypercholestérolémie avec réduction significative de leur LDL plasmatique restaient pour une partie d'entre eux touchés de façon active par une coronaropathie (Superko, 1996). La proportion d'individus présentant une coronaropathie récurrente s'élève à 1/5 pour l'étude 4S malgré une réduction de 30% du cholestérol (Anonyme, 1994a). Certaines études ont également permis d'observer la présence fréquente de coronaropathies chez des sujets sans dyslipidémies. Cela suggère la présence d'autres facteurs s'additionnant et permettant le développement de plaques d'athérome. La taille et la densité des particules constituent une autre piste dans la justification des différences de risques relatifs entre individus ayant un taux de LDL identique (Walldius et al, 2001).

Les différents sous-groupes de LDL peuvent être définis de plusieurs façons, par leur taille, leur composition et leur densité. Il semblerait que les facteurs présentant une importance cruciale pour le risque athérogène soient la taille et la densité de ces particules (Lamarche et al., 1999).

### -Densité des particules :

La grande hétérogénéité de ce groupe de lipoprotéines a été mise en évidence depuis au moins trente ans dans des études isolant les différents sous-groupes par ultracentrifugation pour leur attribuer une densité de flottaison (en Svedberg) (Lindgren et al, 1969). La densité est déterminée grâce à l'ultracentrifugation par gradient de densité et l'on distingue classiquement quatre sous-groupes. Le sous-groupe II est le plus fréquemment rencontré dans les sous populations sans dyslipidémie, tandis que les sous-groupes I (très peu denses), III et IV (les plus denses) sont moins représentées chez les sujets en bonne santé (Krauss et Burke, 1982).

### -Taille des particules :

La taille est déterminée le plus souvent par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Plus de sept sous-groupes peuvent être identifiés par cette technique. Un individu peut posséder plusieurs sous-groupes mais c'est celui présent de façon dominante au sein de l'individu qui est pris en compte (Austin et al, 1994 ; Tsimihodimos et al., 2007).

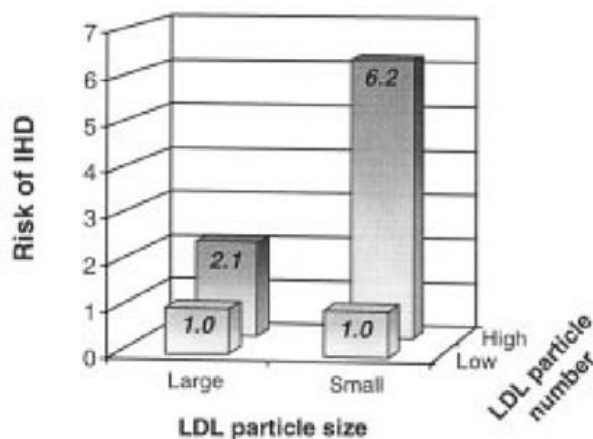
Ainsi, les individus présentant une sous fraction dominante de LDL grosses et larges ont été rangés dans un phénotype appelé « A » et les individus présentant une sous fraction dominante de LDL petites et denses dans le phénotype « B », les autres types étant répertoriés dans des phénotypes intermédiaires. Dans leurs travaux, Austin et al. (1994) ont suggéré qu'environ 30% de la population peuvent être définis comme appartenant au phénotype B, le restant appartenant au phénotype A et aux phénotypes intermédiaires (Lamarche et al., 1999).

Les méthodes de détection biologique du phénotype ont été étudiées par Tsimihodimos et al. (2007). La comparaison de la mesure directe du nombre et de la taille des particules par électrophorèse aux valeurs biologiques a permis d'établir les relations suivantes : le rapport Apo-B/ApoA-1 permet d'évaluer de façon quantitative la présence du phénotype B, tandis que le rapport TG/HDL-C établit simplement la présence de ce phénotype. En d'autres termes, le rapport Apo-B/ApoA-1 permet une évaluation chiffrée du risque cardiovasculaire tandis que le rapport TG/HDL établit simplement la présence d'un risque accru. Le ratio quantitatif ApoB/ApoA-1 est donc l'outil de choix à utiliser chez les personnes à risque (Tsimihodimos et al., 2007). Dans le classique E.A.L. (Exploration des Anomalies Lipidiques), le rapport TG/HDL constitue un outil d'évaluation et de suivi de la présence de ce risque.

Plusieurs études transversales ont confirmé les études de Fisher (1983) qui, il y a déjà plus de 25 ans suggérait que le phénotype de type LDL petites et denses était d'une prévalence accrue chez les coronariens. Par la suite, d'autres études ont montré une augmentation de la prévalence de ce phénotype de 2 à 5 fois chez les coronariens (Campos et al., 1992 ; Tornvall et al., 1991) . Dans la Physicians's Health Study (Stampfer et al., 1995) et Stanford Five city Project (Gardner et al, 1996), la taille des particules LDL étaient significativement réduite chez les sujets coronariens

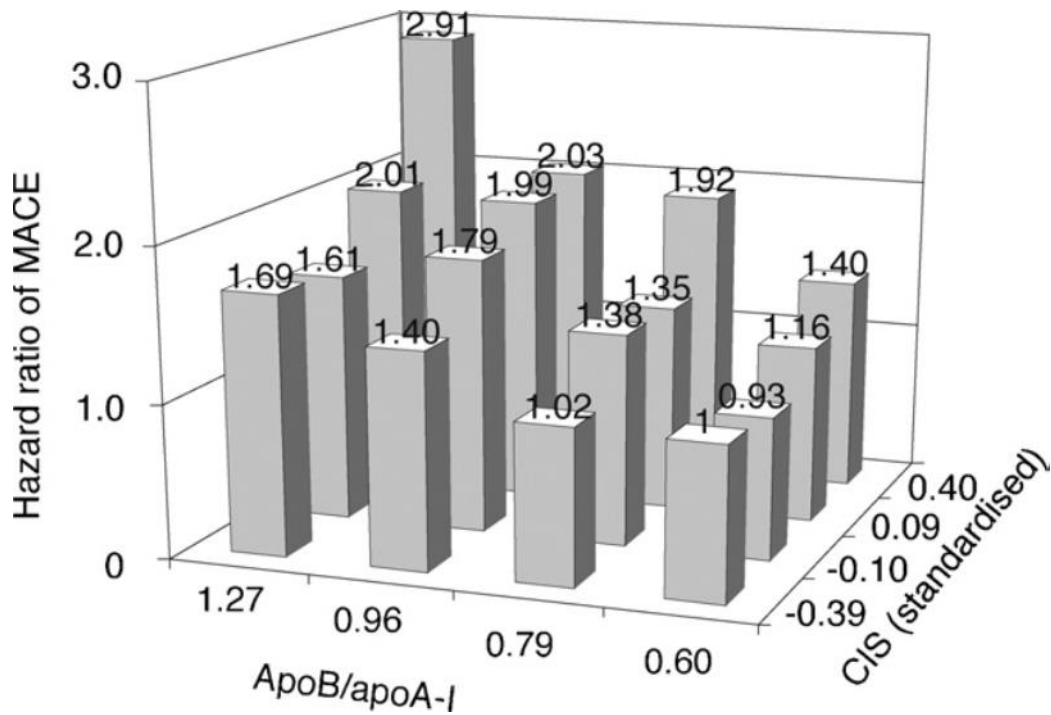


comparativement aux sujets témoins. Dans la Stanford five city project (Gardner et al., 1996), la taille des particules de LDL était le meilleur facteur prédictif de maladies coronariennes parmi tous les autres facteurs physiologiques. Dans la Québec Cardiovascular Study (Lamarche et al., 1997), le risque de cardiopathie ischémique était multiplié par six pour les individus ayant un phénotype B (Figure 8).



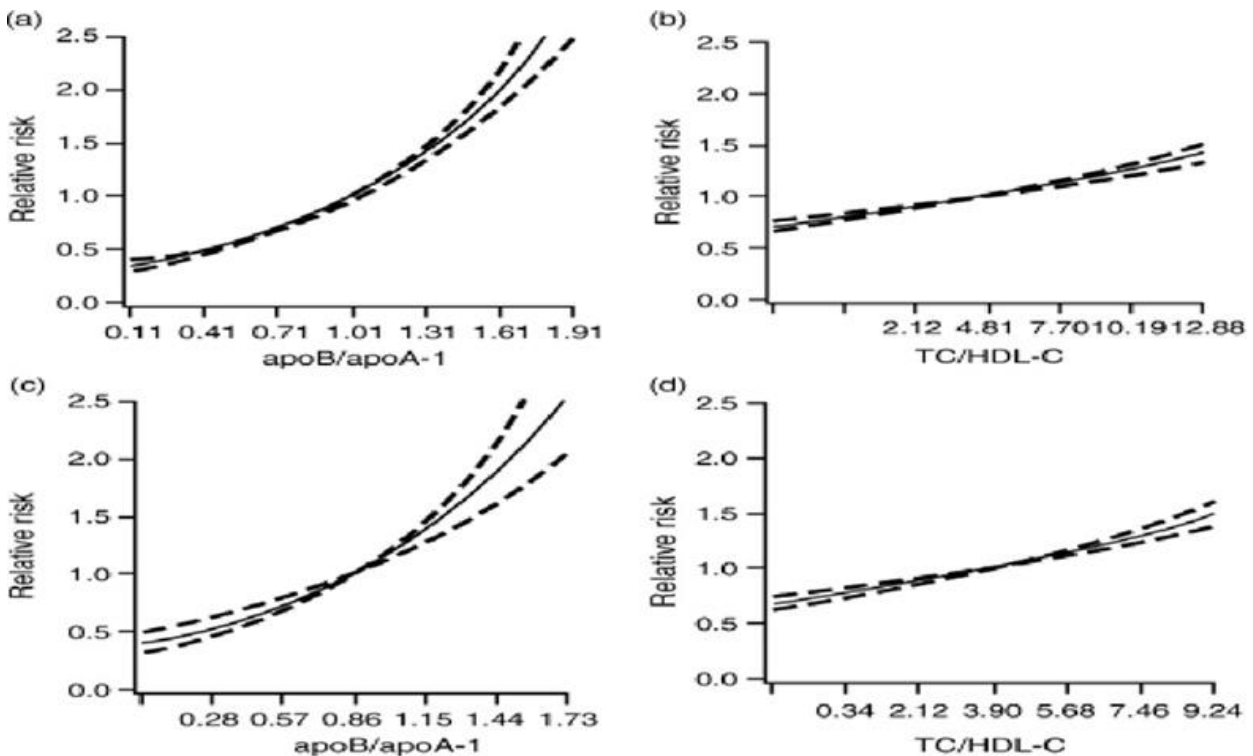
**Figure 8** : La Québec cardiovascular study montre l'importance cruciale du phénotype des LDL dans le risque de développement de cardiopathie ischémique (Lamarche et al., 1997). IHD = ischaemic heart disease ; LDL = low density lipoprotein

Dans l'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004), il existe une relation linéaire entre augmentation du rapport Apo-B/Apo-A1 et risque d'infarctus. Une autre étude, l'apolipoprotein-related mortality risk (Walldius et al., 2001), a étudié de façon prospective la survenue d'infarctus du myocarde chez 149121 suédois sans antécédents d'infarctus du myocarde sur une période de presque 12 ans. La CRP et le rapport Apo-B/ApoA1 ont fait partie des facteurs de risque identifiés (Figure 9).



**Figure 9** : Relation en risque d'événement cardiovasculaire majeur, rapport ApoB/ApoA1 et inflammation. MACE : événement cardiovasculaire (létal ou non) ; CIS : statut inflammatoire (Walldius et al., 2001).

Le cholestérol total, le HDL-C et le LDL-C étaient également mesurés et se sont avérés être un facteur prédictif moins fort lorsque les valeurs du rapport étaient élevées (Figure 10).



**Figure 10** : Risque relatif d'infarctus du myocarde en fonction du rapport ApoB/ApoA1 (Walldius et al., 2001). Tandis que le rapport TC/HDL-C montre un rapport linéaire avec une variabilité

inférieure à 1 en terme de risque relatif, le rapport apoB/apoA montre une sensibilité prédictive bien meilleure avec une variabilité supérieure à 2 en terme de risque relatif.

De cette étude ressortait les points suivants (Walldius et al., 2001) :

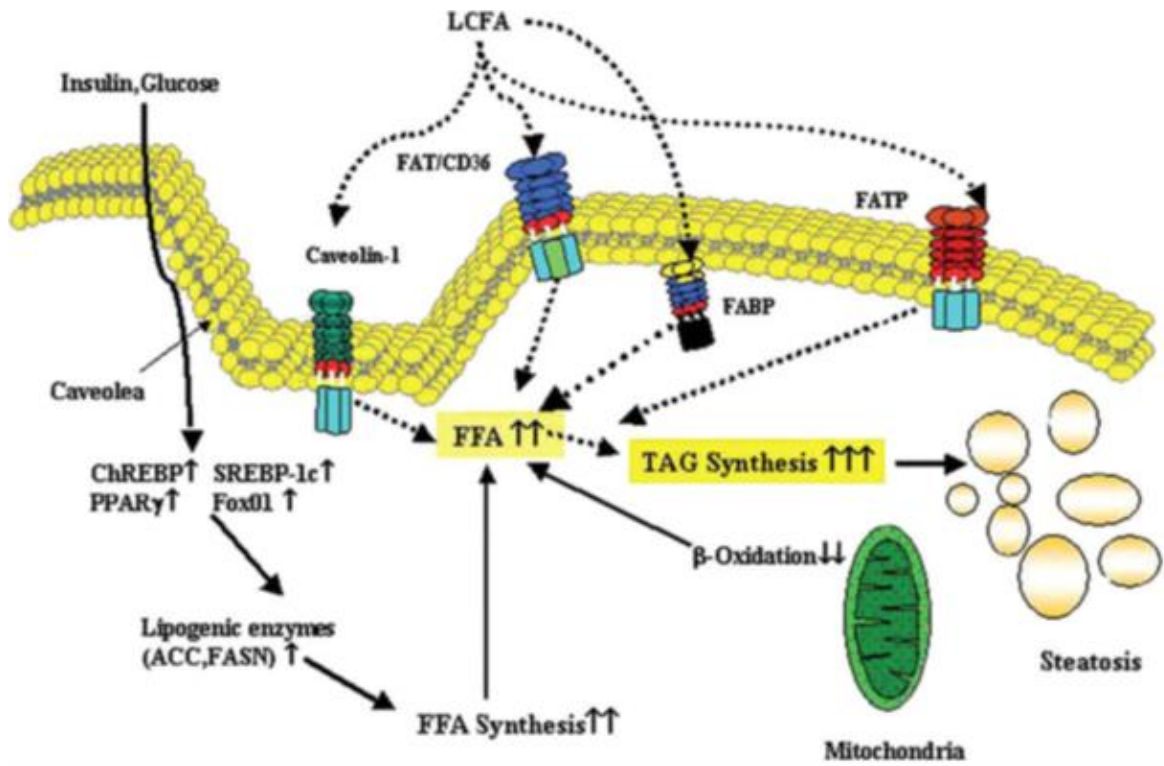
- le ratio Apo-B/ApoA1 était le meilleur facteur prédictif du risque d'infarctus du myocarde,
- ce ratio était capable d'identifier les sujets à risque même lorsque les valeurs du cholestérol étaient normales,
- ce ratio a reclassé 10% des sujets dans la catégorie « à risque ».

Ainsi, l'utilité d'évaluer le phénotype parmi les personnes à risque semble être d'un intérêt particulier dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose.

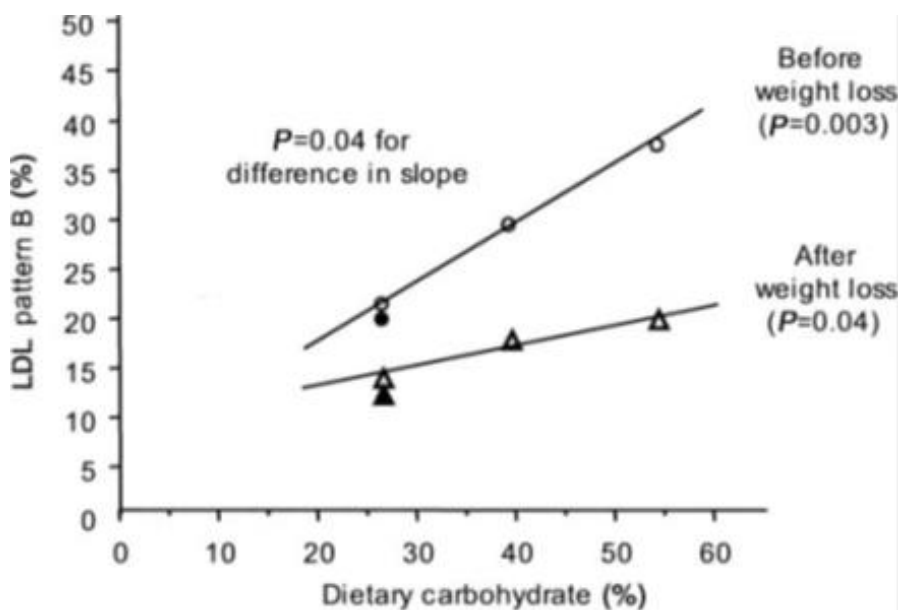
L'observation de phénotype B, c'est-à-dire de LDLs petites et denses, est souvent corrélée à la diminution du cholestérol HDL et l'augmentation des triglycérides plasmatiques (facteurs communément retrouvés dans les syndromes métaboliques) (Krauss et Patty, 2004). La physiopathologie menant au développement de ces anomalies peut permettre de mieux comprendre les moyens de lutte « alimentaire » à adopter.

De multiples facteurs contribuent à altérer le métabolisme des triglycérides dans le syndrome métabolique. L'excès d'adiposité viscérale et la résistance à l'insuline augmentent la production hépatique de VLDL (very low density lipoprotein) et réduisent le catabolisme des VLDL et chylomicrons d'origine intestinale (Krauss et Patty, 2004).

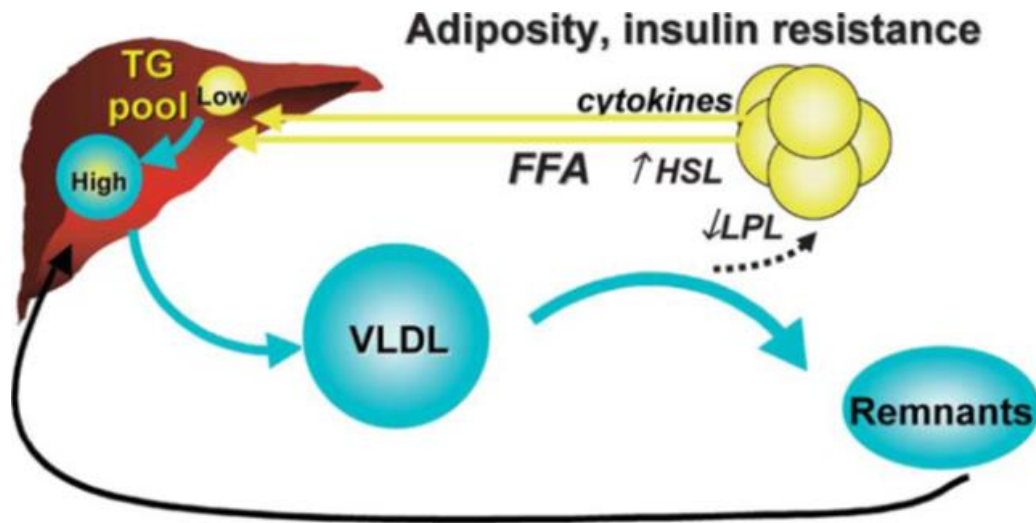
L'augmentation de la sécrétion de VLDL par le foie est très fortement conditionnée par le pool de TGs présents dans le foie. Ce pool est conditionné par la quantité d'AG libres recaptés par le foie, la présence augmentée de médiateurs inflammatoires (tel que le TNF- $\alpha$ , les IL-1 et 6), les endotoxines (Doege et Stahl, 2006 ; Cani et Delzenne, 2007), l'hyper-insulinémie induite par l'insulino-résistance ainsi qu'une alimentation gras-sucré (Krauss et al., 2006) (Figures 11, 12, 13). Le type de graisses et de sucres semble également conditionner le passage au phénotype B. Les acides gras trans et les aliments induisant une forte charge glycémique peuvent aussi jouer dans l'instauration d'un phénotype B (Patty et al., 2005). De façon intéressante, il semblerait que les individus en excès de poids soient beaucoup plus sensibles à la fraction glucidique de leurs apports journaliers que les sujets ayant subi une restriction calorique (Krauss et al., 2006 ; Berneis et Krauss, 2002) (figure 12), peut-être de par les disparités dans la sensibilité à l'insuline, souvent mise à mal en cas d'obésité (Krauss et al., 2006).



**Figure 11** : Mécanismes biochimiques menant à l'augmentation du pool de TG dans le foie (Musso et al., 2009) : en cas d'hyper-insulinémie, d'un apport glycémique élevé, ou d'un apport important en acides gras à longue chaîne, la synthèse en TG hépatique s'en trouve augmentée (FATP = fatty acid transport protein ; LCFA=long chain fatty acid ; FABP = fatty acid binding protein, TAG=triacylglycerol ; ACC=acetyl co-A carboxylase ; FASN=fatty acid synthase ; FFA=free fatty acids ; TAG=triacyl glycerol ; SREBP=sterol regulatory element binding protein ; ChREBP= Carbohydrate responsive element binding protein ; PPAR= Peroxisome proliferator activated receptor).

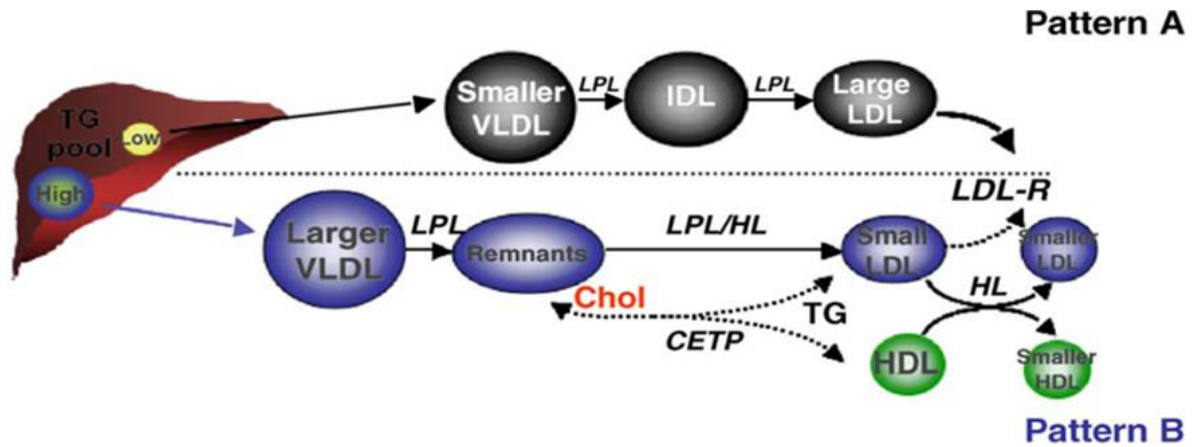


**Figure 12**: Influence de la proportion des calories apportées par les glucides dans le développement d'un phénotype B chez des sujets obèses et non obèses (Krauss et al., 2006).



**Figure 13:** Une augmentation du pool hépatique de TG entraîne une augmentation de la sécrétion en VLDL. Sous l'action des lipases libérant des AGs, les VLDLs vont former des remnants, structures résiduelles plus petites que les VLDLs. Les acides gras libres provenant du tissu adipeux et la recapture des remnants influence la taille du pool hépatique en TGs. Au début de l'insulino-résistance, quand les activités des HSL et des LPL sont modifiées, le pool des TG augmente et la sécrétion des VLDLs s'en voit augmentée (Krauss et al., 2004). TG : triglycérides ; VLDL : very low density lipoprotein ; LPL : lipoprotein lipase ; HSL : hormone sensitiv lipase ; FFA : free fatty acids.

Les voies physiologiques menant aux LDL petites et denses montrées dans la Figure 14 impliquent plusieurs systèmes comprenant des lipases, des apolipoprotéines, des protéines de transfert, des lipides et des récepteurs cellulaires (Krauss et al., 2004). Les VLDL de plus petite taille, à l'origine de LDL moins denses et de plus grande taille sont riches en cholestérol et pauvres en TG. Suite à plusieurs catalyses successives par la LPL, la VLDL devient alors une LDL de grande taille. La seconde voie à partir de plus grandes VLDL implique des enzymes différentes que sont la lipase hépatique (HL), la CETP (cholesterol ester transfer protein). En présence d'une triglycéridémie élevée, la CETP transfère préférentiellement le cholestérol estérifié des HDL vers les remnants des VLDL, favorisant d'une part l'augmentation des LDL et diminuant d'autre part la quantité de cholestérol des HDL arrivant dans le foie pour y être catabolisé (Klerkx et al., 2006).



**Figure 14:** Mécanismes menant à la formation de LDL petites et denses. Le pool de TG est l'élément déterminant dirigeant vers l'une ou l'autre des voies de formation des LDL, et dans le cas du phénotype B, à des LDL ayant un fort pouvoir athérogène (Krauss et al., 2004).

#### 4.5. Processus inflammatoire et athérosclérose.

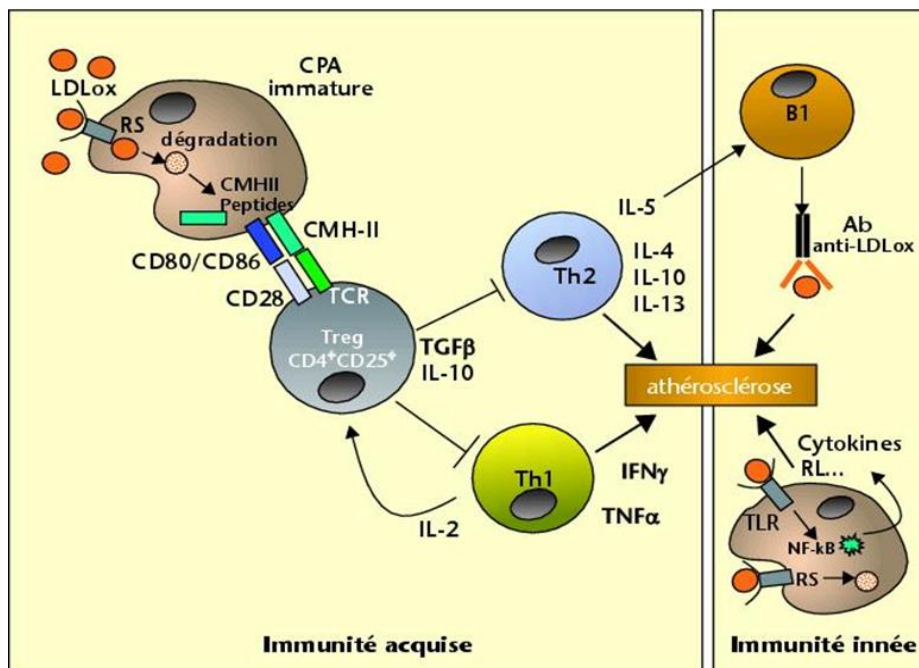
Les cellules spumeuses apparaissent si un déséquilibre s'instaure en faveur de l'entrée des lipoprotéines. Ces lipoprotéines peuvent être en surcharge dans l'intima par l'intermédiaire d'interactions avec les protéoglycanes de la matrice extra cellulaire (MEC). Une fois retenus dans l'intima, les lipides peuvent subir des modifications dont l'oxydation, nécessaire à leur phagocytose par les macrophages. La phagocytose des LDL oxydées (LDLox) n'est pas la seule conséquence. Cela initie également une réaction inflammatoire, par perturbation des fonctions endothéliales (Wong et al., 2012). Des molécules d'adhésion, tels que les I-CAM (intercellular adhesion molecule) et V-CAM (vascular cell adhesion molecule) sont exprimées à la surface de l'endothélium et des monocytes sont recrutés en nombre important, amplifiant encore d'avantage le phénomène inflammatoire par production de cytokines et eicosanoïdes pro-inflammatoires (Tableau 3) comme les IL-1,6,8,12 (interleukines), le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), ou bien l'IFN- $\gamma$  (interféron gamma) par les lymphocytes T (Wong et al., 2012). Tandis que certaines de ces cytokines entretiennent le processus inflammatoire, d'autre agissent sur la production de collagène par les CML (cellules musculaires lisses) en l'inhibant ou encore induisent la libération de métalloprotéases (MMP) qui dégradent la MEC (IL-1 et TNF- $\alpha$ ), fragilisant ainsi la plaque. Il est à noter la présence de facteurs anti-inflammatoires à l'intérieur même de la plaque (TGF $\beta$ , IL-4, 10, 13, 18-BP, inhibiteurs de la MMP). Les LDLox (LDL oxydées) sont reconnues par un groupe de récepteurs non spécifiques : les récepteurs scavenger (SR-AI, SR-AII, CD-36, CD-68, LOX1...) situés en surface des macrophages, CML et cellules endothéliales. La liaison des LDLox à la surface des macrophages entraîne leur endocytose.

**Tableau 3:** Exemple de cytokines impliquées dans l'inflammation cardiovasculaire (Libby, 2010).

Cytokine	Abréviation(s)	Fonctions importantes
Interleukine 1	IL-1	Pyrogènes endogènes, co-activateurs des lymphocytes T, activation du NF- $\kappa$ B, activation pro-inflammatoire des cellules endothéliales
Tumor necrosis factor	TNF	Mêmes fonctions que ci-dessus, régulation autocrine des cardiomyocytes
Interféron gamma	IFN- $\gamma$	Activation des macrophages, inducteur des antigènes d'histocompatibilité, cytokine caractéristique des lymphocytes TH1
Interleukine-10	Il-10	Souvent anti-inflammatoire, cytokine caractéristique des lymphocytes TH2
Macrophage colony-stimulating factor	M-CSF	Activateur des macrophages et co-mitogène
Monocyte chemo-attractant protein-1	MCP-1	Attraction des macrophages par chimiotactisme
CD40 Ligand	CD40L, CD154, gp 39	Comme l'IL-1, mais active aussi la caspase 1 et induit l'expression de facteur tissulaire par les macrophages
Interleukine 18	IL-18	Induction de l'IFN- $\gamma$

Les macrophages ne sont pas les seules cellules immunitaires à jouer un rôle dans le développement de la plaque d'athérome (Figure 15). Les LDLox mobilisent les lymphocytes T régulateurs (lymphocytes T régulateurs) par leur interaction avec les CPA (cellules présentatrices d'antigènes), essentiellement macrophages et cellules dendritiques. Les CPA circulent entre les parois artérielles et les tissus lymphoïdes où elles participent à la maturation des Treg. Ces CPA présentent des antigènes du LDLox par l'intermédiaire du CMH II (complexe majeur d'histocompatibilité) aux Treg, qui contrôlent la réponse Th1/Th2 (lymphocyte T helper). En situation pathologique, les CPA

interagissent avec les cellules CD4+, ce qui modifie la réponse des lymphocytes T et exacerbe la production de médiateurs pro-inflammatoires (Baudin et Paul, 2009).



**Figure 15** : Rôle de l'immunité dans la physiopathologie de l'athérosclérose (Anonyme, 2004) :

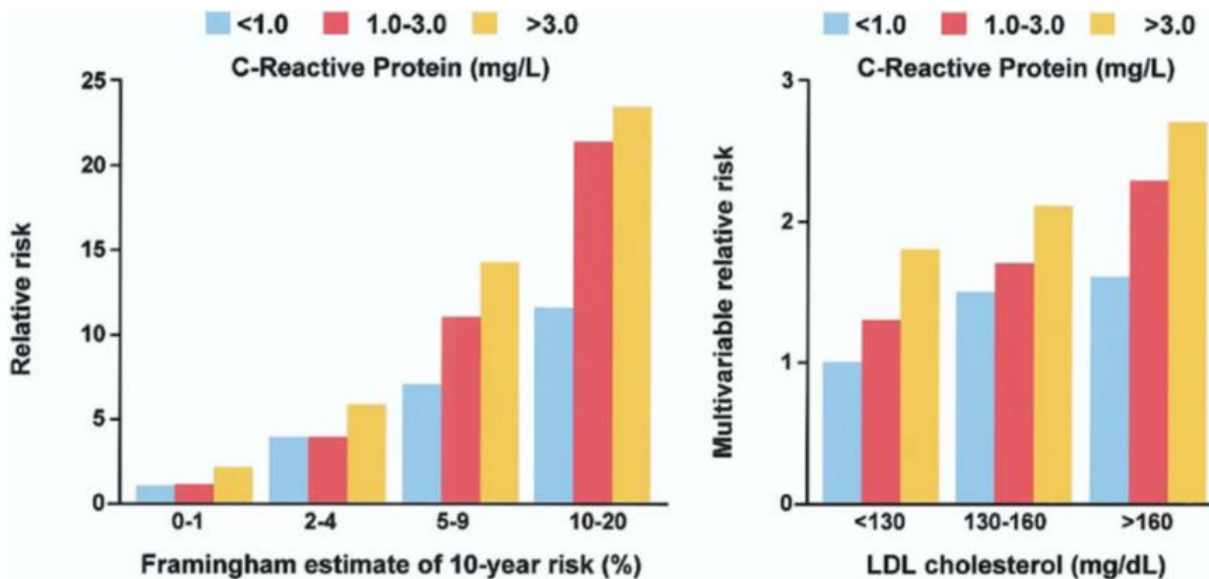
Les LDLox déclenchent les réactions immunitaires innées et acquises respectivement à travers la production d'anticorps naturels et l'activation des macrophages d'une part, et la mobilisation des Treg par leur interaction avec les CPA (cellules dendritiques et macrophages essentiellement), d'autre part. Les CPA circulent entre la paroi où elles rencontrent les LDLox, et les tissus lymphoïdes où elles participent à la maintenance des Treg. Les CPA immatures ayant internalisé les LDLox présentent les antigènes aux Treg qui à travers la production d'IL-2 et de cytokines immunosuppressives contrôlent la réponse Th1/Th2 : c'est la tolérance immunitaire. En situation pathologique, à la suite d'un trafic permanent entre paroi et tissus lymphoïdes, les CPA deviennent matures, interagissent avec les cellules T CD4+ (interaction non montrée ici) ce qui modifie la réponse Th1/Th2 (libération de cytokines) que tentent de contrôler les Treg par la production de TGFβ et d'IL-10 et d'IL-5. C'est probablement la perte de ce contrôle qui conduit à l'exacerbation de la réaction inflammatoire dans la paroi. CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; CD : cluster de différenciation ; TGF : transcription growth factor ; IL : interleukine ; TLR : Toll like receptor ; RCT : Récepteur des cellules T ; RL : radicaux libres ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TNF : tumor necrosis factor

D'autres aspects de l'athérogenèse sont en lien avec l'inflammation, dont l'induction de monoxyde d'azote, l'altération de fonctions du complément, l'inhibition de la fibrinolyse (Danenberg et al., 2003) et l'augmentation de l'expression de récepteurs scavenger (SR-A et LOX-1) en surface des macrophages (Beaudin et Paul, 2009).



L'inflammation est une réaction normale de l'organisme face aux agressions et permet une efficacité accrue du système immunitaire en phase aiguë. La CRP (Protéine C-réactive) est l'un des marqueurs biologiques utilisé pour détecter la présence d'une inflammation aiguë. Depuis quelques années, l'attention est portée sur une inflammation de toute autre nature, qui ne répond pas aux mêmes critères diagnostiques : l'inflammation de bas grade également appelé méta-inflammation (Bikdeli, 2011). L'inflammation de bas grade est objectivée par la mesure de la CRPus (Protein C Reactive ultra sensible) mais également d'autres cytokines et eicosanoïdes (IL-6, TNF- $\alpha$ ...). La CRP est produite normalement par le foie (de manière majoritaire) lors de la phase aiguë de l'inflammation, pour jouer un rôle de stimulation de l'immunité innée. Dans l'inflammation de bas grade, La CRP est également produite par d'autres tissus et, dans le cas présent, à l'intérieur même des plaques d'athérome au niveau des muscles lisses (Calabro et al., 2003).

Plusieurs études relatent une corrélation positive entre la valeur de CRP haute sensibilité et le risque d'événement cardiovasculaire chez des patients à angor stable et maladie coronarienne avérée (Ridker et al., 1998 ; Haverkate et al., 1997 ; Retterstol et al., 2002). En ce qui concerne la prévention primaire, la CRPus s'est montrée être un facteur de risque indépendant de développer une hypertension artérielle (Hong et al., 2012), un facteur de prédiction d'infarctus du myocarde, de décès par atteinte cardiovasculaire, et d'événement cardiovasculaire périphérique significativement indépendant dans deux études prospectives à grande échelle (Ridker et al., 2001 ; Ridker, 2003). L'indépendance de ces facteurs après ajustement vis-à-vis des autres facteurs de risque a été montrée par plusieurs autres études prospectives (Pai et al., 2004 ; Ballantyne et al., 2004 ; Koenig et al., 2004 ; Danesh et al., 2004). Ainsi dans l'étude the Women's Health Study (Ridker et al., 2002), le risque d'événement cardiovasculaire s'est montré être très fort chez les sujets avec une valeur élevée de CRPus quels que soient les concentrations de LDL cholestérol mesurées (Figure 16). On observe le même phénomène avec le score de Framingham, un indice de risque d'événement cardiovasculaire prenant en compte le Cholestérol (LDL-HDL), l'âge, la pression artérielle, le tabagisme et le diabète.



**Figure 16** : Résultats issus de l'étude the Women's Health Study (Ridker et al., 2002), montrant l'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire en fonction de la CRPus mesurée indépendamment des autres facteurs de risques classiquement retrouvés, y compris le LDL cholestérol. A gauche, la comparaison du risque cardiovasculaire en fonction du risque cardiovasculaire global selon l'échelle de Framingham et de la CRPus mesurée : on observe un risque environ doublé entre les sujets à CRPus basse (peu ou pas de méta-inflammation) et les sujets à CRPus élevée lors d'un score élevé (10-20). A droite, la comparaison du risque cardiovasculaire en tenant compte des valeurs de cholestérol et de CRPus montre qu'une personne avec un LDL-C bas mais une CRP élevée court plus de risque qu'une personne avec une CRP basse et un LDL-C élevé.

Plusieurs études relatent une corrélation positive entre la CRPus et le stress oxydant (Kotur-Stevuljevic et al., 2007; Rankinen et al., 2000). Si le lien entre les deux n'est pour l'heure expliqué que par l'intermédiaire d'hypothèses, il semblerait que l'élément déclenchant varie, et puisse être l'inflammation comme le stress oxydatif, et que l'un entretienne l'autre par l'intermédiaire d'un cercle vicieux. Des études affirment que c'est le stress oxydatif qui est à l'origine de l'inflammation (Pasquier, 1995), en déclenchant la production d'IL6. Ainsi, lors de stress oxydatif induit, par exemple lors d'ischémies-reperfusions induites lors de pontages coronariens, on observe une accumulation de polynucléaires dans les tissus. En cas d'ischémies, l'ATP intracellulaire est catabolisé en AMP puis en hypoxanthine, qui, en présence d'oxygène est oxydé par la xanthine oxydase en xanthine puis acide urique, réaction s'accompagnant de la libération d'anions superoxydes. L'activation de l'explosion oxydative au sein des PN et monocytes par L'IL-6 entraîne la formation de nouvelles ERO, elles-mêmes à l'origine d'un phénomène d'auto-entretien de l'inflammation. La NADH/NADPH oxydase joue un rôle crucial dans la génération des EROs, particulièrement dans les cellules endothéliales (Pasquier, 1995). La protéine P22phox, composante

de la NADH/NADPH oxydase, est essentielle pour l'activation de cette enzyme. Hors, l'expression de la protéine P22phox est augmentée par la présence de cytokines inflammatoires au niveau des cellules musculaires lisses endothéliales (Kotur-Stevuljevic et al., 2007). D'autres études affirment que c'est le processus inflammatoire qui est à l'origine du stress oxydatif (Kotur-Stevuljevic et al., 2007). Quelle que soit la cause, les deux marqueurs que sont l'inflammation et le stress oxydatif sont corrélés avec pour conséquence le développement de la plaque d'athérome. D'autres facteurs influencés par l'alimentation peuvent déclencher ou entretenir l'inflammation : une dysbiose intestinale (Maslowski et Mackay, 2010), des allergènes alimentaires, certaines graisses alimentaires (Shi et al., 2006), une alimentation à index glycémique élevé (Dickinson et al., 2008), l'absence de graisses oméga-3 (Mori et Beilin, 2004) et l'intoxication aux métaux lourds (Houston, 2007). A l'inverse, certains composés alimentaires (vitamine D, thé vert, romarin, extrait de pépin de raisin, resvératrol, sélénium et zinc) stoppent la cascade de l'inflammation initié par le NF- $\kappa$ B, et pourraient de ce fait représenter une aide thérapeutique pour lutter contre l'inflammation (Bennet et al., 2010). Le rôle de l'inflammation apparaît ainsi comme central dans l'athérosclérose.

#### **4.6. Oxydation et athérosclérose**

L'organisme est en permanence soumis à l'agression des radicaux libres, oxydant les constituants cellulaires. Cette oxydation est responsable de plusieurs phénomènes délétères, comme la peroxydation lipidique de la membrane plasmique, des mutations de l'ADN, phénomènes concordant dans leur ensemble vers une accélération du vieillissement cellulaire (Beaudeux et al., 2006). Le stress oxydatif est un phénomène physiologique contre lequel l'organisme est capable de lutter dans une certaine mesure. On peut citer pour exemple la respiration mitochondriale, qui génère des espèces réactives de l'oxygène au pouvoir oxydant très élevé. Il existe toute une batterie d'antioxydants utilisés par l'organisme pour lutter contre le stress oxydatif (couple vitamine E-vitamine C, superoxyde dismutase, glutathion, catalase, dérivés de la vitamine A, peroxydases...). D'autres antioxydants sont représentés par certains composants de l'alimentation, auxquels appartiennent, pour ne citer qu'eux, les polyphénols, majoritairement représentés dans le monde végétal. C'est une notion d'équilibre qui rentre en compte dans le phénomène de protection contre le stress oxydatif : c'est en cas de dépassement des capacités antioxydantes de l'organisme qu'il subit des dommages anormaux. Ce phénomène peut se rencontrer dans deux situations : une augmentation de la quantité de radicaux libres ou une diminution des capacités antioxydantes (Beaudeux et al., 2006).

Au niveau de la formation des plaques d'athérome, le niveau de stress oxydatif est l'un des facteurs qui conditionne l'oxydation des LDL. Les LDL ne sont phagocytées par les macrophages que si

elles sont oxydées (même si des réactions auto-immunes dirigées contre les LDL non oxydés existent par l'intermédiaire des lymphocytes T (Nilsson et al., 2012)). Ce phénomène contribue par la suite à la formation de cellules spumeuses, caractéristiques de la plaque d'athérome (Stary et al., 1995). Les LDL les moins oxydés peuvent regagner la circulation et déclencher l'expression de molécules d'adhésion (I-CAM et V-CAM) attirant les monocytes à l'intérieur de la paroi vasculaire. Les LDL plus oxydés présentent une affinité plus grande pour les macrophages qui vont les phagocyter et former ainsi des cellules spumeuses (Yoshida et Kisugi, 2010).

Les réactions biochimiques à l'origine de l'oxydation des LDL sont complexes et pas encore totalement élucidées du fait de la complexité des facteurs *in vivo*. Il semblerait que les mécanismes d'oxydation des LDL soient conditionnés par l'équilibre pro/antioxydant de l'environnement immédiat des plaques d'athérome, au niveau desquelles les enzymes joueraient un rôle catalyseur dans un sens comme dans l'autre (Yoshida et Kisugi, 2010). Ce sont les AGPI (Acides Gras Poly-Insaturés) qui sont initiateurs de la propagation de l'oxydation en étant les premiers lipides sujets de celle-ci (Yoshida et Kisugi, 2010). Les LDL entrent dans l'endothélium et peuvent être oxydés par les cellules environnantes (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, et macrophages) par l'intermédiaire d'enzymes incluant lipoxigénase et myelopéroxydase en présence ou non de métaux de transition à l'état ionique (fer et cuivre) (Yoshida et Kisugi, 2010).

Une fois que des AGPI, servant à estérifier les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides ont initié l'oxydation des LDL, celle-ci est amplifiée notamment grâce à une enzyme, la PAF-AH (platelet activating factor acetyl-hydrolase) ou encore Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) possédant une activité phospholipase A2 (Paul et Baudin, 2009). Cela aboutit à la fragmentation des AGPI avec production de cétones (éliminées) et d'aldéhydes qui se fixent sur les résidus lysine de l'Apo-B 100, augmentant ainsi sa charge négative. Les LDL ainsi obtenues ne sont plus capables de se lier aux récepteurs des LDL mais peuvent être captées par les récepteurs scavenger des macrophages (qui regroupent plusieurs récepteurs non spécifiques exprimés en surface des cellules), des cellules musculaires lisses et endothéliales (Paul et Baudin, 2009).

La liaison de ces LDL oxydés aux récepteurs scavenger entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, et de molécules d'adhésion telles que les I-CAM et V-CAM par les cellules endothéliales. A cette réaction inflammatoire va s'ajouter la formation des cellules spumeuses par phagocytose de ces LDLox (Paul et Baudin, 2009).

Il y aura de plus production d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) par les cellules de la paroi artérielle, avec pour conséquence l'altération des fonctions vasculaires et la fragilisation des plaques d'athérome (Beaudeau et al., 2006).

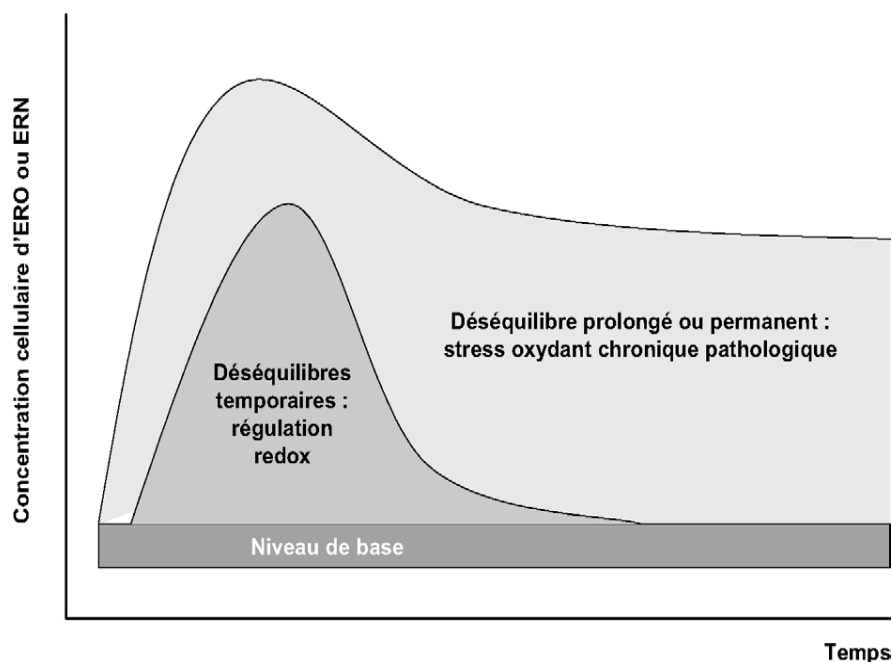
Les enzymes cellulaires à l'origine de ce phénomène peuvent être divisées en trois groupes (Beaudeau et al., 2006) :

1-Les cyclo-oxygénases-1 (COX-1), les lipoxygénases (LPO), cytochrome p-450, xanthine oxydase (XO), NADP(H) oxydase, qui produisent l'anion super oxyde, et la NOSynthase endothéliale (NOSe) source de NO radicalaire. Elles sont actives constitutionnellement et induites en situation pathologique ou sont apportées par les cellules immunitaires migratrices (monocyte-macrophages).

2-Les enzymes du deuxième groupe sont la thromboxane synthase (TX), la COX-2 et la NO synthase inductible (NOSi) : leur activité est augmentée en situation pathologique.

3-Les enzymes du troisième groupe sont représentées par la NAD(P)H oxydase leucocytaire, la myéloperoxydase (MPO) : ce sont des enzymes macrophagiques.

L'ensemble de ce système enzymatique de production d'espèces radicalaires est en équilibre avec le système anti-radicalaire. En cas de déséquilibre, un stress oxydatif temporaire ou permanent peut s'installer, entraînant des dysfonctionnements endothéliaux (Figure 17).

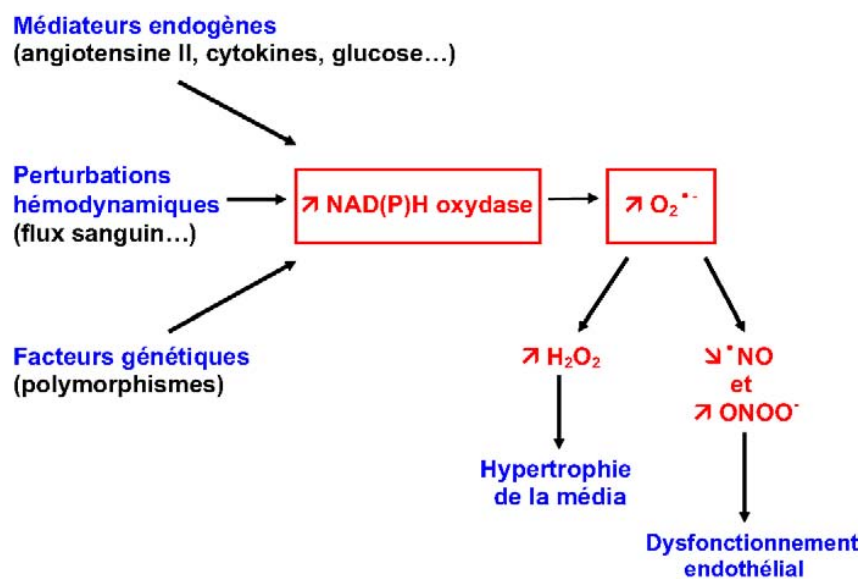


**Figure 17:** Courbe schématique représentant les modifications de l'équilibre redox par déséquilibre entre les oxydants et les anti-oxydants (Beaudeau et al., 2006). Alors qu'en situation normale (homéostasie redox) le stress oxydant est temporaire, le dépassement des capacités réductrices de l'organisme peuvent conduire à un stress oxydant permanent ou prolongé.

Trois mécanismes se complètent pour modifier l'homéostasie redox (oxydant-antioxydant ou oxydant-réducteur) cellulaire vers un état pro-oxydant temporaire ou permanent :

- 1- l'activation de la NAD(P)H oxydase vasculaire.
- 2- l'hyperproduction mitochondriale d'anion superoxyde,
- 3- la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (Beaudeau et al., 2006).

La Figure 18 montre l'induction de la NAD(P)H oxydase par divers facteurs avec pour conséquences délétères une augmentation de la production d'anion de l'anions superoxyde puis une hypertrophie de la média et des dysfonctionnements endothéliaux.

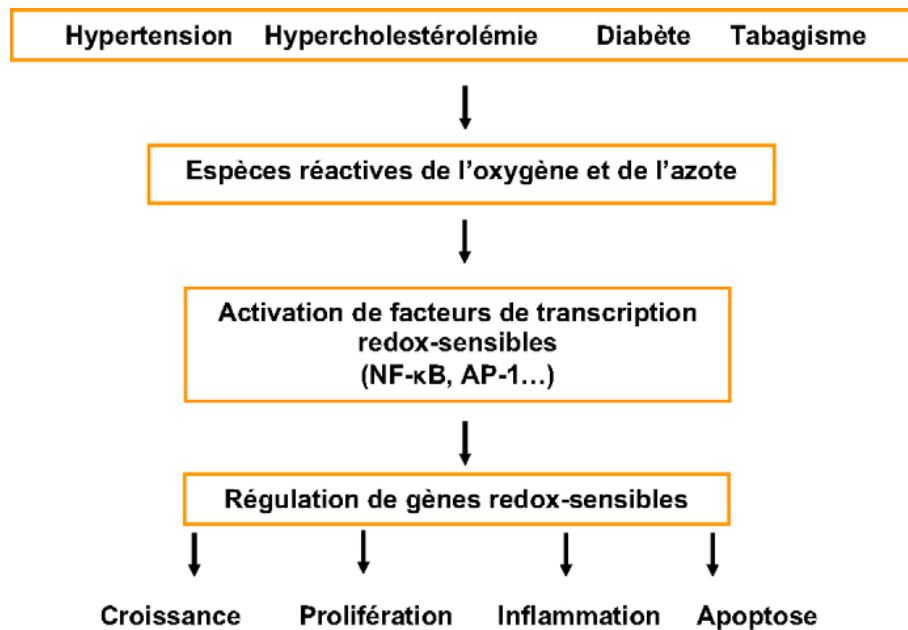


**Figure 18** : Activation de la NAD(P)H oxydase et ses conséquences délétères sur la paroi artérielle (Beaudeau et al., 2006).

Quant à l'hyperproduction de superoxyde par la mitochondrie, elle est principalement due à une trop grande concentration de glucose qui va activer la glycolyse, source de production de superoxydes (Beaudeau et al., 2006).

La diminution de la biodisponibilité de l'azote peut être due à la présence d'anions superoxyde, qui réagit avec le monoxyde d'azote pour former un ERN, mais également au découplage de la NOS endothéliale (Beaudeau et al., 2006).

Globalement, l'augmentation du stress oxydant induit les voies de signalisation du stress et des facteurs de transcription tels que le NF-κB (nuclear factor κB). Ces facteurs de transcription régulent l'expression de certains gènes sensibles au stress oxydant modulant la croissance, la prolifération, l'apoptose ainsi que l'inflammation (Figure 19).



**Figure 19:** Conséquences du stress oxydant (Beaudeau et al., 2006). Croissance, prolifération et apoptose conditionnent le remaniement qui a lieu au sein de la plaque, tandis que l'inflammation agit en plus comme agent amplificateur de ce phénomène, comme nous le verrons dans le chapitre suivant

L'activation de ces gènes participe au remodelage matriciel de la plaque d'athérome ainsi qu'au dysfonctionnement vasculaire par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes biochimiques. Le couplage de ces effets avec la présence de LDLox participe au déséquilibre menant au développement puis à la rupture de la plaque d'athérome.

## 4.7. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose

L'hyperhomocystéinémie apparaît comme un facteur prédictif indépendant de risque cardiovasculaire (Shai et al., 2004, Malinow et al., 1999, Jacques et Clarke, 2002). Les mécanismes en cause demeurent cependant incertains et sont basés sur des observations *in vitro* à partir de concentrations très élevées (souvent 10 fois supérieures à la normale). Les effets évoqués concernent une prolifération des CML, une dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO, un déséquilibre de production collagène-élastine en faveur du collagène, une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (MCP-1 et IL-8), une augmentation de la synthèse de la MMP-9 (Lee et al., 2012), une production de stress oxydant avec peroxydation lipidique, une inflammation vasculaire et une activité pro-coagulante (Blacher et Safar, 2008).

Cette dernière s'explique par différents mécanismes: blocage de l'activation de la protéine C, blocage de l'activation de la thrombomoduline, activation du facteur V et du facteur tissulaire (De Jaeger et al., 2010). Lors de tests de charge en Hcys par l'intermédiaire d'une prise isolée importante de méthionine, des dysfonctions endothéliales aiguës sont observées, avec une altération endothéliale se traduisant par une moindre production de NO et par suite une moindre capacité au relâchement vasculaire (De Jaeger et al., 2010). Le stress oxydant occupe également une place importante puis l'homocystéine oxydée génère des radicaux libres responsables de la dépolymérisation de fibres comme le collagène ou l'élastine, ainsi que de peroxydations lipidiques des AGPI (De Jaeger et al., 2010).

## **4.8. Minéraux et athérosclérose**

### **4.8.1. Le magnésium**

Le magnésium agit comme bloqueur naturel des canaux à calcium, et exerce de ce fait des effets relaxants musculaires. Il améliore la fonction endothéliale et potentialise les traitements antihypertenseurs médicamenteux (Houston, 2011). C'est la raison pour laquelle c'est principalement son rôle sur l'hypertension artérielle qui a été étudié jusqu'alors dans le risque cardiovasculaire.

### **4.8.2. Le potassium**

Le potassium est un élément présent dans de nombreux aliments. Il permet la rétention d'eau dans les liquides intra-cellulaires. Le potassium est impliqué dans la régulation de la pression artérielle par l'intermédiaire des canaux sodium-potassium. Le mécanisme régulateur du potassium sur la tension artérielle est évoqué par les auteurs comme possible explication. (Elia et al, 2011)

### **4.8.3. Le sodium**

Le Sodium est un élément présent dans ce qui est communément appelé « sel ». Il permet un maintien du volume hydrique de l'organisme et est très présent dans les liquides extracellulaires. Il possède d'autres activités dans l'organisme, comme la transmission de la dépolarisation membranaire par l'intermédiaire de canaux à sodium. Au même titre que le potassium, le sodium joue un rôle sur la tension par l'influence qu'il a sur la rétention hydrique. Le sodium pourrait également favoriser l'induction d'un phénotype actif des lymphocytes Th17 (Kleinewietfeld, 2013), contribuant au déséquilibre observé dans l'athérome entre lymphocyte Treg et Th17 (Xie et al. 2010). Ce phénotype possède pour particularité l'augmentation de production des cytokines pro-inflammatoires suivantes: TNF- $\alpha$ , GM-CSF (Granulocyte macrophage stimulating factor), et IL-2 (Kleinewietfeld, 2013).



#### **4.8.4. Le cuivre**

Le cuivre est un cofacteur enzymatique important, lié à de nombreuses réactions biochimiques. Sa supplémentation, à raison de 2 mg par jour pendant 8 semaines, entraîne une augmentation des activités des enzymes l'utilisant comme cofacteur (superoxyde dismutase, ceruloplasmine plasmatique) mais n'améliore pas les paramètres cardiovasculaires mesurés (HDL, LDL, cholestérol total, CRP, Hcys) (Robert et al., 2012). Le seul marqueur cardiovasculaire semblant être affecté par la supplémentation en cuivre est le PAI-1 (réduction de 30 % après un mois de supplémentation à 6 mg/j) (Bügel et al., 2005).

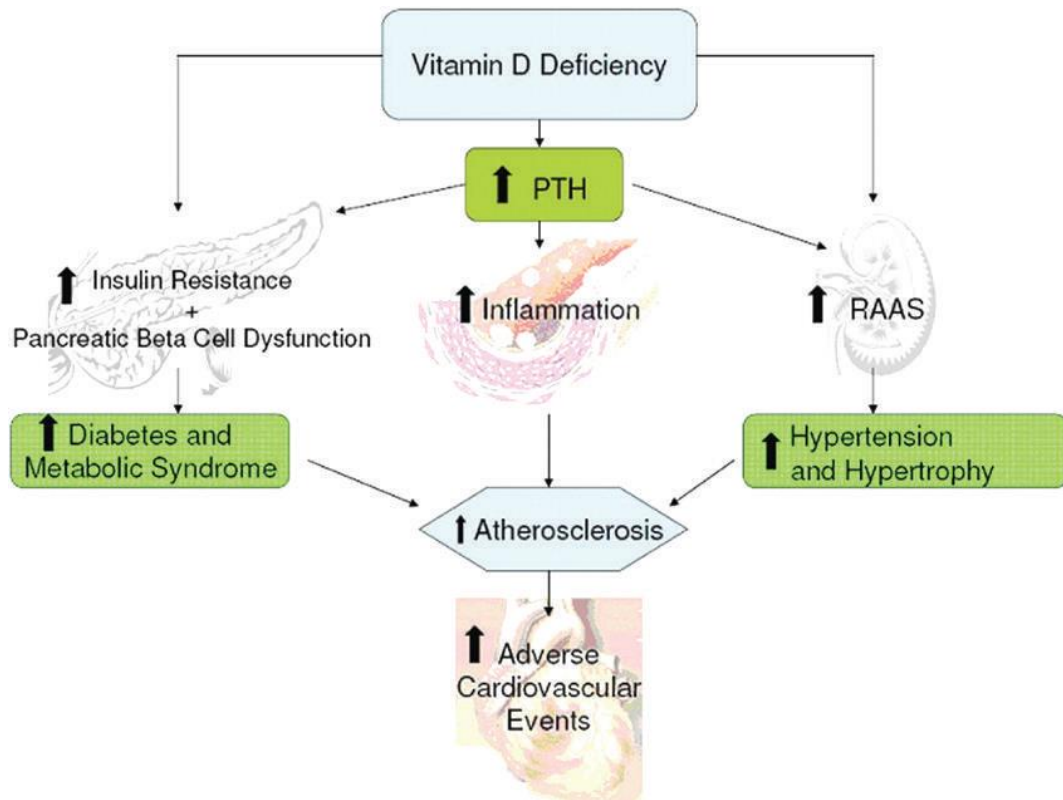
#### **4.8.5. Le zinc**

La déficience en zinc chez l'adulte est corrélée à une augmentation de l'hypertension en cas d'hypertension préalable, une diminution de la filtration glomérulaire, une augmentation des marqueurs du stress oxydatif, et une diminution de l'activité de la NO synthase (Tomat et al., 2011)

### **4.9. Déficits en vitamines et athérosclérose**

#### **4.9.1. Vitamine D**

La vitamine D est une vitamine liposoluble pouvant être synthétisée par la peau en présence d'UVB. Elle régule l'expression de plus de 200 gènes, dont ceux impliqués dans la production de rénine, d'insuline, de la libération de cytokines par les lymphocytes, et de la croissance et de la prolifération de cellules musculaires lisses aussi bien que de cardiomyocytes. Un déficit est corrélé à un risque cardiovasculaire accru (Guttler et al., 2012).



**Figure 20:** Origines possibles de l'augmentation du risque cardiovasculaire observée en cas de déficit en vitamine D. (Guttler et al., 2012). La déficience en vitamine D entraîne une hausse de sécrétion de PTH, qui augmente l'insulino-résistance et est associée avec le diabète, l'hypertension, l'inflammation et un risque cardiovasculaire augmenté. PTH : parathyroid hormon ; RAAS : renine-angiotensine-aldosterone system.

#### 4.9.2. Vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble présentant plusieurs isoformes. Elle fait partie de l'arsenal antioxydant de l'organisme. L'oxydation étant l'un des aspects physiopathologiques de l'athérosclérose, les effets de la vitamine E sur le système cardiovasculaire ont été étudiés afin de juger de l'utilité d'un screening du statut en vitamine E et de sa supplémentation pour la prévention de l'athérosclérose.

Les effets de la vitamine E sur la fonction plaquettaire ont fait l'objet de plusieurs études. Les études d'intervention avec la vitamine E ont souvent été effectuées avec des doses importantes de cette vitamine, largement supérieur aux ANC (= 12 mg/j pour les adultes). Des études d'intervention assez anciennes (Colette et al., 1988; Calzada et al., 1997) ont montré des résultats assez mitigés avec une diminution de l'activité de la COX (Colette et al., 1988) confirmée par une étude plus récente (Qureshi et al., 2011). Les doses utilisées en vitamine E étaient respectivement de

1 g/j et de 787 mg/j. La prise quotidienne de quantités plus modestes (300 mg/j) mais encore largement au-dessus des ANC (Calzada et al., 1997) a entraîné une diminution de l'agrégabilité induite par ADP (adénosine diphosphate), une sensibilité accrue à l'inhibition de l'agrégation par les PGE1, une diminution plasmatique de la  $\beta$ -thromboglobuline.

La vitamine E présente des effets anti-oxydants. Elle diminue fortement in-vitro l'oxydation des LDL (Andrikopoulos et al., 2002). Son action dans les milieux lipophiles s'inscrit dans le cadre d'une synergie avec la vitamine C (hydrophile). *In vivo*, la supplémentation en vitamine E sur des patients ayant une hypercholestérolémie -fumeurs ou non- s'est avéré augmenter la quantité d'anticorps anti-LDLox (Heitzer et al., 1999). De la même façon, chez des patients cardiaques, la supplémentation en  $\alpha$ -tocophérol de 450 UI/jours a permis d'augmenter la capacité de résistance à l'oxydation des LDL ex-vivo (Palomaki et al., 1999). Cependant, une étude plus récente n'a montré aucune amélioration de la résistance des LDL à l'oxydation suite à une supplémentation à long terme d' $\alpha$ -tocophérol (Van Tits et al., 2008).

#### **4.9.3. Vitamine C**

La vitamine C est au même titre que la vitamine E une vitamine anti-oxydante. Elle agit cependant différemment de par son caractère hydrophile. Sur l'oxydation, les résultats *in vitro* sont comparables à la vitamine E, avec une protection des LDL vis-à-vis de l'oxydation (Van Tits et al., 2003).

#### **4.9.4. Vitamine K**

La vitamine K est une vitamine liposoluble présente dans l'alimentation (vitamine K1) mais également produite par le microbiote intestinal (vitamine K2) (Biesalski et Grimm, 2010). Sa fonction la plus connue au sein de l'organisme est d'être cofacteur enzymatique dans la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X, la rendant ainsi indispensable à la coagulation. Les AVK (antagonistes de la vitamine K) utilisent cette propriété pour diminuer la coagulabilité sanguine. La vitamine K exerce aussi des fonctions dans la régulation du métabolisme osseux en participant entre autres à la formation d'ostéocalcine, une protéine de l'os (Biesalski et Grimm, 2010).

De fait, de plus en plus de recherches s'intéressent à l'action de la vitamine K sur le métabolisme calcique. Ainsi, Shea et Holden (2012) mentionnent la possible implication du statut en vitamine K

dans l'augmentation des calcifications artérielles (lors de carences), notamment en cas de néphropathie chronique. D'un point de vue théorique, la vitamine K pourrait diminuer le risque de calcification artérielle en maintenant une activité adéquate des protéines de la matrice gla qui sont vitamines K2 dépendantes et qui inhibent la calcification artérielle retrouvée au niveau des plaques d'athérome à un stade avancé (Fusaro et al., 2011).

#### **4.9.5. Vitamine A et apparentés**

Il s'agit d'une vitamine liposoluble dont les précurseurs présentent des propriétés anti-oxydantes. Elle exerce une activité hormonale puisqu'elle régule l'activité de plusieurs gènes en se liant à plusieurs familles de récepteurs : retinoïcs X receptors (RXRs), retinoic acid receptors (RARs) et peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) (Al tanouriz et al., 2013). Ces récepteurs régulent le métabolisme à différents niveaux, et tout particulièrement le métabolisme lipidique, comme en témoigne la Figure 27. Si peu d'études ont fait référence au lien entre régulation épigénétique par la vitamine A ou ses dérivés et risque cardiovasculaire, l'activité anti-oxydante de cette vitamine -et notamment celle des caroténoïdes végétaux qui sont pour certains précurseurs de la vitamine A- a concentré pour l'heure l'essentiel des publications à ce sujet.

Parmi les études concernant l'action des caroténoïdes sur le stress oxydant, la supplémentation en lycopène, lutéine ou  $\beta$ -carotène par l'intermédiaire de jus, aboutissant à une concentration plasmatique plus élevée en ces composés n'a pas abouti à une diminution de l'oxydabilité des LDL *ex-vivo* (Sutherland et al., 1999 ; Carroll et al., 2000). En revanche, dans une étude transversale d'intervention, ou des sujets en bonne santé, non-fumeur, sans médication ou supplémentation vitaminique ont pris des suppléments en lycopène pendant une semaine, leur LDLox mesuré s'est avéré avoir diminué (Hininger et al., 2001).

## **5. FONCTIONS PROTECTRICES PHYSIOLOGIQUES**

### **5.1. Les HDL**

Les HDL jouent un rôle protecteur par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes (Baudin et Paul, 2009). Elles sont présentes dans l'espace sous endothélial et exercent une activité anti-oxydante en limitant la formation d'hydroperoxydes lipidiques issus de la 12-lipoxygénase. Les HDL peuvent

extraire des LDL les produits peroxydés et les renvoyer vers le foie pour qu'ils y soient éliminés sous forme de sels biliaires.

## **5.2. Les enzymes**

Certaines enzymes jouent un rôle protecteur, tel la paraoxonase et la PAF-AH (platelet aggregation factor-acetylhydrolase) qui sont capables de dégrader les lipides peroxydés. Ainsi, le seul moyen pour les cellules spumeuses de se débarrasser de leur cholestérol excédentaire est de le faire par l'intermédiaire des HDL. L'efflux de cholestérol des cellules spumeuses se fait à travers des transporteurs appartenant à la famille des ABC (ATP binding cassette), les ABC-A1 et G1. Ainsi, des mutations génétiques conduisant à des altérations de ces transporteurs réduisent les niveaux plasmatiques de HDL (Okuda et al., 2012).

# Partie 2 : Alimentation et athérosclérose.

L'alimentation apporte la majorité des matériaux (excepté le dioxygène) nécessaires à l'organisme. Elle constitue un apport énergétique et fournit tout un ensemble des substances indispensables au fonctionnement de l'organisme.

Les lipides, protides et glucides sont les trois grandes familles de nutriments utilisées pour être converties en énergie.

L'alcool est une source énergétique alternative particulière car potentiellement toxique.

Les minéraux, les oligo-éléments, les vitamines ne sont pas directement convertibles en énergie (à l'exception du phosphore par l'intermédiaire de l'ATP) mais sont indispensables à sa fabrication (entre autres fonctions).

L'influence de ces nutriments sur l'athérosclérose sera détaillée indépendamment, puis de façon globale à travers l'examen d'études alimentaires plus générales.

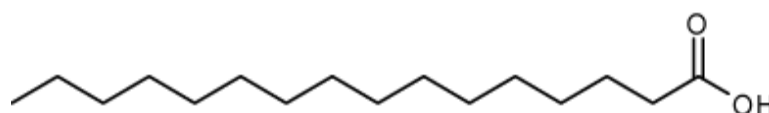
## 1. LES LIPIDES

Les lipides peuvent être scindés en deux grands groupes : les acides gras saturés et insaturés. Parmi le second groupe, on peut discerner les acides gras mono-insaturés et les acides gras poly-insaturés. Les acides gras poly-insaturés possèdent deux groupes importants aux propriétés souvent antagonistes : les acides gras oméga 3 et les acides gras oméga 6. Ces lipides ont des effets bien différents au niveau du processus athérogène. Ces différents effets seront envisagés dans les chapitres qui suivent.

### 1.1. Les acides gras saturés (AGS)

#### 1.1.1. Rappels biochimiques

Ce sont des acides gras dont chaque atome de carbone est lié au maximum d'atomes d'hydrogène que possible, de telle façon qu'il n'y ait pas d'insaturation entre deux atomes de carbone (Biesalski et Grimm, 2010)



**Figure 21** : Formule topologique de l'acide palmitique. La chaîne carbonée ne présente que des liaisons saturées entre les carbones (Anonyme, 2013a).

Il faut discerner 3 types d'AG saturés (Anses, 2011)

- AG à chaîne courte (C3 et C4) : ce sont les acides butyriques et propioniques:

Une action positive a été montrée sur l'induction apoptique de cellules tumorales au niveau du colon par l'induction du gène Bax à travers la stimulation des voies métaboliques JNK/AP1 (Mahitosh et al., 2001). Ils sont synthétisés par la flore intestinale à partir de fibres, mais sont également trouvés dans certains produits animaux comme le beurre.

- Les AG à chaîne moyenne (C6 à C10) :

Ils sont représentés par les acides caproïque (C6), capryliques (C8) et caprique (C10). Ce sont des AG qui possèdent la particularité d'être directement absorbés par la veine porte sans suivre la voie lymphatique qui mène à l'intégration aux lipoprotéines. Ainsi, ces AG ont moins de chance d'être stockés dans le tissu adipeux par l'intermédiaire de la captation liée aux récepteurs spécifiques aux apolipoprotéines. Ils possèdent de plus un effet inhibiteur sur la synthèse d'apolipoprotéine B et ne sont pas hypercholestérolémiants (Anses, 2011).

- Les AG à longue chaîne :

Ce sont les acides laurique (C12), myristique (C14), palmitique (C16) et stéarique (C18). Ils sont les plus abondants dans l'alimentation, et possèdent différents rôles (Anses, 2011) :

-énergétiques : en tant que constituant des triglycérides, ils servent de stock énergétique dans les cellules adipeuses.

-constitutifs : ils sont partie intégrante des sphingolipides, sphingosine (rôle structurel dans les gaines de myéline), phospholipides.

-fonctionnels : par leurs propriétés physiques, ils permettent l'élaboration de radeaux lipidiques impliqués dans les fonctionnements des enzymes et récepteurs, c'est à dire dans les voies transductionnelles, fondamentales dans l'anabolisme, le catabolisme, la différenciation, la réponse environnementale, et la mort cellulaire. Ils peuvent être désaturés pour former des AG mono-insaturés avec une efficacité croissante avec l'allongement de la longueur de la chaîne carbonée. L'acide palmitique est le plus abondamment synthétisé, mais aussi le plus fréquemment trouvé dans l'alimentation, et son accumulation dans les tissus est la plus importante parmi les AG saturés. Ce phénomène est d'autant plus accentué que l'acide myristique est catabolisé en premier lieu, et disparaît donc plus rapidement des tissus. D'autre part l'acide myristique joue des rôles fonctionnels spécifiques : un rôle d'acylation (myristoylation) des protéines qui sert à l'encrage des protéines à la membrane ainsi qu'à l'étiquetage de protéines assumant une fonction définie au niveau subcellulaire. Il promeut également la désaturation des AG à longue chaîne en activant la désaturase.

**Tableau 4:** Exemples d'aliments riches en AGS (AFSSA, 2001)

Teneur en acides gras saturés (g/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
80 - 90				Corps gras genre Végétaline Graisse ou huile de coprah			
50 - 65	Huile de beurre Beurre			Beurre de cacao			
40 - 50			Suif de mouton Saindoux	Noix de coco sèche			Sauce béarnaise
30 - 40			Graisse de canard Graisse de poulet Graisse de dinde Lard cru			Huile de menhaden	Margarine
25 - 30	Beurre allégé Fromage de chèvre sec Fromage triple crème		Graisse d'oie	Noix de coco fraîche		Huiles de poisson Huile extraite de la sardine	Pâte feuilletée cuite
20 - 25	Fromage frais 70% MG aromatisé Crème de lait liquide Crème fraîche Fromage double crème Roquefort Crottin			Margarine végétale		Huile de hareng	Barre noix de coco enrobée



**Tableau 5** : Nomenclature des acides gras saturés de 1 à 32 carbones (Anonyme, 2013a)

nombre de carbones	Nom usuel	Nom IUPAC	Nomenclature physiologique	Formule chimique semi-développée
1 <sup>e</sup>	acide formique	acide méthanoïque	C1:0	HCOOH
2 <sup>e</sup>	acide acétique	acide éthanoïque	C2:0	H <sub>3</sub> C-COOH
3 <sup>e</sup>	acide propionique	acide propanoïque	C3:0	H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -COOH
4	acide butyrique	acide butanoïque	C4:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH
5	acide valérique	acide pentanoïque	C5:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH
6	acide caproïque	acide hexanoïque	C6:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COOH
7	acide énanthique	acide heptanoïque	C7:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COOH
8	acide caprylique	acide octanoïque	C8:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -COOH
9	acide pélargonique	acide nonanoïque	C9:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -COOH
10	acide caprique	acide décanoïque	C10:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -COOH
11	acide undécylique	acide undécanoïque	C11:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -COOH
12	acide laurique	acide dodécanoïque	C12:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -COOH
13	acide tridécylique	acide tridécanoïque	C13:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -COOH
14	acide myristique	acide tétradécanoïque	C14:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -COOH
15	acide pentadécylique	acide pentadécanoïque	C15:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -COOH
16	acide palmitique	acide hexadécanoïque	C16:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -COOH
17	acide margarique	acide heptadécanoïque	C17:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -COOH
18	acide stéarique	acide octodécanoïque	C18:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -COOH
19	acide nonadécylique	acide nonadécanoïque	C19:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> -COOH
20	acide arachidique	acide eicosanoïque	C20:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> -COOH
21	-	acide hénéicosanoïque	C21:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>19</sub> -COOH
22	acide béhénique	acide docosanoïque	C22:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> -COOH
23	-	acide tricosanoïque	C23:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>21</sub> -COOH
24	acide Ignocérique	acide tétracosanoïque	C24:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> -COOH
25	-	acide pentacosanoïque	C25:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>23</sub> -COOH
26	acide cérotique	acide hexacosanoïque	C26:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>24</sub> -COOH
27	-	acide heptacosanoïque	C27:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>25</sub> -COOH
28	acide montanique	acide octacosanoïque	C28:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>26</sub> -COOH
29	-	acide nonacosanoïque	C29:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>27</sub> -COOH
30	acide mélissique	acide triacontanoïque	C30:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>28</sub> -COOH
31	-	acide hentriacontanoïque	C31:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>29</sub> -COOH
32	acide lacéroïque	acide dotriacontanoïque	C32:0	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>30</sub> -COOH

### 1.1.2. Sources alimentaires

Ces AGs sont apportés par des aliments d'origine animale (œufs, viandes, beurre, fromage, certaines huiles de poisson..) mais aussi végétale (huile de palme, de coco, beurre de cacao..) (Tableau 4). Ils peuvent être obtenus également à partir de procédés industriels comme l'hydrogénation catalytique. Ils n'appartiennent pas à la catégorie des acides gras essentiels et peuvent donc être synthétisés à partir de l'acétyl-coenzyme-A par l'organisme dans le cytosol, l'acide palmitique (C16) étant celui le plus abondamment synthétisé (Biesalski et Grimm, 2010).

### 1.1.3. Etudes

De très nombreuses études ont été menées sur ce sujet depuis plusieurs décennies. L'ANSES (2011) a publié dans un rapport d'expertise une synthèse de ces différentes études, séparées en deux catégories : les études d'observation et les études d'intervention.

-Les études d'observation : Les résultats des études montrent une grande disparité. Certaines concluent à l'augmentation d'un risque cardiovasculaire coronarien avec une consommation accrue d'AGS (étude de migration japonaise HI HON AN (1974), Ireland Boston diet heart study (1985), LRC follow up study (1996)). Ce sont des études anciennes, aux résultats différents de celles plus récentes. Ainsi, le rapport mentionne une majorité d'études révélant une absence d'association significative entre risque cardiovasculaire coronarien et consommation d'AGS : au total, seules 5 des 31 études citées montrent un lien entre AGS et maladie coronarienne. Une méta-analyse de 2010 (Siri-Tarino et al., 2010) qui étudie les effets des acides gras saturés sur le risque de maladies cardiovasculaires en arrive aux mêmes conclusions, avec une absence d'association significative entre maladies cardiovasculaire et AGS.

- Les études d'intervention : Ces études ont étudié l'effet de la substitution d'AGS par des AGMI (acides gras mono-insaturés), AGPI (acides gras poly-insaturés) ou des glucides, une réduction des lipides et une augmentation en apports végétaux. Elles ont souvent mené à une réduction du risque cardiovasculaire (Anses, 2011). Au niveau des effets observés sur les marqueurs biologiques, toutes les études montrent une augmentation du cholestérol HDL et LDL si la consommation d'AGS est élevée (Anses, 2011). La substitution des AGS par des AGPI, par rapport à la seule diminution des AGS s'avère la plus favorable sur le rapport LDL/HDL. Ainsi comme l'ont observé Krauss et al. (2006), l'augmentation de l'apport énergétique en glucides par rapport aux lipides peut s'avérer délétère en augmentant la formation de LDL petites et denses, argument en faveur d'une réduction modérée de l'apport énergétique en lipides et surtout d'une substitution des AGS par des AGPI plutôt que d'une trop grande restriction lipidique. Ainsi, l'effet des différents AGS sur le profil lipidique est différent en fonction de leur nature (Anses, 2011) :

AGS à chaîne courte : pas d'effet hypercholestérolémiant connu à doses physiologiques

AGS à chaîne moyenne : pas d'effet hypercholestérolémiant connu à doses physiologiques

AGS à chaîne longue :

acides laurique, myristique et palmitique : corrélation positive de leur consommation et de la cholestérolémie totale.

acide stéarique : pas d'effet hypercholestérolémiant. Une consommation de 3 % de l'apport énergétique en acide stéarique n'exerce aucun effet délétère.

Des actions sur la thrombose, le fonctionnement endothélial et l'inflammation ont été observées *in vitro* mais doivent encore être confirmées *in vivo* dans l'athérosclérose (Anses, 2011). Ainsi, les AGS semblent exercer une activité pro-inflammatoire en augmentant la voie de signalisation du nF-kB en activant des TLR (Toll-like receptors) (Shi et al., 2006 ; Lee et al., 2004), ou encore en se liant à des récepteurs couplés à des protéines G modulant l'inflammation (Schwartz et al, 2010).

Plusieurs études sur l'HTA mettent en avant l'implication des acides gras saturés dans le risque d'hypertension. Des revues de littérature (DGAC), ou plusieurs études de grande ampleur (étude de cohorte SUN, Women's Health Study, PREDIMED) (McGrane et al., 2011), montrent une diminution de la tension artérielle associée à une moindre consommation en produits laitiers entiers (dont 95% de la fraction lipidique sont des AGS) par rapport à des produits laitiers allégés. De même, Grimsgaard et al. (1999) ont mesuré les phospholipides plasmatiques chez 4033 sujets et ont trouvé une corrélation positive entre acide palmitique plasmatiques et pression artérielle systolique. De plus, le régime combiné DASH (Dietary approach to stop hypertension), pauvre en AGS, est le régime alimentaire ayant eu les meilleurs résultats dans la baisse de la PA chez les hypertendus en comparaison à d'autres régimes, dont le régime méditerranéen (McGrane et al., 2007). L'inflammation causée par les acides gras saturés pourrait en partie expliquer cette corrélation (Mahmud et Feely, 2005). Au final, de nombreuses études sont en faveur d'une diminution de la PA chez les hypertendus liée à la diminution des aliments qui sont riches en AGS.

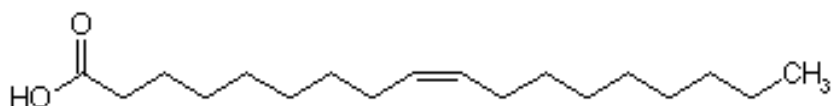
Du fait des effets observés sur l'inflammation, la tension artérielle et le profil lipidique, les acides gras saturés doivent ainsi être consommés de façon raisonnée.

## **1.2. Les acides gras mono-insaturés (AGMI)**

### **1.2.1. Rappels Biochimiques**

Les acides gras mono-insaturés (AGMI) sont des acides gras possédant une seule insaturation, et ne font pas partie des acides gras essentiels, car ils sont synthétisables par l'organisme (Biesalski et Grimm, 2010). L'AGMI majoritaire retrouvé dans l'alimentation est l'acide oléique, appartenant aux acides gras  $\omega$ 9 (première insaturation en 9). Cet acide gras est représenté en premier lieu dans

le règne végétal, et l'aliment qui préfigure au rang de source principale est l'huile d'olive, d'ailleurs utilisée dans la majorité des études épidémiologiques concernant les AGMI (Anses, 2011).



**Figure 22** : formule topologique d'un acide gras mono-insaturé cis (acide oléique) (Anonyme, 2009).

### 1.2.2. Sources alimentaires

On trouve les AGMI dans des sources alimentaires animales et végétales. La graisse d'oie possède une forte proportion en AGMI, tout comme l'huile de certains poissons. L'huile d'olive est une source importante d'AGMI, et elle est souvent l'aliment utilisé dans les études interventionnelles pour augmenter la consommation en AGMI.

**Tableau 6** : Aliments riches en AGMI (Anses, 2011)

Teneur en acides gras mono-insaturés (g/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
70 - 75				Huile de noisette Huile d'olive vierge			
60 - 70				Huile de carthame riche en acide oléique Huile de colza			
50 - 60			Graisse d'oie			Huile de hareng Huile de foie de morue	Sauce vinaigrette à l'huile d'olive
45 - 50			Graisse de canard Graisse de poulet	Noisette Huile d'arachide			
40 - 45			Graisse de dinde Saindoux Suif de mouton				
35 - 40				Huile de mélange équilibrée Huile de sésame Amande Pistache		Huile de poisson	
30 - 35				Margarine au maïs Beurre de cacao Margarine au tournesol			

### 1.2.3. Etudes

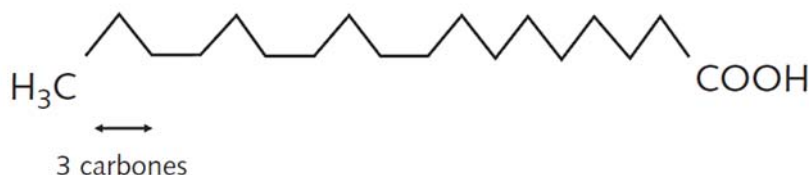
Dans son dernier rapport sur les lipides, l'Anses (2011) dénombre les effets des AGPI sur les facteurs des risques cardiovasculaires. En ce qui concerne les lipoprotéines, une méta-analyse d'études randomisées montre une diminution du cholestérol total (CT) et du cholestérol des LDL (LDL-C) comparable aux AGPI (Gardner et Kraemer, 1995). Une méta-analyse plus récente de 2011 (Scwingshackl et al., 2011), incluant 12 études de prévention primaire pour un total de 1190 participants, dénote une absence de différence significative entre régime riche et pauvre en AGMI pour le CT, le LDL-C et le HDL-C (cholestérol des HDL). Cette même méta-analyse ne montre pas de différence entre régime riche en AGMI et pauvre en AGMI en ce qui concerne le poids et la CRP. La pression artérielle, elle, est abaissée de façon significative. Deux méta-analyses récentes menées par Shah et al. (2007) et Schwingshackl et al. (2011) discutent des effets des acides AGMI (Acides Gras Mono-Insaturés) sur la PA (pression artérielle). Les régimes tenus établissaient une comparaison entre glucides et AGMI, de façon iso-énergétique et le poids devant rester stable. La seconde méta-analyse est basée sur l'analyse d'études provenant de trois bases de données : MEDLINE, EMBASE et the Cochrane Trial Register. Seules des études randomisées contrôlées ont été incluses, et les critères d'inclusion étaient identiques avec en plus une période de suivi par un diététicien au minimum de 6 mois. Les deux méta-analyses ont conclu à une légère baisse de la PAS (respectivement 2,6 mm Hg et 2,26 mm Hg) et de la PAD (respectivement 1,8 et 1,15 mm Hg). La substitution d'une part de l'apport énergétique total des glucides par des AGMI semble être d'un intérêt notable dans prise en charge de l'HTA. L'Anses (2011) préconise un apport énergétique total compris entre 15 et 20%, pour lequel les effets bénéfiques observés seraient maximums.

Il est à noter qu'au-delà de 20% de l'apport énergétique, l'acide oléique entraîne une augmentation du LDL-C (Anses, 2011). Un ensemble d'actions supplémentaires sont mentionnées dans le rapport de l'Anses (2011), avec une diminution de la proportion de LDL petites et denses, de l'agrégation plaquettaire et de l'oxydation des LDL, mais ces effets sont discutés car la grande majorité des essais ont été effectués avec de l'huile de l'olive qui contient des phénols ayant une action favorable sur certains de ces paramètres (Servili et al., 2009).

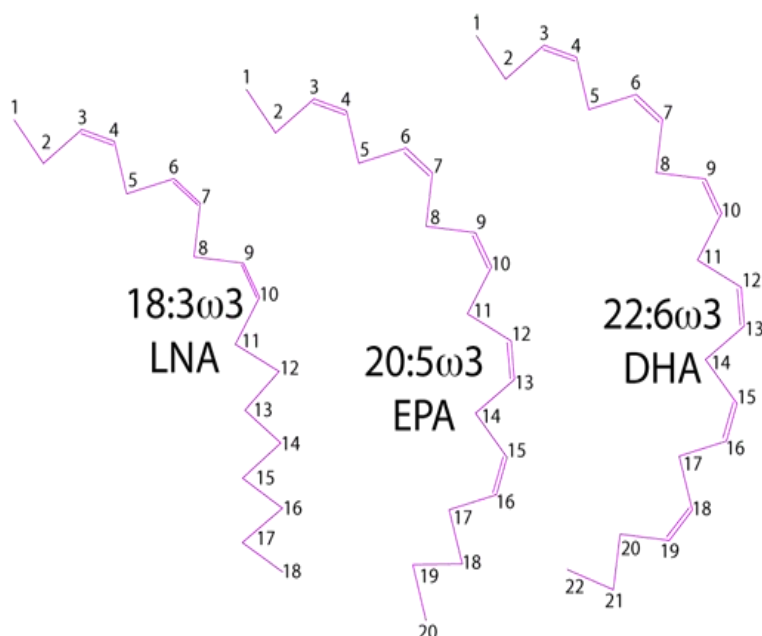
## 1.3. Les Acides gras poly-insaturés oméga 3 (AGPI (n-3))

### 1.3.1. Rappels Biochimiques

Les acides gras insaturés omégas 3 appartiennent à la famille des acides gras polyinsaturés, c'est-à-dire possédant plusieurs insaturations au niveau de leur chaîne carbonée. La première double liaison a lieu au niveau du troisième carbone à partir du groupe méthyl terminal (Afssa, 2001) (Figure 23).



**Figure 23:** formule topologique d'un acide gras polyinsaturé oméga 3 (acide  $\alpha$ -linoléique) (Afssa, 2001).

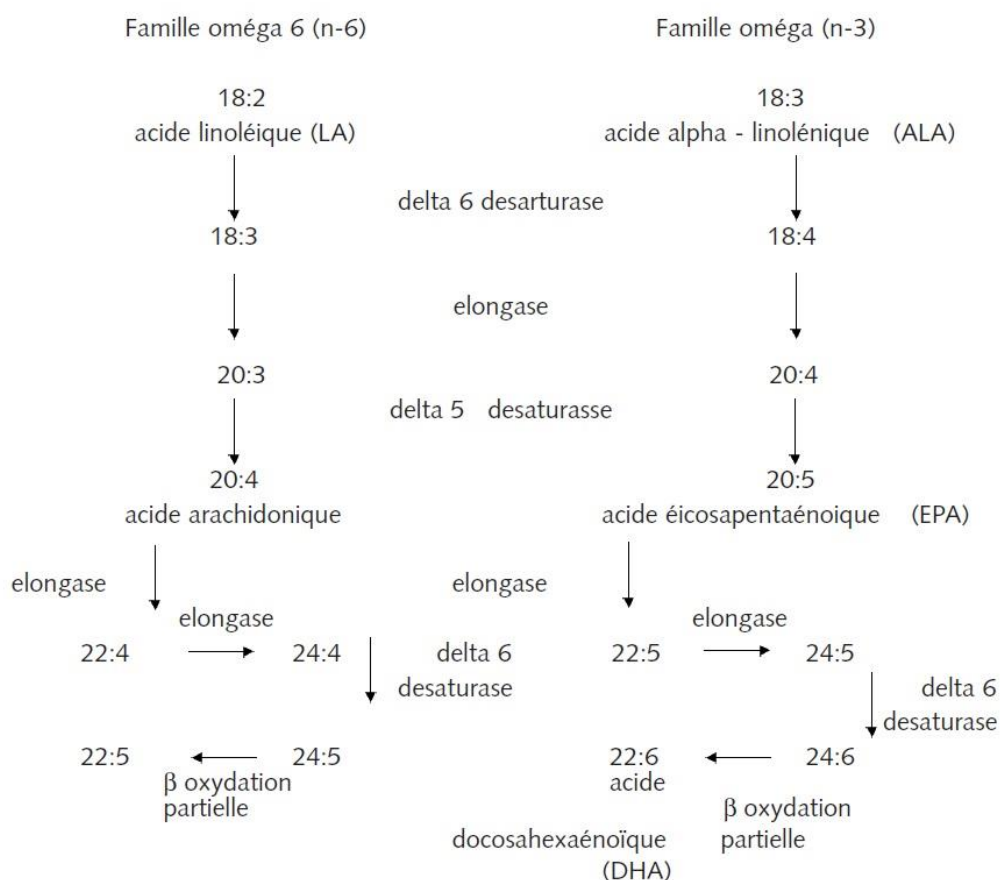


**Figure 24:** formules topologiques les acides  $\alpha$ -linoléiques (LNA), eicosapentaénoïques (EPA) et decosahexaénoïques (DHA) (Anonyme, 2013b).

Leur structure polyinsaturée (de 3 à 6 insaturations) leur confère des propriétés physiques transmises aux membranes plasmiques auxquels ils sont incorporés, mais également des propriétés chimiques (susceptibilités accrues à l'oxydation, à la trans isomérisation...) (Biesalski et Grimm, 2010). Ils sont retrouvés dans des aliments d'origine végétale (huiles, margarines...) et animale (poissons gras, graisses...) (Biesalski et Grimm, 2010). On les retrouve cependant dans une très large variété d'aliments en des proportions moindres. Ils appartiennent au groupe des acides gras essentiels car non synthétisables de novo par l'organisme (Anses, 2011). L'acide alpha linoléique (ALA) appartient à la famille des acides gras essentiels, car non synthétisable de novo par



l'organisme (Biesalski et Grimm, 2010). Des élongations et désaturations sont ensuite effectuées de façon successive, en passant par des intermédiaires sans activité biologique connue (Anses, 2011), jusqu'à obtenir des AG à longue chaîne : acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) (Anses, 2011).



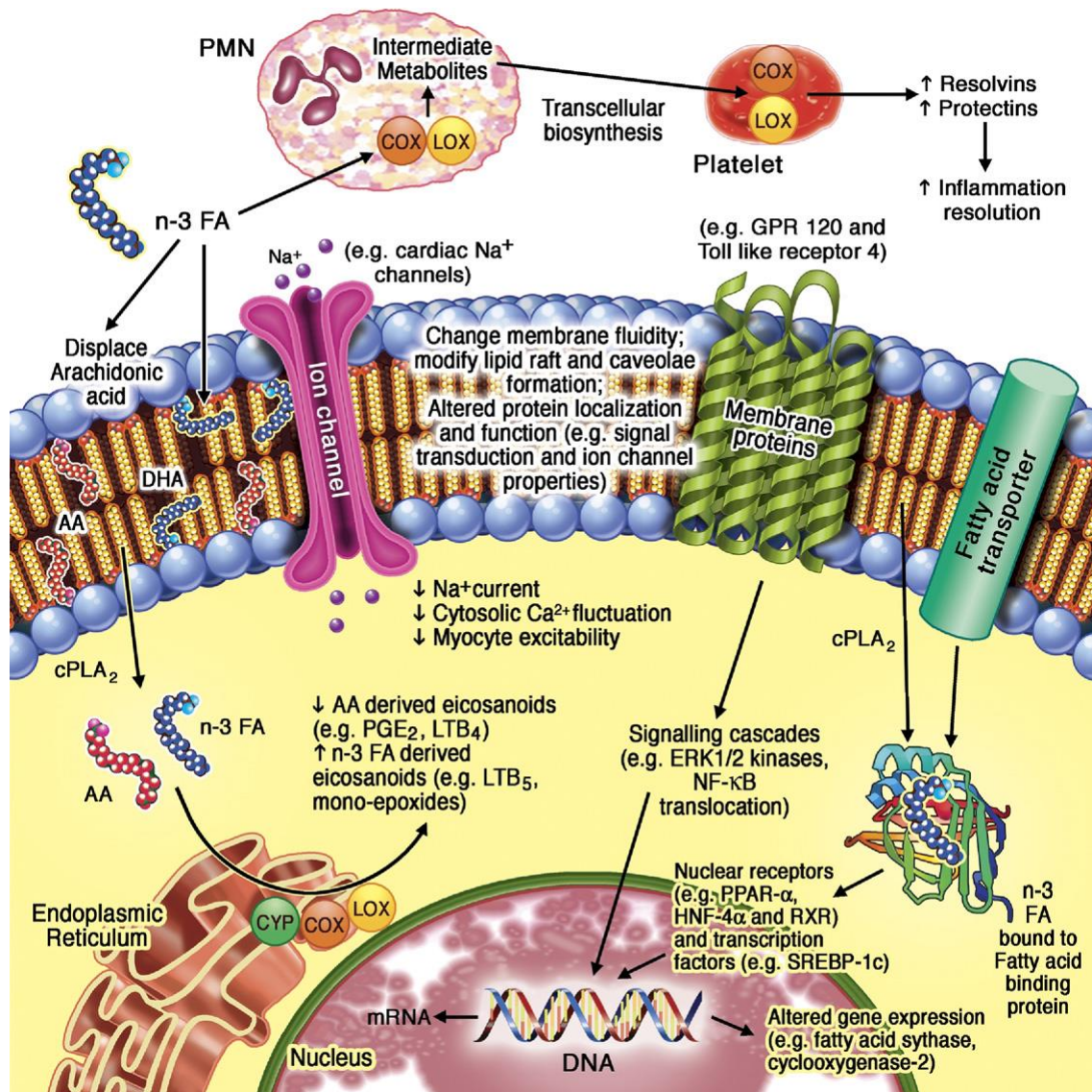
**Figure 25** : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés et de leurs dérivés (Afssa, 2001). Les acides linoléiques et alpha linoléniques servent de précurseurs pour la synthèse d'oméga 6 et 3 à longue chaîne ayant des propriétés biologiques différentes. LA et ALA subissent désaturations et élongations successives pour aboutir aux AGPI à longue chaîne de grande importance biologique que sont EPA, DHA (omégas 3) et acide arachidonique (oméga 6).

La famille des oméga 3 est représentée par trois dérivés majeurs d'activité biologique distincte : L'ALA, l'EPA et le DHA (Afssa, 2001). L'EPA est un intermédiaire de synthèse à partir duquel sont synthétisés des prostaglandines et leucotriènes d'activité anti-inflammatoire et anti-agrégante plaquettaire (Anses, 2011). Le DHA donne naissance à des résolvines et neuroprotectines, d'autres médiateurs anti-inflammatoires (Anses, 2011). Il est intéressant de noter que la  $\Delta 6$  désaturase responsable en partie de la formation de l'EPA et du DHA à partir de l'ALA, représente un facteur limitant dans ce processus : chez un individu en bonne santé, seul environ 1% de l'ALA est métabolisé en EPA et DHA (Anses, 2011). De nombreux facteurs peuvent interférer avec le bon fonctionnement de cette enzyme, comme le stress ou le vieillissement (Anses, 2011) ajoutant à la

difficulté pour l'organisme de synthétiser ces acides gras. Les sources alimentaires d'ALA et d'homologues à longue chaîne diffèrent, l'ALA étant présent plutôt chez les végétaux (mais pas seulement) alors qu'EPA et DHA seront retrouvés dans les produits animaux, et plus particulièrement les poissons gras (saumon, maquereaux, sardines, flétans...) (Anses, 2011).

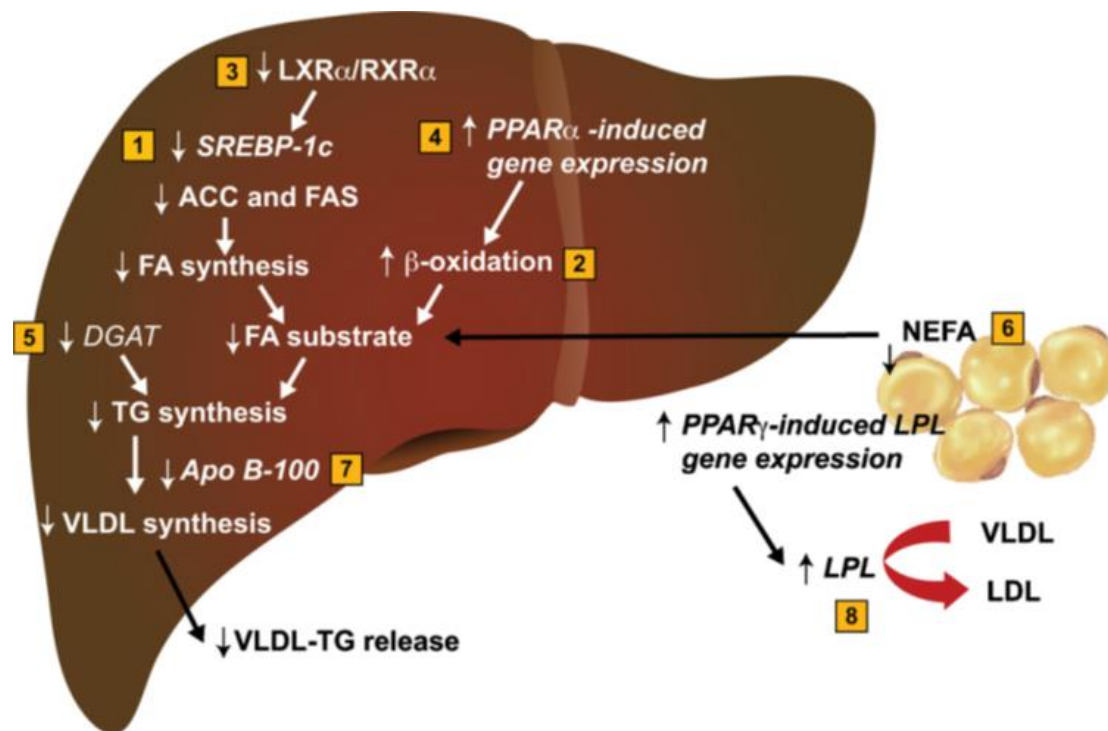
Une des fonctions première des AGPI (n-3) (acides gras oméga 3) est d'assurer une bonne fluidité membranaire, indispensable pour une bonne liaison des hormones aux récepteurs (Anses, 2011). Par exemple, en augmentant la fluidité membranaire par l'intermédiaire des AGPI(n-3), le nombre de récepteurs à insuline est augmenté ainsi que l'affinité de l'insuline pour son récepteur (Russo, 2009). Les AGPI présents dans la membrane plasmique servent également de substrat à la phospholipase A2, qui libèrent ces AG précurseurs de cytokines, dont les prostaglandines, prostacyclines, les leucotriènes et les thromboxanes (Anses, 2011). Elles sont synthétisées par l'intermédiaire des cycloxygénases, lipoxygénases et cytochrome p450 monoxygénases (Mozaffarian et Wu, 2011). Des AG(n-3) ont des propriétés protectrices vis-à-vis du risque cardiovasculaire dans son ensemble (Figure 26).





**Figure 26 :** Les modifications des propriétés physiques de la membrane par les AG(n-3) modulent la signalisation cellulaire. Par exemple, l'enrichissement de la membrane cellulaire en AG(n-3) perturbe la dimérisation du toll-like receptor 4(TLR-4), contribuant ainsi à la diminution de l'activation du NF-κB, et ainsi de l'inflammation. De même, les canaux ioniques pourraient être modulés, diminuant ainsi l'excitabilité myocardique (propriétés anti-arythmique et anti-inflammatoire, par l'intermédiaire des protéines G). L'implication au niveau des récepteurs PPARα et RXR est discuté plus bas (Figure 27). Le remplacement de l'acide arachidonique (AA) dans les membranes plasmiques modifie également la synthèse de cytokine, et donc l'agrégabilité plaquettaire, la fonction endothéliale et l'inflammation. DNA : desoxyribonucleic acid ; ERK : extracellular signal-regulated kinase ; mRNA : acide ribonucléique messenger ; PMN : polymorphonuclear leucocyte ; GPR : protein G 120 ; AA : acide arachidonique ; DHA : acide docosaexaenoïque ; CYP : cytochrome p450 ; COX : cyclooxygénase ; LOX : lipoxygénase ; PGE : prostaglandine E ; LTB : leucotriène B ; PPAR : peroxisome proliferator activating receptor ; FA : fatty acid ; HNF : hepatic nuclear factor. (Mozaffarian et al., 2011).

Les AG(n-3) modulent l'expression des gènes en régulant des facteurs de transcription comme les peroxisome proliferator activating receptors (PPARs), liver X receptors (LXRs) et les sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) (Das, 2006). Ces facteurs jouent un rôle crucial dans la régulation du métabolisme des AGs. LXRs active l'expression de SREBP-1c, un gène dominant dans la régulation de la lipogénèse, les AGPI (n-3) bloquent l'activation de SREBP-1c, et ainsi diminuent la synthèse d'AG puis de triglycérides. Les PPARs sont des promoteurs des gènes de la bêta-oxydation des acides gras comme l'acyl coenzymeA oxydase, l'acyl coA synthetase et l'HMG coA synthase (Figure 27).



**Figure 27** : Mécanisme proposé pour la diminution de production de VLDL (Harris et al., 2008). La diminution de sécrétion de VLDL pourrait être due à une expression diminuée de la SRBP-1c et/ou une augmentation de la β-oxydation peroxisomale et mitochondriale, entraînant une synthèse réduite de TGs. La diminution de l'expression de la SREBP-1c pourrait être médiée par l'inhibition de la liaison du LXR au RXR. L'augmentation de la β-oxydation est en partie la conséquence de l'augmentation de l'expression de l'acyl-coenzyme A oxydase par l'intermédiaire de l'activation du PPARα (par l'EPA et le DHA). LXR : liver X receptor ; RXR : retinoid X receptor ; SREPB : sterol regulatory element-binding protein; FA : fatty acid; DGAT : diacylglycerol acyltransferase; TG : triglyceride; PPAR : peroxisome proliferator activating receptor; LPL : lipophospholipase; NEFA : non esterified fatty acids; VLDL-TG : very low density lipoprotein cholesterol triglyceride.

### 1.3.2. Sources alimentaires

L'ALA est présent en petite quantité dans de nombreux végétaux et graisses animales, mais on le trouve en quantité élevée surtout dans certaines huiles (colza, lin, noix, soja, cameline..). Les oméga

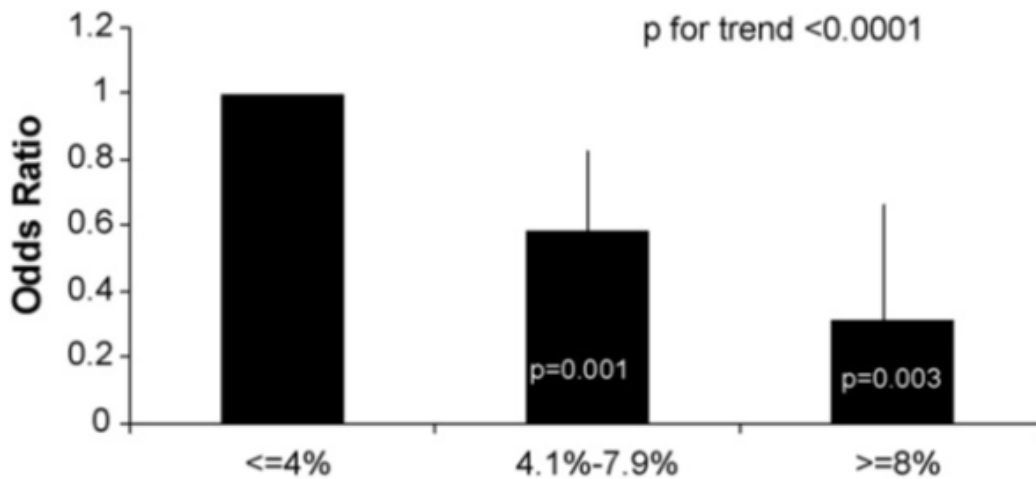
3 à longue chaîne sont surtout retrouvés dans les produits animaux marins, notamment certaines espèces de poissons gras (AFSSA, 2001).

### **1.3.3. Etudes**

Les AGPI (n-3) sont impliqués à plusieurs niveaux dans la protection du risque cardiovasculaire. Observé depuis longtemps dans la peuplade eskimo (Sinclair, 1956), japonaise (Holub, 2002) et crétoise (Iedm, 2007), les effets protecteurs d'une alimentation riche en AGPI (n-3) a depuis lors fait son chemin avec une constante augmentation du niveau de preuves. Les mécanismes sont nombreux, et l'effet observé provient probablement de la somme des actions exercées par les différents AGPI (n-3). De par la grande hétérogénéité des méthodes expérimentales et d'analyse des études menées jusqu'alors, il est difficile de tirer des conclusions franches sur le degré de bénéfices apportés par tel ou tel régime. De nombreuses études témoignent cependant des effets des AGPI (n-3) tant au niveau biochimique qu'épidémiologique.

Ainsi, les AGPI (n-3) diminuent les triglycérides et les VLDL, et augmentent le niveau d'HDL (Lee et Lip, 2003 ; Das, 2000). L'effet le plus marqué sur le profil lipidique quantitatif est porté sur la diminution des triglycérides (TG) plasmatiques (Anses, 2011). Cette diminution s'explique par l'activation des voies transcriptionnelles activées par les PPARs. Ainsi, les PPARs régulent l'expression de gènes contrôlant le métabolisme des AG et la formation des VLDL transportant les TG dans le foie (Harris et al., 2008).

Plusieurs études montrent le caractère protecteur des AGPI (n-3) contre l'athérosclérose (William, 2008; Seikikawa et al., 2008). Si le régime alimentaire impliqué (consommation d'AGPI (n-3)) montre parfois des résultats contradictoires, le statut en EPA+DHA érythrocytaires (Figure 28) montre une corrélation significative et indépendante des autres facteurs avec le risque de survenue de syndrome coronarien aigu, et pourrait donc être utilisé comme facteur prédictif (Block et al., 2008). Les AGPI (n-3) à longue chaîne exercent une activité de nature différente que l'ALA : celui-ci est le seul dont les concentrations sériques sont inversement corrélées à la fréquence de plaques d'athérome au niveau carotidien et fémoral (Sala-Vila et al., 2011).



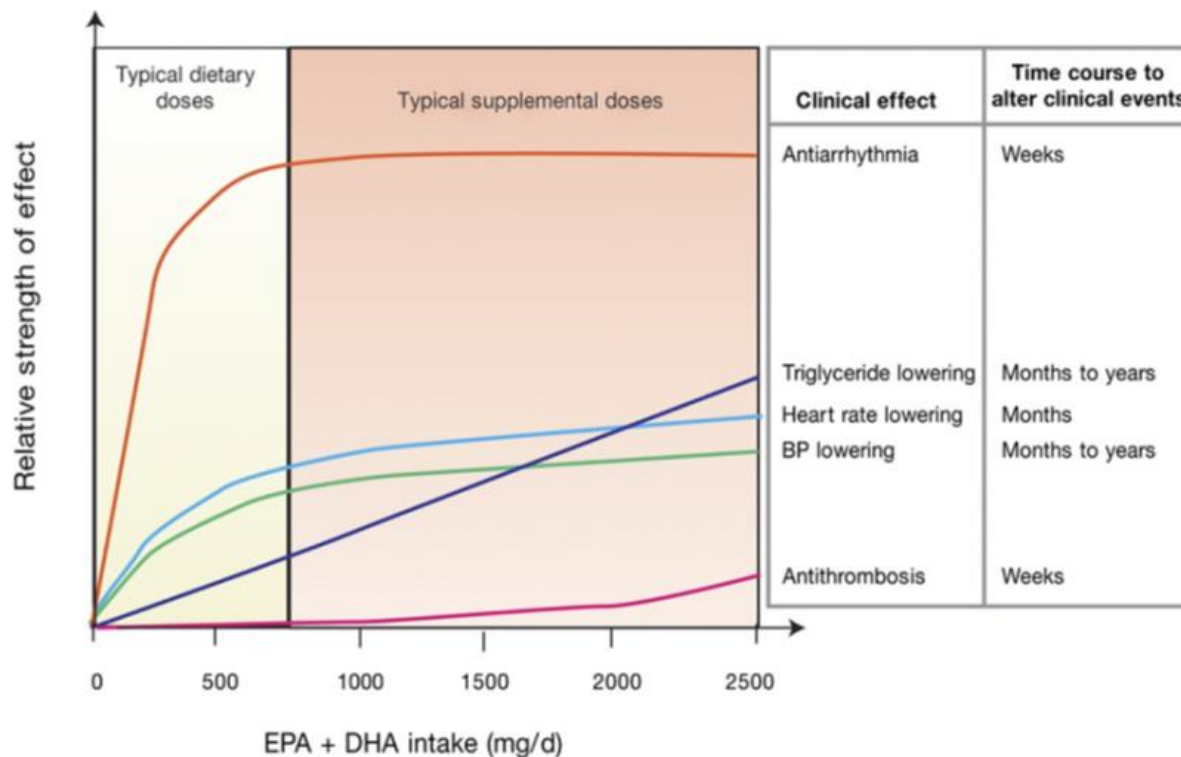
**Figure 28** : Odd ratio pour la survenue d'un syndrome coronarien aigu en fonction du statut en EPA+DHA érythrocytaire (Block et al., 2008).

EPA et DHA entraînent une diminution de la production de TxA<sub>2</sub>, l'augmentation d'activateurs du plasminogène et des diminutions du PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1) (Barcelli et al., 1985). Ils diminuent la production de PDGF (platelet-derived growth factor), augmentent la production d'EDRF (endothelium-derived relaxing factor) autrement appelé monoxyde d'azote(NO) (Shimokawah et Vanhoutte, 1988), augmentent la production de PG de la série 3 (anti-inflammatoires), diminuent la production de LTB<sub>4</sub>, LTB<sub>5</sub>, IL-6, TNF- $\alpha$ , et IL-1 $\beta$ (pro-inflammatoires) (Kremer et al., 1988 ; Kremer et al., 1989). Ces cytokines et eicasenoïdes pro-inflammatoires jouent un rôle important dans l'athérogenèse, car leur présence augmente l'expression des protéines d'adhésion cellulaire (ICAM-1 et VCAM-1) qui permettent aux monocytes de s'infiltrer dans les tissus en cas d'inflammation. De plus, le stress oxydatif est augmenté en cas d'inflammation. Ainsi, la diminution de l'inflammation entraînée par les AGPI (n-3) à longue chaîne agit à différents niveaux, en diminuant le nombre de monocytes s'infiltrant dans l'endothélium ainsi qu'en diminuant l'oxydation des LDL, limitant au final la formation de cellules spumeuses et au total le développement de la plaque d'athérome. Une autre action des AGPI (n-3) est une régulation de la synthèse de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase), dont l'ARNm a été plus transcrit en présence d'ALA et de DHA dans une étude récente (Huang et al., 2012b). Cette enzyme est impliquée dans la reméthylation de l'homocystéine, et sa déficience entraîne une hyperhomocystéinémie.

Au niveau de la PA (pression artérielle), les effets des AGPI  $\omega$ 3 vont globalement dans le sens d'une légère diminution de la PA. Cheriyan et al. (2007) révèlent les résultats d'une méta-analyse de 2001 (36 études randomisées contrôlées, 2114 sujets, 50% avec de l'hypertension), comparant les effets de l'huile de poisson (3,7g/j en moyenne, de 0,2 à 15 g/j, souvent sous forme de capsules d'EPA+DHA) contre placebo ou non supplémentation, sur la PA. La revue arbore une analyse séparée des sujets hypertendus (PA>140/90 mm Hg). Il est trouvé une diminution de la PA chez les

hypertendus (3,65 mm Hg en diastolique et 2,51 mm Hg en systolique). Les bénéfices trouvés étaient indépendants de la dose d'huile de poisson. Une autre méta-analyse plus ancienne (Morris et al., 1999) de 31 essais randomisés contrôlés arrive aux mêmes conclusions, avec un bénéfice augmenté sur la PA en cas d'hypertension et une légère diminution de la PAS (3,4 mm Hg) et de la PAD (2,0mm Hg) . Enfin, une étude transversale internationale, The International Study of Macro- and Micro- nutrients and Blood Pressure (INTERMAP) révèle une corrélation inverse en AET en AGPI  $\omega$ 3 et PA (Ueshima et al., 2007), sans noter de diminution de PA liée à l'acide  $\alpha$ -linoléique. Le bénéfice obtenu est encore une fois plus important en cas d'hypertension. Une autre méta-analyse (Wendland et al., 2006) corrobore les dires issus d'INTERMAP par l'absence d'effet de l'ALA sur la PA. Les AGPI  $\omega$ 3 à longue chaîne sont donc à recommander chez les personnes souffrant d'hypertension, sous forme de poissons gras ou de capsules d'huile de poisson. Ainsi, les différents AGPI (n-3) agissent de concert pour éviter formation et rupture de la plaque d'athérome. ALA, EPA et DHA agissent indépendamment sur la plaque d'athérome. Cela met en relief la nécessité d'apporter des sources d'ALA (1% de l'apport énergétique selon l'Anses (2011) mais aussi d'EPA et de DHA (500 mg dont 250 mg de DHA selon l'Anses (2011)) pour une action globale renforcée.

Les autres actions des AGPI (n-3) qui peuvent être évoquées au niveau cardiovasculaire sont une vasodilatation entraînant l'amélioration des fonctions endothéliales (Thies et al., 2003), et un effet anti-aggrégant plaquettaire (Din et al., 2008). Les effets anti-inflammatoires et de diminution des TG semblent être significatifs pour des doses d'EPA et de DHA élevées (>3 g/jour), tandis que des apports plus « physiologiques » suffisent à bénéficier des effets antiarythmiques, de protection contre le risque de mort subite, et de l'amélioration dans l'insuffisance cardiaque (0.5-1g/j) (Albert et al., 2002).



**Figure 29:** Récapitulatif des fonctions de la consommation d'EPA et DHA sur les risques cardiovasculaires (Albert et al., 2002).

Du fait de l'activité anti-agrégante plaquettaire des AGPI(n-3), il serait légitime d'envisager une dose à partir de laquelle il y aurait un risque hémorragique. Les observations faites sur les populations grandes consommatrices comme les eskimos montrent un léger allongement du temps de saignement jusqu'à la limite supérieure normale, mais qui reste inférieur à celui observé lors d'administration d'aspirine. Ainsi, la prise de grandes quantités d'AGPI(n-3) ne semble pas accroître le risque d'événements hémorragique, même pour des doses supérieures à 20g/j (Lee et al., 2008 ; Sinclair, 1956). Le deuxième point à prendre en compte pour la quantité à administrer est le risque de peroxydation des AGPI(n-3) et la création d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'un stress oxydatif accru. En effet, pour des quantités (<2 g/j), les AGPI(n-3) arborent une activité anti-oxydante (mesurée par la concentration en malonaldéhyde, marqueur de la peroxydation membranaire) (Vericel et al., 1999). En revanche, l'apport de quantités élevées (plusieurs grammes) peut exposer à un risque de peroxydation lipidique, d'autant plus grand si les personnes supplémentées ont des capacités anti-oxydantes réduites, comme par exemple chez les personnes âgées (Brown et Wahle, 1999). Vu qu'un apport, même modeste, permet une action marquée sur la diminution des risques cardiovasculaire, le rapport bénéfices risque doit être bien évalué avant d'opter pour une supplémentation importante en EPA et DHA.



## **1.4. Acides gras polyinsaturés oméga 6 et notion de rapport oméga6/oméga3**

Les AGPI (n-6) sont des AG largement utilisés dans tout l'organisme pour des fonctions aussi diverses que celles des AGPI (n-3). L'influence des AGPI (n-6) sur le développement de cardiopathies liées à l'athérosclérose découle plus d'un déséquilibre entre les métabolites issus de ces AGs avec ceux provenant des AGPI (n-3) que d'un excès isolé d'AGPI (n-6) (Wang et al., 2006). En effet, les activités biologiques des AGPI (n-3) et (n-6) ainsi que de leur métabolites sont en équilibre, leurs actions s'opposant souvent. On peut par exemple opposer l'action anti-inflammatoire des prostaglandines de la série 3 (à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique) à l'action pro-inflammatoire des prostaglandines de la série 1 (à partir de l'acide arachidonique), ou encore la diminution de la production de TxA2 induite par l'ingestion d'huile de poisson (riche en EPA et DHA) (Biesalski et Grimm, 2010). Les 2 voies métaboliques partent de l'acide linoléique (LA) pour les AGPI (n-6) et de l'acide  $\alpha$ -linoléique pour les AGPI (n-3) (Biesalski et Grimm, 2010). Ces 2 voies sont parallèles car les métabolites sont issus d'élongations et de désaturations successives, mais leurs métabolites agissent de concert pour créer un environnement pro/anti inflammatoire équilibré ainsi qu'une fluidité sanguine optimale (Russo, 2009). Le but de ce jeu d'opposition est de maintenir un environnement réactif en cas d'agression par l'intermédiaire du processus inflammatoire, mais d'en maîtriser le caractère délétère en la maintenant à très bas niveau en absence de besoin réel (Russo, 2009). Il en est de même pour le processus d'agrégation plaquettaire et de coagulation qui est maintenu réactif par la présence au sein des membranes de facteurs en faveur de la formation d'un thrombus (AGPI (n-6)) mais dont la réactivité est contenue par des facteurs d'activité opposée (AGPI (n-3)). Ainsi, en cas de déséquilibre, les processus physiologiques sont perturbés et les risques de voir se développer une pathologie s'en voient accrus (Russo, 2009).

### **1.4.1. Effets de l'augmentation du ratio oméga 6/oméga 3**

Les AGs de ces 2 séries sont des composants importants des membranes cellulaires. Ces 2 classes ne sont pas inter-convertibles par l'Homme et appartiennent donc au groupe des AG essentiels car non synthétisables de novo (Biesalski et Grimm, 2010). Lorsque des AGPI (n-3) sont consommés, ils remplacent partiellement les AGPI (n-6) de la membrane cellulaire, tout particulièrement dans les érythrocytes, plaquettes, monocytes et hépatocytes (Simopoulos, 1994). Du fait de l'augmentation des quantités d'AGPI (n-6), les métabolites eicosénoïdes obtenus à partir de l'AA sont produits en plus grandes quantités que ceux obtenus à partir de L'ALA. Ce déséquilibre contribue à la formation du thrombus à partir de la plaque d'athérome, ainsi qu'aux désordres

allergiques, inflammatoires et à la prolifération de certaines cellules (adipocytaires et cancéreuses notamment). En cas de déséquilibre vers les AGPI (n-6), on observe des risques cardiovasculaires augmentés, une diminution de la fertilité (Simopoulos, 2002), une moins bonne régulation glycémique chez les diabétiques de type 2 (Daniela et al., 2010), une augmentation du bruit de fond inflammatoire (Kalogeropoulos et al., 2010).

### 1.4.2. Détermination du rapport idéal

Si le rapport AGPI(n-6)/AGPI(n-3) est estimé au paléolithique à 1, et qu'en France il est aujourd'hui d'environ 20, le rapport conseillé par l'Anses (2011) indique un rapport est inférieur ou égal à 5.

**Tableau 7:** Aliments riches en AGPI (n-6) (Anses, 2011).

Teneur en acide linoléique (g/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
60 - 70				Huile de pépins de raisin Huile de tournesol			
50 - 60				Huile de noix Huile de maïs Huile de germes de blé Huile de soja			
40 - 50				Huile de sésame			
30 - 40				Margarine au tournesol Margarine allégée			
20 - 30				Huile de colza Huile d'arachide			
10 - 20			Graisse de poulet Graisse d'oie	Huile de noisette			Pâte à tartiner allégée
5 - 10				Huile d'olive vierge			
1 - 2	Beurre				Oeuf entier	Huile de foie de morue	Barre chocolatée glacée
0,8 - 0,9	Beurre allégé Crème fraîche						
0,6 - 0,7	Triple crème Fromage fondu 45% MG						

## 1.5. Les acides gras trans

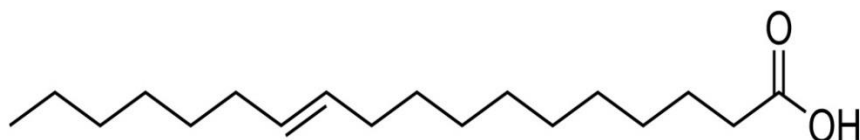
### 1.5.1. Rappels biochimiques

Les acides gras trans sont des acides gras mono ou polyinsaturés dont les groupements de part et d'autre de l'insaturation ont une configuration géométrique trans. Le type de liaison de configuration trans (ou E) s'oppose à la configuration cis (ou Z) (Biaselski et Grimm, 2010). Les acides gras trans ne sont pas synthétisés par l'organisme humain et proviennent exclusivement de l'alimentation. Ceux-ci peuvent être mono ou polyinsaturés (Anses, 2011).



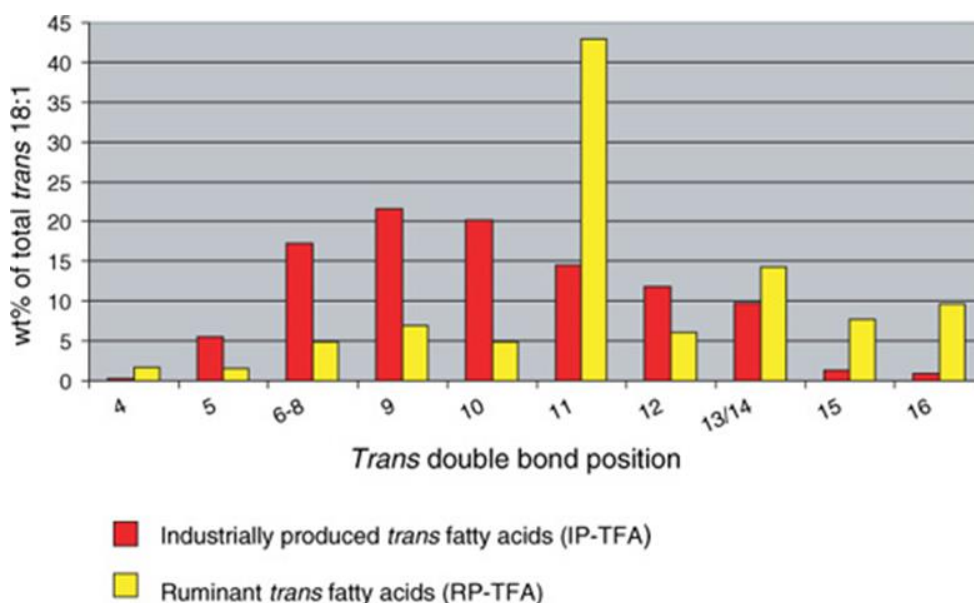
### 1.5.2. Sources alimentaire des acides gras trans mono-insaturés

Ils peuvent provenir d'origine naturelle ou de procédés industriels. Les AG trans naturels proviennent de biotransformations d'AG cis dans le rumen à partir d'AG polyinsaturés. L'acide trans-vaccénique est le principal représentant de cette classe d'AG trans naturels car produit majoritaire de cette biotransformation.



**Figure 30:** Formule topologique de l'acide trans-vaccénique (Anonyme 2009).

Des isomères conjugués de l'acide linoléique sont également produits dans le rumen ou lors de procédés industriels (Anses, 2011). Ceux-ci possèdent la particularité d'avoir 2 insaturations, dont une seule est trans pour les produits issus des ruminants. Plusieurs isomères différents sont possibles, avec encore une fois une prépondérance de l'insaturation trans en 11 (Figure 31) pour les produits d'origine naturelle (Stender et al., 2008). Les produits issus de transformation industrielle sont eux obtenus par des procédés thermiques comme des cuissons à haute température ou encore des hydrogénations catalytiques partielles. Ils possèdent des profils différents au niveau de l'endroit de l'insaturation : tandis que l'acide vaccénique possède sa désaturation en 11, les désaturations des AG trans industriels possèdent une répartition beaucoup plus hétérogène (Figure 31).



**Figure 31:** Disparité de la répartition des liaisons insaturées dans les AG insaturés à 18 atomes de carbone (Stender et al., 2008). Dans ce cas présent, l'isomère dominant pour les produits industriels est l'acide élaïdique, et l'acide vaccénique pour les produits issus de ruminants

### 1.5.3. Sources alimentaires des acides gras trans poly-insaturés

Ils sont issus du chauffage de corps gras à des températures importantes ainsi que de procédés de raffinage comme la désodorisation. C'est au cours de procédés dont la température atteint plus de 200°C que sont formés des composés avec au moins deux désaturations (Sebedio et Juaneda, 2007). Plus la température est élevée, le temps d'exposition long, et l'acide gras insaturé, et plus le risque d'isomérisation di-trans et tri-trans est important (Fournier et al., 2006).

### 1.5.4. Etudes

Les AG consommés sont utilisés par le corps humain et incorporés aux tissus à la façon des autres acides gras. Les études qui ont visé à établir le rôle des AG trans dans les maladies cardiovasculaires ont utilisés soit le statut en AG trans tissulaire, soit des valeurs à partir d'enquêtes alimentaires. En Europe, la répartition de la consommation en acides gras trans suit un gradient nord-sud avec une plus faible consommation au sud qu'au nord (Craig-Schmidt, 2006)). Il est à noter que la teneur des produits animaux avant cuisson en graisses trans est bien moindre que celle obtenue par transformation industrielle (hydrogénations partielles, chauffage à haute température), comme le montre la Figure 33. De façon qualitative, les pays du sud de l'Europe consomment proportionnellement d'avantage de produits laitiers et moins de graisses trans à partir de produits gras transformés (Figure 32). Cette étude, qui date d'environ 10 ans, est cependant à revoir à la baisse du fait des diminutions de la quantité de graisses trans dans les margarines industrielles (Stender et al., 2008).

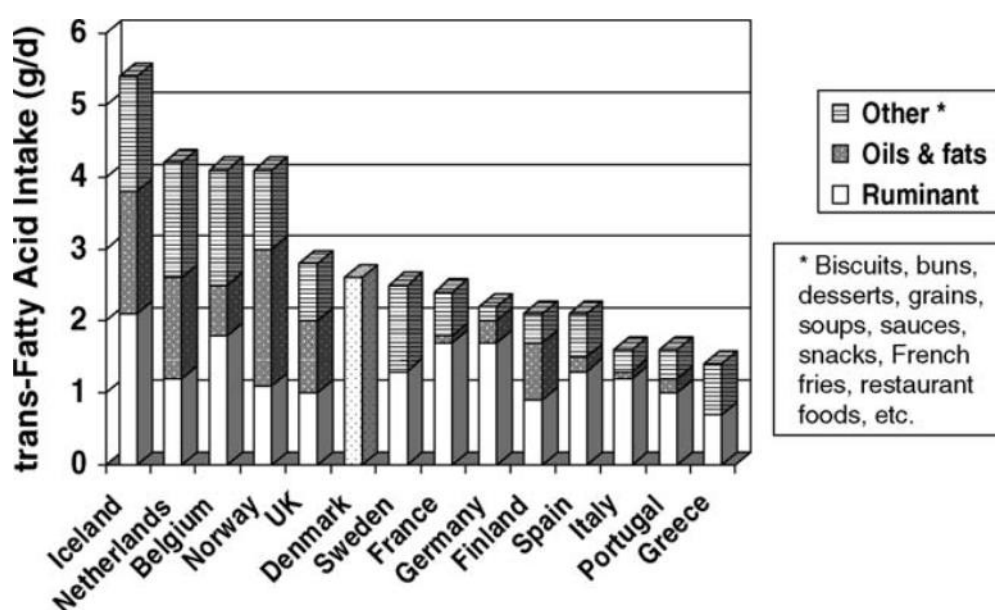
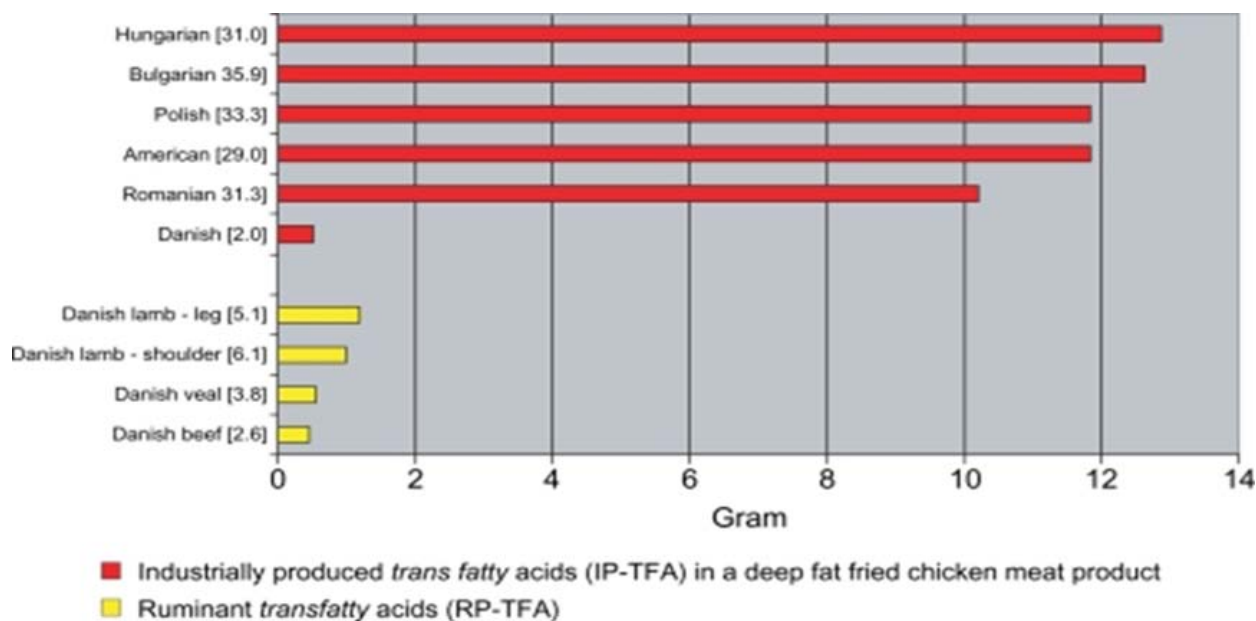
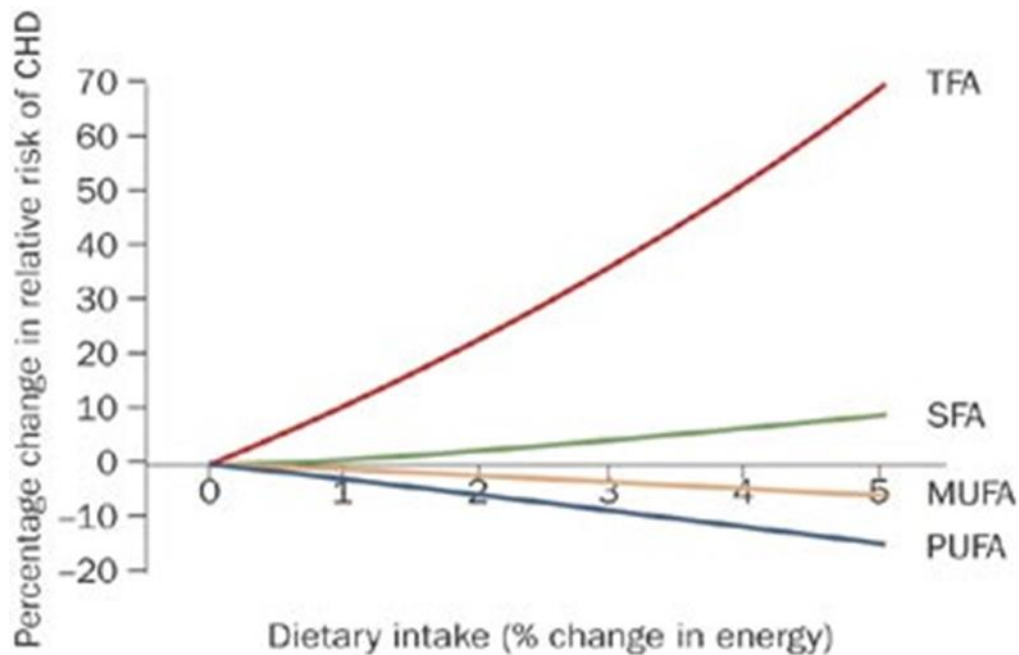


Figure 32 : consommation moyenne en AG trans en grammes par jour par pays selon l'étude TRANSFAIR (Craig-Schmidt, 2006).



**Figure 33** : comparaison des teneurs en graisses trans des viandes de ruminants et de produits industriels frits (graisse de poulet) (Stender et al., 2008).

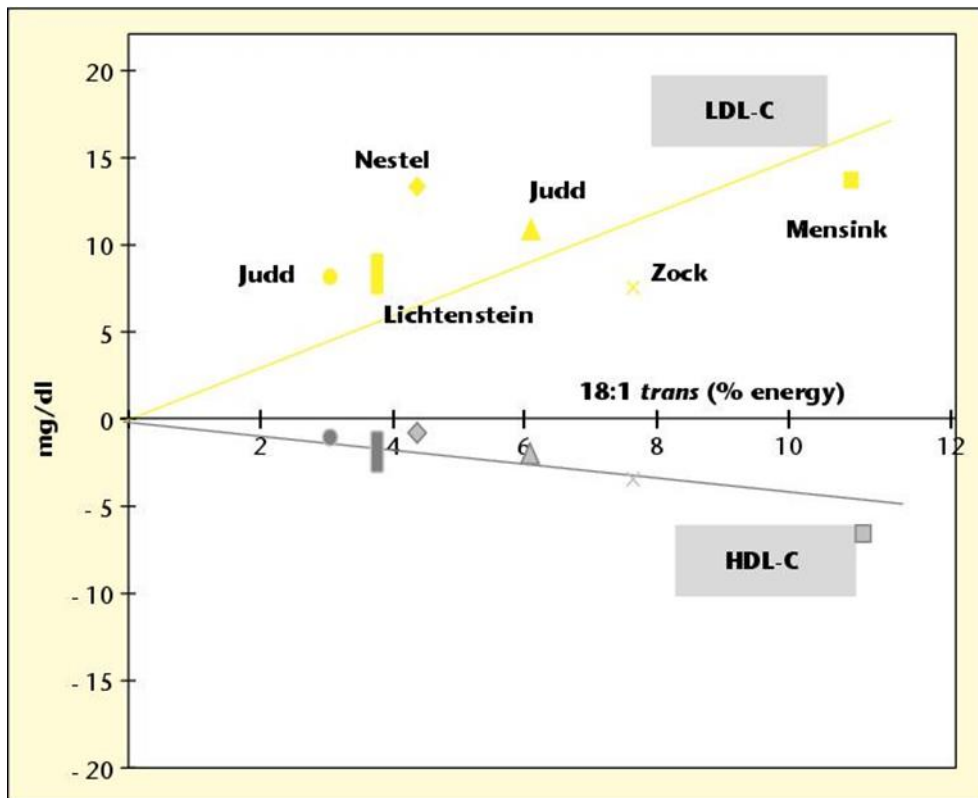
Dans son dernier rapport sur les acides gras trans, l'AFSSA (2005) pointe du doigt les résultats obtenus par quatre études de cohortes (La Nurses' Health Study, la Health Professional Follow up Study, l'Alpha-tocopherol, Beta carotene, Cancer prevention Study et la Zutphen Study): la consommation d'AG trans est corrélée de façon continue à l'augmentation du risque cardiovasculaire sur une large gamme d'apports, de 1,3 à 16,1g/j. Un apport en AG trans supérieur à 2 % de l'apport énergétique total augmente le risque de maladie cardiovasculaire. Plusieurs méta-analyses rédigées à l'étranger corroborent les dires de l'AFSSA avec notamment une étude récente (Bendsen et al., 2011) reprenant 8 études prospectives de cohorte et tirant les conclusions suivantes : la consommation d'acides gras trans constitue un risque cardiovasculaire avéré, et l'observation de l'absence de corrélation d'augmentation du risque cardiovasculaire avec les acides gras trans d'origine naturelle est difficile à évaluer du fait des teneurs en acides gras trans naturels des aliments (figure 33). L'impact sur le risque cardiovasculaire des acides gras trans naturels reste donc à évaluer plus précisément et ne semble pas être un danger dans le cadre de consommations « normales » en produits animaux issus de ruminants.



**Figure 34** : Changement du risque de maladie cardiovasculaire pour chaque pourcent d'énergie issu de glucides remplacé par différents AG (Micha et Mozzafarian, 2009). TFA = trans fatty acids. SFA = Saturated fatty acids. MUFA = mono-unsaturated fatty acids. PUFA = poly-unsaturated fatty acids.

Les effets sur certains paramètres liés à l'athérosclérose ont été étudiés. Il sera abordé l'impact de la consommation en acides gras trans sur le métabolisme du cholestérol, la PA et l'inflammation.

Les acides gras trans induisent une augmentation du LDL cholestérol comparable aux acides gras saturés hypercholestérolémiant, mais avec une diminution du cholestérol HDL (Anses, 2011). De façon plus précise, les AG trans monoinsaturés sont autant hypercholestérolémiant que l'acide palmitique mais légèrement moins que l'acide laurique et myristique, et d'avantage par rapport à l'acide stéarique qui est neutre de ce point de vue (Afssa, 2005). Une augmentation de l'activité de la CETP est également mentionnée par plusieurs études, indiquant une diminution de la taille des LDLs observée (Anses, 2011). L'augmentation du rapport LDL-C/HDL-C ainsi que la diminution des LDL sont des facteurs pro-athérogène.



**Figure 35:** Influence des AG trans sur le LDL-C et le HDL-C en fonction du pourcentage de l'apport énergétique qu'il représente (Katan et al., 1995).

L'augmentation de la température lors de la cuisson entraîne des isomérisations ainsi que des réactions chimiques avec l'air et les aliments en présence de l'huile utilisée. Les insaturations représentent autant de points d'attaques pour les réactions chimiques, et l'oxydabilité d'une huile est d'autant plus élevée qu'elle possède un nombre croissant d'insaturations. Soriguer et al. (2003) ont étudié les effets de la cuisson sur le risque d'hypertension en observant le statut plasmatique en phospholipides, la composition des huiles utilisées et la prévalence de l'hypertension chez 1226 sujets âgés de 18 à 65 ans. Trois catégories d'huiles ont été définies en fonction de la teneur en acide linoléique (<25% : huile d'olive, 25-50% : huiles diverses, >50% : huile de tournesol). Leur composition en dérivés trans a été définie par analyse d'échantillons prélevés dans les familles étudiées. Une corrélation positive et indépendante a été retrouvée entre hypertension et consommation de dérivés polaires, présents d'avantage dans l'huile de tournesol après cuisson. A l'inverse, une corrélation négative a été retrouvée entre cuisson à l'huile d'olive (la plus pauvre en ces composés, la plus résistante à la cuisson) et hypertension artérielle.

La consommation d'acides gras trans est corrélée à une augmentation importante des marqueurs de l'inflammation. Une étude conduite par Lopez-Garcia et al. (2005) montre une augmentation de 73% de la CRP et de 17% de l'IL-6 chez les individus consommant le plus d'acides gras trans.

Mozaffarian et al., (2004) en sont arrivés aux mêmes conclusions, avec une corrélation entre quantité d'acides gras trans consommés et marqueurs de l'inflammation (IL-6, CRP et TNF- $\alpha$ ).

## 1.6. Conclusion sur les acides gras

Les acides gras présentent une grande diversité d'actions métaboliques parfois opposées, ce qui empêche de les classer dans un même ensemble physiologique. Les acides gras saturés se distinguent par des propriétés hypercholestérolémiantes pour un certain nombre d'entre eux (dont l'acide palmitique qui est le plus abondant dans l'alimentation) (Anses, 2011), et très certainement pro-inflammatoire (Shi et al., 2006 ; Lee et al., 2004 ; Schwartz et al, 2010) et pro-hypertensives (McGrane et al., 2011 ; Grimsgaard et al., 1999) . Cependant, des études récentes pondèrent l'influence délétères de ces acides gras vis-à-vis de l'athérosclérose (Siri-Tarino et al., 2010), suggérant peut être une additivité ou synergie d'action des AGS avec d'autres facteurs. Les recommandations visent à limiter l'apport de ces 3 AGS à 10 % des AET (apport énergétique total). Il est à noter que les recommandations antérieures, qui visaient à diminuer les graisses saturées souvent en faveur des glucides, ne sont plus d'actualité (Anses, 2011). Les acides gras mono-insaturés semblent exercer une action neutre à favorable sur le risque cardiovasculaire et l'athérosclérose en fonction des études. S'il est difficile de dire si les AGMI sont bénéfiques, il est très probable qu'ils ne soient pas délétères. En effet la plupart des études les concernant ont utilisé l'huile d'olive, par ailleurs riches en vitamines liposolubles et composés phénoliques ayant une activité anti-oxydante (tyrosol, hydroxytyrosol, oleuropeine, pinosésinol, acide caféique, vanillique, para-coumarique..) (Bayram et al., 2012), ce qui pourrait être source de biais important. Les AGPI (n-3) présentent une grande diversité d'action toutes bénéfiques sur le plan cardiovasculaire, notamment sur l'athérosclérose. Les différents AGPI(n-3) étudiés (ALA, EPA, DHA) possèdent des activités biologiques différentes et complémentaires. Ils améliorent ainsi le profil lipidique, la fonction endothéliale, et diminuent l'inflammation et le risque de thrombose. Les AGPI (n-6) sont des AG essentiels mais possèdent aussi des propriétés pro-inflammatoires contrebalancées par les AGPI (n-3) (Kalogeropoulos et al., 2010). L'Anses recommande ainsi un ratio de consommation d'AGPI (n-6)/(n-3) inférieur ou égal à 5 pour un environnement biochimique optimal de l'organisme (Anses, 2011). La certitude d'une action délétère est établie avec l'augmentation de la consommation en acide gras trans, sans différence entre les AG trans des produits issus de ruminants, totaux ou industriels jusqu'à 2,5g/j, et une augmentation isolée du risque de maladie cardiovasculaire des AG trans totaux et industriels à partir de 3g/j (Anses, 2011). Cet effet est pour l'heure corrélé à l'augmentation du LDL cholestérol, la diminution du HDL cholestérol, l'augmentation de la PA et l'augmentation des marqueurs de l'inflammation. La diversité des AG trans joue certainement en tant que facteur favorisant dans l'apparition des complications liées à l'athérosclérose. Le nombre d'AG trans existant, par exemple sur le nombre

d'isomères du CLA (isomère conjugués de l'acide linoléique), est un facteur compliquant la recherche de mécanismes globaux concernant le métabolisme de ces AG. Ainsi, dans les modèles animaux, l'acide élaïdique augmente le risque de maladie cardiovasculaire, tandis que le CLA 9c,11t les diminue...

## **2. LES GLUCIDES**

Les glucides sont avec les lipides et les protéides un groupe de nutriments essentiels par l'apport énergétique qu'ils représentent (mais pas seulement). Ainsi, le glucose est la seule source d'énergie disponible pour le cerveau qui consomme par ailleurs une grande partie de l'énergie produite par le corps. Il existe des glucides digestibles et utilisables par l'homme (comme le saccharose) et d'autres non digestibles par l'homme : ce sont les fibres. L'un comme l'autre sont impliqués dans le processus athérogène.

### **2.1. Glucides digestibles par l'homme**

De façon quantitative et qualitative, le glucose est le sucre le plus représenté au sein de l'organisme. Il figure parmi les sources d'énergie principale, et se révèle indispensable dans le cerveau où il est un combustible essentiel (Silverthorn, 2007). En situation pathologique d'hyperglycémie chronique rencontrée au cours du diabète, le glucose exerce alors une toxicité par sa capacité à se greffer aux protéines (Younis et al., 2008). Chez les diabétiques la prévalence des maladies liées à l'athérosclérose est augmentée par rapport à la population non diabétique, et on observe un certain nombre de modifications de la pathologie comparée aux non diabétiques : les plaques d'athérome sont plus inflammatoires, avec une accumulation accrue de macrophages et de lymphocytes T, le noyau lipidique est plus important ainsi que le nombre de cellules musculaires lisses (CML) en apoptose, rendant les plaques plus fragiles (Tedgui, 2004). Au niveau du foie, une élévation de l'insulinémie, en réponse à une charge glycémique élevée, pouvait contribuer au développement d'une stéatose hépatique et au développement d'un phénotype B (Musso et al., 2009). En dehors de cela et de la situation pathologique rencontrée dans le diabète, le glucose est régulé et ne s'inscrit pas ou peu dans le développement de l'athérosclérose. En ce qui concerne les sucres simples minoritaires dans l'alimentation tels le galactose, le mannose ou le maltose, ils n'apparaissent pas jouer de rôles prépondérant dans l'athérosclérose en vue des connaissances actuelles. Le rôle d'un autre sucre très fréquemment rencontré dans l'alimentation, le fructose, a été mis en avant dans des travaux récents (Nomura et Yamanouchi, 2012).

### **2.1.1. Le glucose**

La glycémie est étroitement régulée par l'organisme. En cas de diabète ou de pré-diabète (résistance à l'insuline), le glucose se greffe à de multiples protéines dont l'apo-B présente dans les LDLs, entraînant son oxydation (Younis et al., 2008). Les LDLs petites et denses (phénotype B) sont glyquées plus facilement (Younis et al., 2008). Les LDLs oxydées s'inscrivent ensuite dans le processus inflammatoire lié à leur endocytose par les macrophages de l'endothélium. De plus, l'hyperglycémie est corrélée à plusieurs anomalies de la coagulation. On y retrouve une capacité diminuée à la fibrinolyse due à une concentration plus élevée que la moyenne en PAI-I (plasminogen activator inhibitor-I), des concentrations plus basses en antithrombine III et en protéine C (Libby, 2010).

Les processus physiopathologiques reliant hyperglycémie et développement de la plaque d'athérome sont nombreux, et les études épidémiologiques montrent clairement un lien entre diabète et augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose, même si tous les mécanismes ne sont pas clairement élucidés (Kanter et al., 2012).

Si le glucose apparaît comme responsable de plusieurs anomalies impliquées dans le processus physiopathologique de l'athérosclérose, l'insulino-résistance et l'excès d'AG libres sont également acteurs de ce processus et agissent ensemble dans l'augmentation du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.

### **2.1.2. Le fructose**

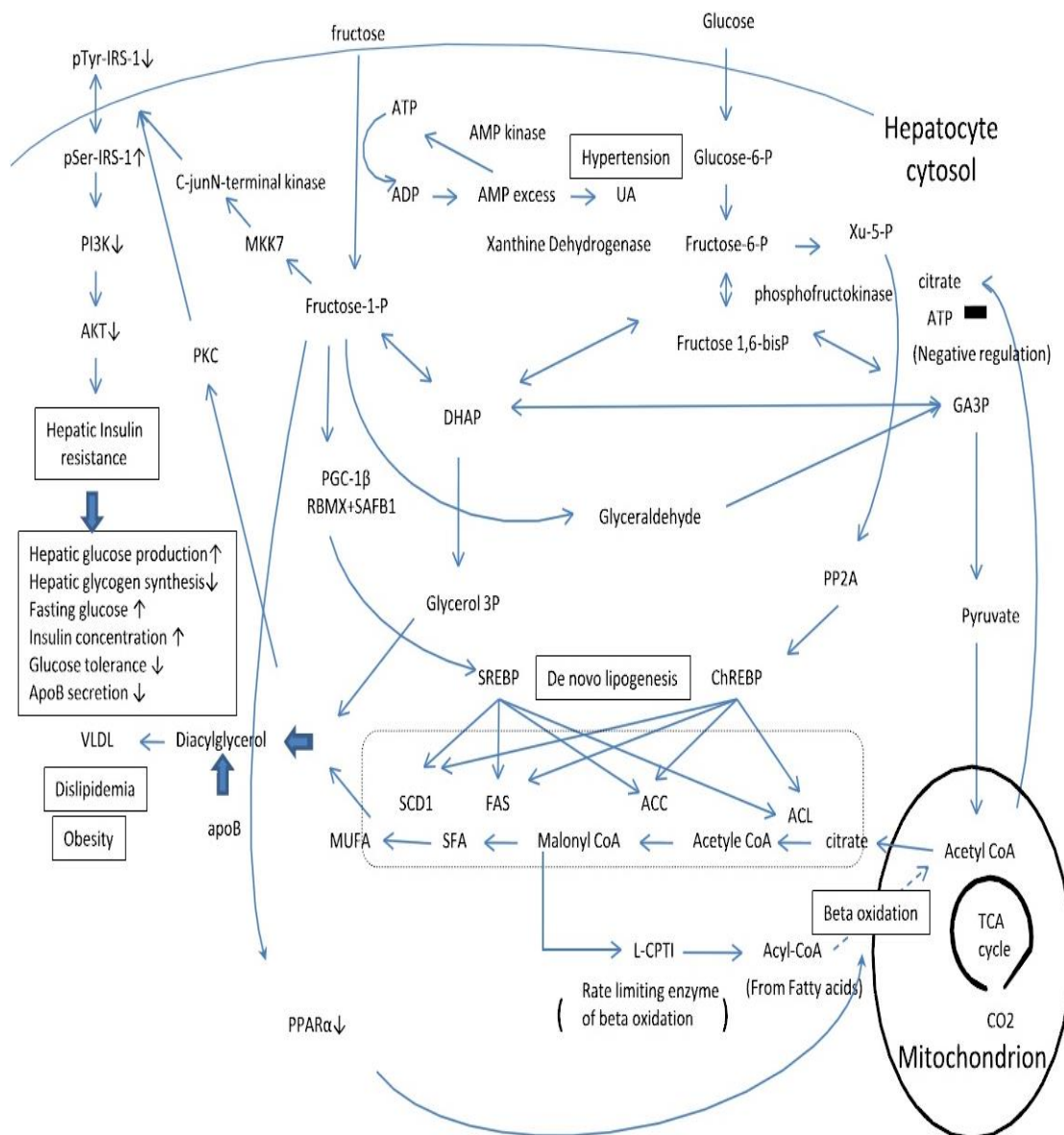
Le fructose est un hexose naturellement trouvé dans les fruits et le miel. Il possède un pouvoir sucrant supérieur à celui du glucose. Une étude récente publiée par Nature (Nomura et Yamanouchi, 2012) a souligné le rôle de ce sucre dans la physiopathologie de la stéatose non alcoolique (SNA), plus couramment appelée foie gras. Le phénotype B est rencontré dans les situations où le pool hépatique en TG était important, autrement dit en situation de stéatose hépatique. La SNA touche 20 à 30 % des adultes dans les pays industrialisés et 10 % des enfants (Nomura et Yamanouchi, 2012). Ces chiffres sont en constante augmentation et sont associés au risque de diabète, d'HTA, et de maladies cardiovasculaires.

Le fructose a récemment été incriminé dans l'épidémie de stéatoses non alcoolique (SNA) observée aux USA (Nomura et Yamanouchi, 2012). Le saccharose est la principale source de fructose incriminée. On le retrouve dans le sucre de table, les sodas, les sucreries... La SNA est liée à l'athérosclérose par l'augmentation du pool hépatique en TGs, favorisant entre autres un phénotype



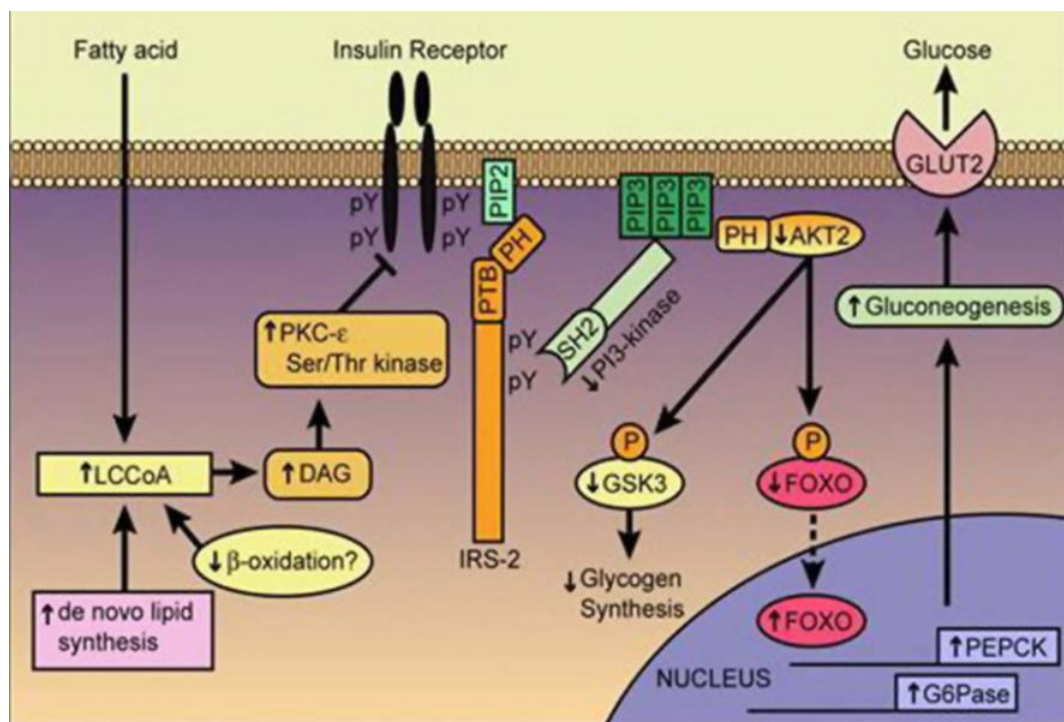
B. Deux mécanismes principaux ont été évoqués quant à l'implication du fructose dans le développement d'une SNA :

-l'accumulation intra-hépatique de triglycérides (Nomura et Yamanouchi, 2012) : le fructose est converti en fructose-1-P par la fructokinase puis en dihydroxyacétone phosphate et en en glycérol-3-P, intégrant le métabolisme glycolytique. Le fructose devient alors source de triose phosphate et d'acétyl-CoA non régulée, augmentant ainsi la lipogénèse de novo à partir de l'acétyl-CoA. Cette synthèse accrue entraîne une insulino-résistance, et les désordres métaboliques qui en découlent (Figure 36).



**Figure 36** : Métabolisme du fructose dans le foie (Nomura et Yamanouchi, 2012). L'augmentation de l'insulino-résistance hépatique est à l'origine d'une augmentation de la production de glucose, de la diminution de la glycogénogénèse, de l'augmentation de la glycémie à jeun, de l'augmentation de l'insulinémie, de la diminution de la tolérance au glucose et de la diminution de la sécrétion en protéine ApoB. ATP, adenosine-5'-triphosphate; ADP, 5' adenosine diphosphate; fructose-1-p,

fructose-1-phosphate; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; GA3p, glyceraldehydes-3-phosphate; Xu-5-P, xylulose 5-P; PP2A, a protein phosphatase 2A; TCA, tricarboxylic acid; ChREBP, carbohydrate response element binding protein; SREBP-1c, sterol regulatory element binding protein 1c; PCG-1 $\beta$ , peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\beta$ ; SAFB1, scaffold attachment factor B1; RBMX, an X-chromosome-linked RNA binding motif protein; ACL, ATPcitrate lyase; ACC, acetyl-CoA carboxylase; FAS, fatty acid synthase; SCD-1, stearoyl coenzyme-A desaturase-1; SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; L-CPT1, liver carnitine palmitoyltransferase I; apo B, apolipoprotein B-100; PKC, novel protein kinase C; PPAR  $\alpha$ , a peroxisome proliferator-activated receptor; MKK7, mitogen-activated protein kinase kinase 7; pSer-IRS-1, serine phosphorylation of IRS-1; pThy-IRS-1, tyrosine phosphorylation of IRS-1; IRS-1, insulin receptor substrate-1; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase.



**Figure 37:** Principaux chemins métaboliques liant les TG hépatiques à l'insulino-résistance (Musso et al., 2009). L'augmentation en DAG intracellulaire active la PKC, causée par l'augmentation de la lipogénèse et à la diminution de la  $\beta$ -oxydation des AGs, qui se lie et active les kinases des récepteurs à l'insuline. Cela conduit à une moindre activation des PI3 kinases par l'insuline et des AKT2. S'en suit une activation de gènes impliqués dans la gluconéogénèse et une diminution de glycogénogénèse. DAG, diacylglycerol; FOXO, forkhead box protein O; GLUT, glucose transporter; G6P, glucose 6-phosphate; GSK3, glycogen synthase kinase-3; IRS, insulin receptor substrate; LCCoA, long-chain acylcoenzyme A; PKCs, protein kinase C; PEPCK, phospho enol pyruvate carboxykinase; PI 3-kinase, phosphoinositol 3-kinase; PTB, phosphotyrosine binding domain; PH, pleckstrin homology domain; SH2, src homology domain

-Une progression inflammatoire vers la SNA (Nomura et Yamanouchi, 2012): Cette hypothèse met en avant le rôle du microbiote intestinal dans le développement de la SNA. Chez les murins, une alimentation riche en fructose entraîne une dysbiose intestinale avec hyperperméabilité intestinale, puis développement d'une endotoxémie (comme pour les régimes riches en graisses) responsable d'une inflammation hépatique. La diminution du stockage hépatique en TG par le traitement antibiotique est en faveur de la validité de cette hypothèse (Bergheim et al., 2008).

Les mécanismes avancés jouent probablement un rôle de façon concomitante, et une alimentation riche en sucres ajoutés apparaît donc comme facteur de risque du développement de maladies métaboliques liées au risque cardiovasculaire, et tout particulièrement à l'athérosclérose

## **2.2. Les fibres**

Selon le rapport de l'AFSSA (2002), les fibres alimentaires sont soit des polymères glucidiques (plus de 3 sucres simples assemblés) d'origine végétale, associés ou non dans la plante à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, cires, saponines, cutine, phytates, phytostérols, ...), soit des polymères glucidiques transformés (physiquement, enzymatiquement ou chimiquement) ou synthétiques (plus de 3 sucres simples assemblés). Les fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées dans l'intestin grêle.

Elles présentent de plus au moins l'une des propriétés suivantes : augmentation de la production des selles, stimulation de la fermentation colique, diminution de la cholestérolémie à jeun, diminution de la glycémie et/ou de l'insulinémie postprandiale.

Les fibres peuvent être classées en fibre solubles (cellulose, hémicellulose...) et insolubles (pectines, fructooligosaccharides...).

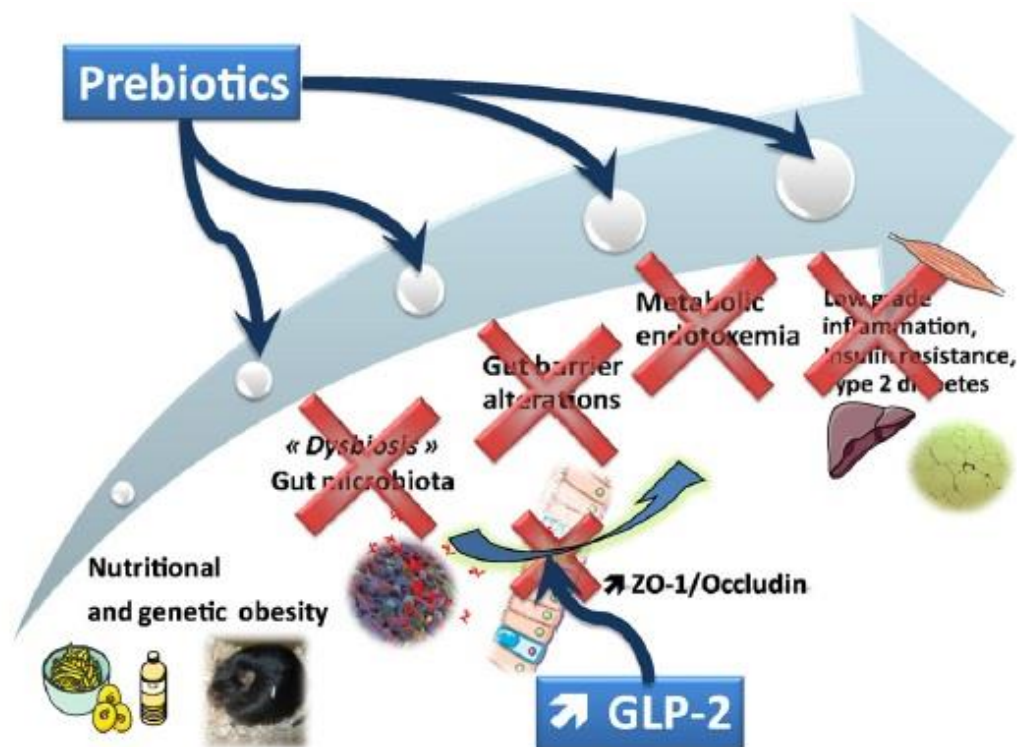
Les fibres participent à la régulation du métabolisme par l'action sur la digestion et l'absorption des nutriments (action mécanique), mais également par la stimulation de la croissance de certaines souches, en favorisant les bactéries consommatrices de ces sucres. C'est par les interactions entre l'hôte et les bactéries ainsi favorisées que le métabolisme peut être régulé.

### ***Action mécanique***

Les fibres ne pouvant être dégradées par les enzymes digestives, elles peuvent faire obstacle physiquement à la libération des sucres par action des amylases, limitant ainsi l'index glycémique des aliments en contenant. Elles permettent également une diminution de la réabsorption des sels biliaires lors du cycle entéro-hépatique, entraînant une diminution du cholestérol réabsorbé.

## Action prébiotique

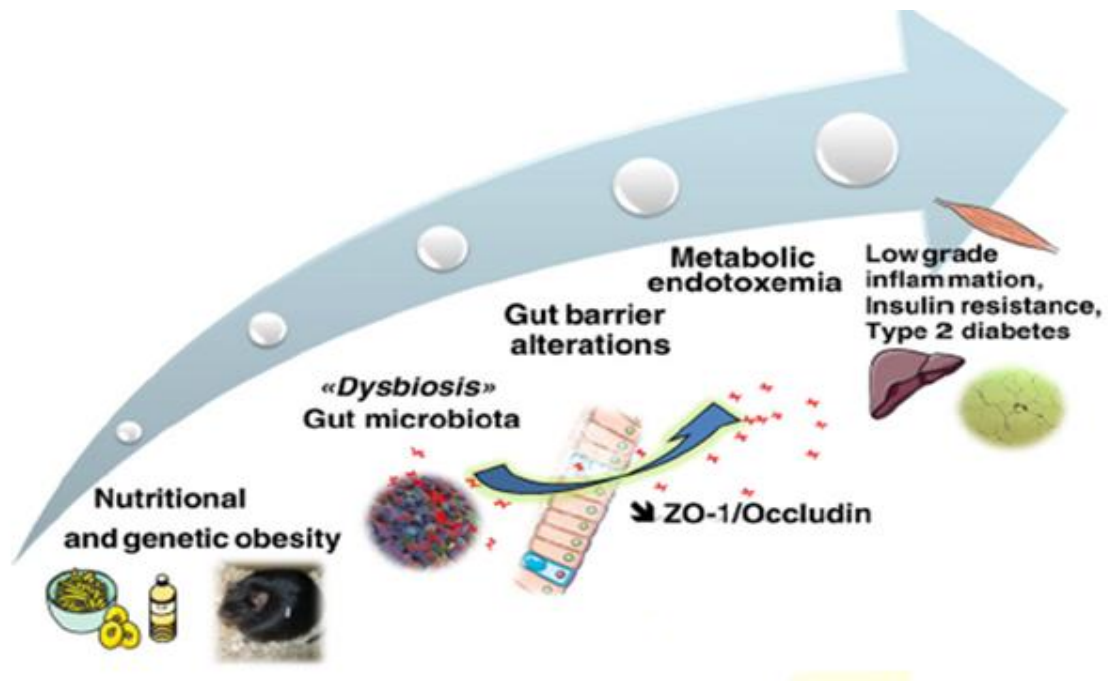
Un certain nombre de fibres solubles possèdent une action prébiotique importante, stimulant le développement d'une flore de fermentation normalement présente au niveau de l'intestin grêle de façon prépondérante. Cette flore exerce des effets bénéfiques sur l'inflammation de bas grade, l'insulino-résistance et l'adipogénèse (Cani et Delzenne, 2011).



**Figure 38:** Le traitement prébiotique diminue la perméabilité intestinale et l'endotoxémie métabolique améliorant la sensibilité à l'insuline, la stéatose et l'inflammation de bas grade. Une des explications réside dans l'augmentation de la production endogène de GLP-2 (glucagon like peptide 2), qui restaure la fonction de barrière intestinale. (Cani et Delzenne, 2011).

Plusieurs études émettent l'hypothèse que l'inflammation de bas grade découle de l'infiltration de macrophages dans différents organes (tissu adipeux, muscles et foie), entraînant ainsi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Weisberg et al., 2003). L'effet pro-inflammatoire d'un régime riche en graisses a été attribué aux propriétés pro-inflammatoires directes des acides gras consommés (acide arachidonique, palmitique ...). Mais récemment, l'hypothèse d'une flore bactérienne déséquilibrée s'installant du fait d'une alimentation trop grasse a été émise : des bactéries gram négatif, libérant des lipopolysaccharides (LPS), trouveraient un environnement favorable pour se développer et provoqueraient une réaction inflammatoire par l'intermédiaire de la réaction entre

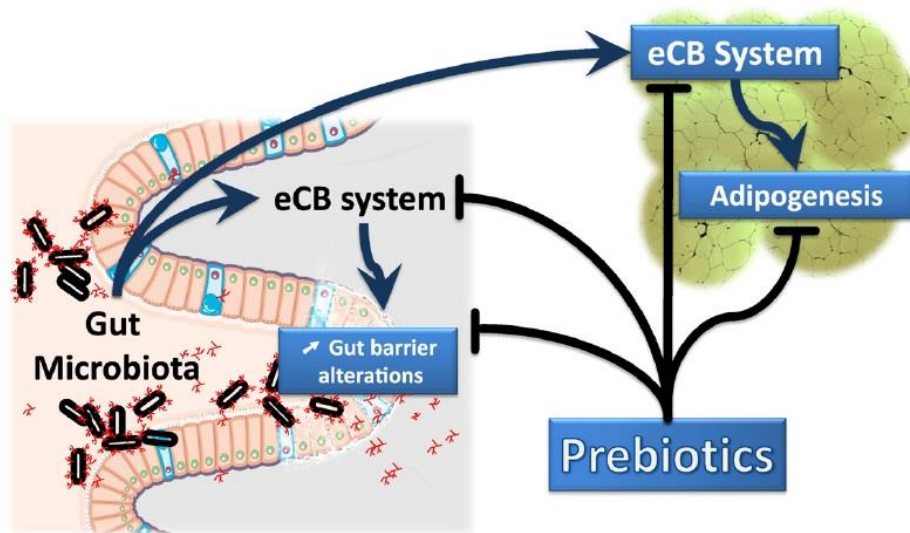
ces LPS et leur récepteur cellulaire (TLR-4 ou Toll Like Receptor 4) au niveau des macrophages et des adipocytes, contribuant à l'instauration d'un bruit de fond inflammatoire (Shi et al., 2006). Plus récemment, le rôle des LPS dans le développement de l'inflammation de bas grade a été montré (Cani et Delzenne, 2007) : l'excès de graisses alimentaires augmente non seulement l'exposition systémique aux AG précurseurs de cytokines pro-inflammatoires, mais facilite aussi le développement d'une endotoxémie (niveau élevé de LPS sanguins). Cette endotoxémie entraîne le développement d'une inflammation de bas grade en interagissant avec les cellules du système immunitaire. Les premières observations en faveur de cette hypothèse ont montré l'instauration d'une dysbiose intestinale lors d'une consommation alimentaire trop riche en graisses. Dans cette étude (Cani et Delzenne, 2007), les niveaux sanguins en LPS étaient jusqu'à 3 fois supérieurs chez les sujets « mangeur gras ». Ces sujets avaient également subi de manière concomitante une modification de leur flore intestinale avec diminution de la population de *Bifidobacterium* spp, *Bacteroides* spp, *Eubacterium* rectale et *Clostridium* coccoïdes (Cani et Delzenne, 2007). Le modèle murin a également été essayé en observant l'effet d'une alimentation riche en graisse sur des souris dépourvues de récepteurs au LPS, qui n'ont pas développé d'inflammation, d'obésité et de désordres métaboliques liés comparativement aux souris normales (Cani et Delzenne, 2007). De même, l'injection chronique en sous cutané de LPS a entraîné l'augmentation de 30 à 40% de la masse grasse viscérale. Il a été montré que les concentrations d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  étaient plus grandes en cas d'endotoxémie (Anderson et al., 2007). Plusieurs autres études ont confirmé l'implication d'un régime très gras dans l'instauration de cette endotoxémie (Ghoshal et al., 2009 ; Ghanim et al., 2009 ; Deopurkar et al., 2010). Le déclenchement de l'inflammation semble se faire par l'intermédiaire des Toll like receptor (TLR) dont les sous types en cause identifiés jusqu'ici sont le 2 et le 4 (Shi et al., 2006). Le TLR-2 reconnaît une large variété de lipopeptides bactériens, et son expression est augmentée par les LPS. Son expression peut également être augmentée par des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ). L'autre chemin découvert implique le complexe TLR-CD14-LPS qui déclenche une inflammation. D'autres conséquences de l'endotoxémie sont l'induction de l'augmentation de l'expression de molécules procoagulantes par les cellules endothéliales (facteur tissulaire, PAI-1) (Libby, 2010) ainsi que l'inhibition de plusieurs CYP450 (cytochromes P450) menant à une altération du métabolisme des médicaments et d'autres molécules endogènes ou exogènes métabolisées par ces voies (Rose et Mueller, 2000).



**Figure 39:** Le microbiote est impliqué dans l’installation de l’obésité : un régime alimentaire très riche en graisse, ainsi que des prédispositions génétiques peuvent mener à une dysbiose intestinale, à l’origine de la moindre expression des tight junction, responsable d’une hyperperméabilité intestinale. S’en suivent une endotoxémie, cause d’une micro-inflammation et de l’installation d’une insulino-résistance (Cani et al., 2011).

Parmi les causes évoquées de l’endotoxémie, l’hyperperméabilité intestinale (ou leaky gut syndrom) semble être une condition au passage des LPS à travers la barrière intestinale. Plusieurs auteurs mentionnent l’interaction entre le microbiote et son hôte comme un facteur d’expression des protéines des tight junction (occludin et ZO-1) (Brun et al., 2007 ; De la Serre et al., 2010 ; Muccioli et al., 2010). Divers facteurs, en relation les uns avec les autres, peuvent promouvoir la perméabilité intestinale, comme le stress, les corticoïdes, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, la consommation excessive de sucres simples, l’ischémie, les hypersensibilités alimentaires, la consommation d’alcool, les métaux lourds, la présence d’agents infectieux au niveau gastro-intestinal, le jeûne, les carences en micro- et macronutriments, le développement anormal d’une flore pathogène dans l’intestin grêle (Figure 40) et les radiations (Bennett et al., 2010). Les études plus récentes ont mis en relief le rôle d’un peptide, le Glucagon like peptid 2 (GLP-2) dans l’intégrité de la barrière intestinale (Cani et al., 2011). La consommation de prébiotiques entraîne l’augmentation de la production endogène du GLP-2, restaurant ainsi la barrière intestinale. Ainsi, l’administration de prébiotiques est corrélée à la diminution des marqueurs du stress oxydatif dans le foie, à la diminution des LPS sanguins et de l’inflammation. L’expérience menée sur des souris montre qu’en cas de souris mutantes avec des récepteurs inopérants pour le GLP-2, l’administration de prébiotiques ne parvient pas à limiter l’endotoxémie, suggérant le rôle crucial de ce peptide.





**Figure 40** : Le microbiote intestinal détermine la perméabilité para cellulaire et la physiologie adipocytaire à travers la régulation du système endocannabinoïde, qui présente une activité exacerbée en cas de dysbiose intestinale. Cette hyperactivité participe à une perméabilité accrue, une endotoxémie et à la méta-inflammation. Les fibres prébiotiques et le changement de flore qu'elles induisent entraînent une diminution de l'activité du système endocannabinoïde, normalisant l'adipogénèse et la fonction de barrière intestinale (Cani et al., 2011).

Des apports élevés en fibres (solubles et insolubles) semblent être associés à une réduction du risque cardiovasculaire, notamment pour le risque de maladie coronarienne (Liu et al., 2002) et d'AVC (Oh et al., 2005). Dans une méta-analyse de dix études de cohorte, chaque augmentation de 10 g/j de fibre ajusté à l'AET était associée à une réduction de 14% du risque d'événement coronarien et de 27% de décès par événement coronarien (Percira et al., 2004). Cependant, dans la Health professionals follow-up study (Liu et al., 2002), seule la consommation de fibres d'origine céréalière était associée à une diminution du risque d'accidents vasculaires cérébraux. Mozaffarian et al. (2003) ont également rapporté une association inverse entre consommation de céréales complètes et risque d'AVC (ischémique ou non) dans une étude prospective conduite sur 8,6 années incluant 3588 sujets âgés de plus de 65 ans. De façon intéressante, Jacobs et al. (2000) ont mis en évidence le fait, à partir des résultats de l'étude Iowa Women's Health Study, que les fibres des céréales raffinées n'apportaient pas de diminution du risque cardiovasculaire, contrairement aux fibres issus de céréales complètes. Cela supporte l'idée que les céréales complètes, en plus de la chape fibreuse qui les contient, comportent un ensemble de substances protectrices agissant ensemble pour réduire le risque cardiovasculaire.

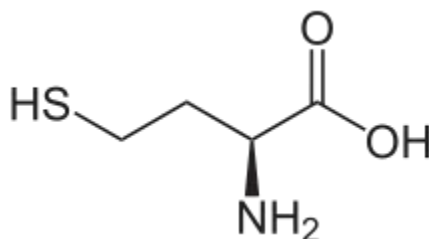
Les aliments riches en fibres sont représentés par la famille des légumes, fruits, légumineuses et céréales complètes avec des compositions en fibres solubles et insolubles variables (Biesalski et

Grimm, 2010). Ces aliments, au-delà d'un apport en fibre bénéfique pour la santé de façon globale, s'inscrivent indéniablement dans une démarche santé au vu de la très grande majorité des études, et a fortiori, dans le cas de la prévention des maladies liées à l'athérosclérose.

### 3. LES PROTIDES

Les protides apportent les acides aminés indispensables à la fabrication de toute protéine synthétisée par l'organisme. Au-delà de ce rôle primordial, certains composés issus des protides ont été identifiés dans le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.

#### 3.1. L'homocystéine



**Figure 41:** Formule topologique de l'homocystéine (Anonyme, 2012c)

L'homocystéine est un acide aminé soufré formé à partir de la méthionine par déméthylation. Celle-ci provient d'une alimentation riche protéines animales. Elle est présente dans le sang sous forme libre (un tiers) et sous forme liée, principalement à l'albumine (deux tiers). La concentration normale en Hcys (homocystéine) est comprise entre 5 et 15  $\mu\text{mol/L}$ . Si elle est supérieure à ces concentrations, on qualifie l'hyperhomocystéinémie de modérée pour des concentrations de 16 à 30  $\mu\text{mol/L}$ , d'intermédiaire pour des concentrations de 31 à 100  $\mu\text{mol/L}$  et de sévère si la concentration est supérieure à 100  $\mu\text{mol/L}$ . Les mesures se font à jeun et 6 heures après la première mesure et un repas standardisé (pour détecter certaines anomalies du métabolisme de l'homocystéine) (Mouchabac, 2008).

L'homocystéine est un métabolite provenant de la transméthylation de plusieurs accepteurs au sein de l'organisme. L'homocystéine provient des transformations successives de la méthionine en S-adénosyl-méthionine(1) puis en S-adénosyl-homocystéine(2). L'étape menant de (1) à (2) permet le transfert de groupements méthyl sur des accepteurs par l'intermédiaire de méthyl-transférases



(Chango et al., 1997). Il existe une large gamme de substrats qui peuvent être L'ADN, les protéines, ou encore des lipides (De Jaeger et al., 2010). L'Hcys est ensuite métabolisée par deux voies majeures en étant reméthylée par l'intermédiaire du cycle des folates, ou transformé en cystéine et en  $\alpha$ -cétobutyrate par la voie de la transsulfuration grâce à la cystathionine- $\beta$ -synthase, ou CBS (dépendante de la vitamine B6) (Chango et al., 1997). Deux autres voies mineures interviennent dans la reméthylation de l'homocystéine (Chango et al., 1997) :

-la voie de la bétaine homocystéine méthyl-transferase : c'est une réaction spécifique des cellules hépatiques qui utilise la bétaine comme donneur de groupement méthyle, indépendamment de cofacteurs vitaminiques.

-La voie de la SAH (S-adénosyl-homocystéine) hydrolase qui peut resynthétiser la SAH (réaction réversible).

La régulation du catabolisme de l'Hcys se fait par l'intermédiaire de la SAM (S-adénosyl-méthionine), dont des concentrations élevées active la transsulfuration alors qu'à l'inverse, des concentrations basse activent la voie de reméthylation. Cette régulation permet de maintenir l'Hcys en deçà des seuils toxiques pour la cellule (Chango et al., 1997).

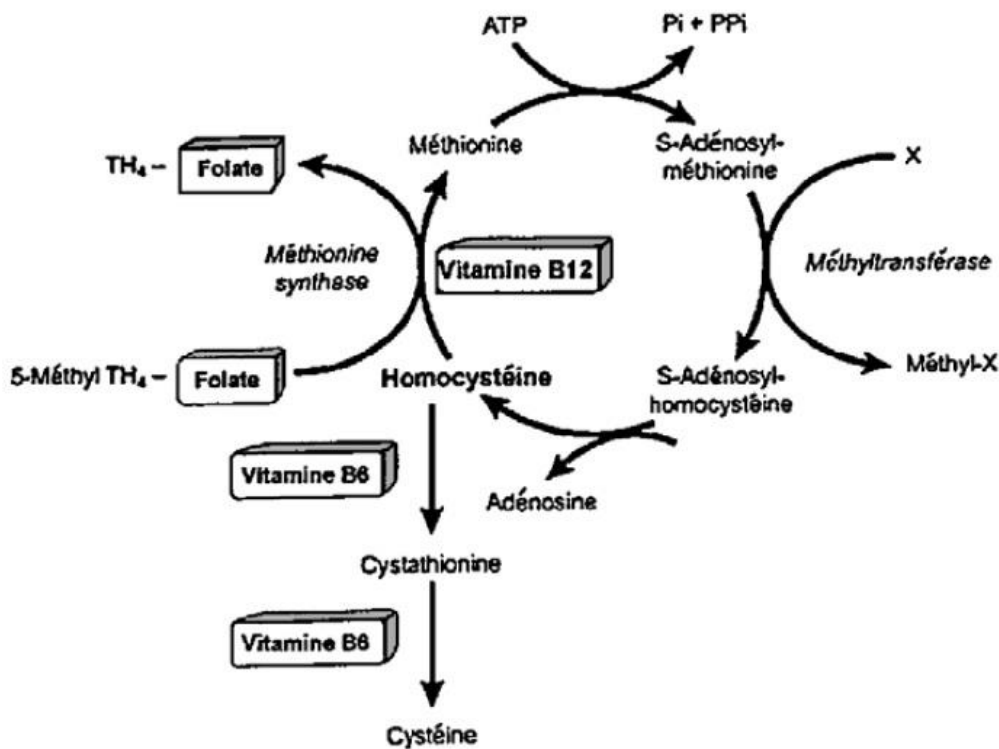
### **3.1.1. Facteurs favorisant l'hyperhomocystéinémie**

Les facteurs favorisant l'hyperhomocystéinémie sont de natures différentes. On note des causes génétiques, nutritionnelles et environnementales diverses.

#### **Causes génétiques**

Les deux principales sources d'augmentation de l'Hcys de façon chronique sont la mutation de la CBS et de la MTHF (méthylène-tetrahydrofolate reductase) (Chango et al., 1997)

-La mutation touchant la CBS est la plus rare mais aussi la plus grave. Cette mutation conduit souvent à des hyperhomocystéinémies sévères (Figure 42: l'homocystéine s'accumule en cas de déficience de la CBS qui catalyse la transformation d'Hcys en cystathionine). Les symptômes liés à cette anomalie autosomale récessive sont : luxation du cristallin, handicaps intellectuels, déformation du squelette et athérosclérose précoce. Les accidents thrombotiques surviennent souvent avant 30 ans chez les sujets non traités.



**Figure 42:** Métabolisme de l'homocystéine (De Jaeger et al., 2010)

-La mutation touchant la MTHFR a pour origine la plus fréquente une variation au niveau du domaine catalytique de l'enzyme, ou une valine substitue une alanine (génotype 677TT) (De Jaeger et al., 2010). Cela a pour effet de rendre l'enzyme thermolabile et de diminuer son affinité pour les folates, avec une baisse d'activité de l'ordre de 50%. On observe alors des hyperhomocystéinémies modérées à intermédiaires. Cependant, il semblerait que le phénotype d'hyperhomocystéinémie ne s'exprime qu'en cas de déficit en folates (Chango et al., 2000). Ce génotype, assez fréquent, est estimé comme touchant 30 à 40% de la population (De Jaeger et al., 2010).

### Causes nutritionnelles

De par le rôle comme cofacteur dans le métabolisme de l'homocystéine, les carences en vitamines B6, B9 et B12 sont incriminées dans l'augmentation de l'HCys. Le déficit en vitamine B6 apparaît cependant comme peu déterminant dans l'apparition de ce risque, de par le système de régulation induit par la SAM (Paul et Baudin, 2009).

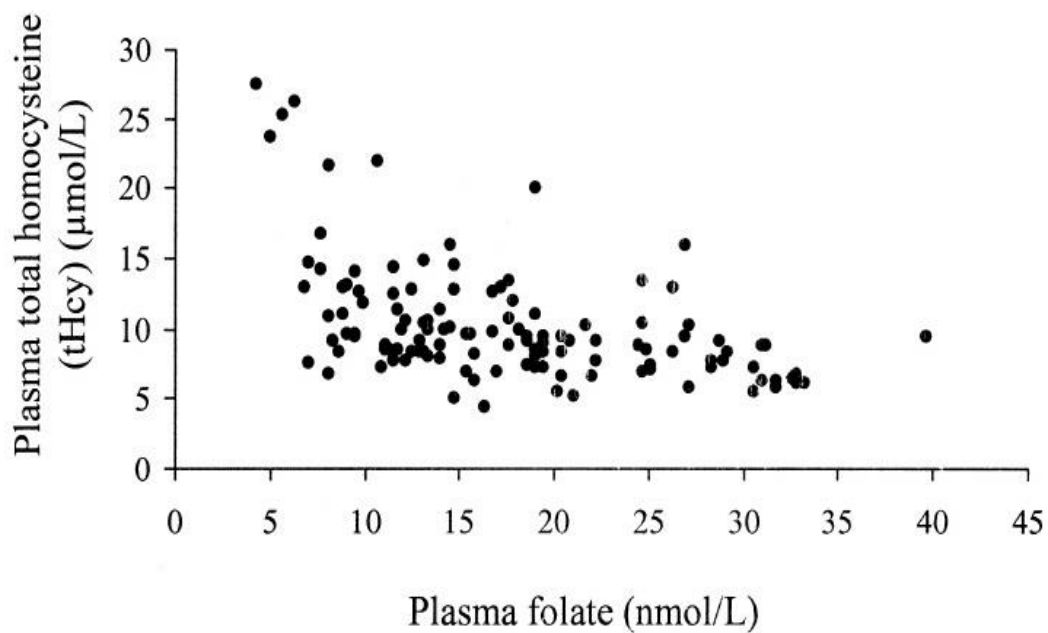
### Causes environnementales diverses

Certains médicaments interfèrent avec le métabolisme des vitamines sus-citées (anti-épileptiques, anti-tuberculeux...), tabac, alcool, insuffisance rénale chronique, diabète, hypothyroïdie, certains cancers (Bostom et Lathrop, 1997).

### 3.1.2. Discussion de l'intérêt de l'évaluation de l'homocystéinémie sérique.

L'hyperhomocystéinémie s'avère être un facteur prédictif indépendant du risque de maladie thromboembolique dans plusieurs études (Shai et al., 2004, Malinow et al., 1999, Jacques et Clarke, 2002). Si l'hyperhomocystéinémie majeure semble être un marqueur de risque cardiovasculaire, ces études mentionnent le problème lié au risque de facteurs confondants. Les sujets touchés par une hyperhomocystéinémie sont souvent ceux à risque cardiovasculaire élevé (De Jaeger et al., 2010). De plus, une méta-analyse récente (Clarke et al., 2012) prenant en compte plus de 48000 personnes atteintes de risque cardiovasculaire et 69000 cas contrôle révèle l'absence d'association entre maladie cardiovasculaire et hyperhomocystéinémie chronique modérée, incluant le génotype C677T. L'évaluation du risque cardiovasculaire par l'homocystéine ne peut être objectivement considérée que pour des élévations importantes de l'homocystéinémie. Les limites de ce dosage sont de plus établies par le traitement dont il fait l'objet. La majorité des études ce sont inspirées du cycle SAM-folates pour traiter l'hyperhomocystéinémie. Des suppléments vitaminiques contenant les vitamines B6, B9 et B12 ont ainsi été donnés afin de favoriser le catabolisme de l'Hcys. Les résultats de ces études sont plus que controversés, et les conclusions sont difficiles à tirer du fait d'un manque de consensus dans les dosages à utiliser. Ainsi, dans la Swiss heart study (Schnyder et al., 2002), une étude randomisée versus placebo ou était donné vitamines B6, B9 et B12, une réduction du risque cardiovasculaire de 32 % chez des patients ayant bénéficié d'une angioplastie est observée. A contrario, dans l'étude canadienne Heart outcomes prevention evaluation (HOPE-2) (Lonn et al., 2006), dont la supplémentation concernait également les vitamines B6, B9 et B12, aucune différence significative n'a été observée avec le groupe placebo. L'étude NORVIT (Bonna et al., 2006) arrive aux mêmes conclusions qu'HOPE-2 avec cette fois une supplémentation en vitamine B6 et B12. Aucune de ces études n'a montré de réduction significative du risque de décès par accident cardiovasculaire. Si la supplémentation ne s'avère pas toujours efficace, le statut en ces vitamines peut s'avérer être un indice sur l'utilité d'une supplémentation. Comme le montre la Figure 43, une concentration plasmatique trop basse en folates est corrélée à une plus forte concentration en Hcys plasmatique. On observe ainsi que le statut en homocystéine est inversement corrélé avec le statut en folates. L'association avec le statut en vitamine B6 et B12 est en revanche beaucoup moins net (Moat et al., 2003). Si le dosage de l'Hcys apparaît comme facteur prédictif probable du risque thromboembolique, un consensus pour traiter l'hyperhomocystéinémie reste encore à déterminer précisément. Des pistes de recherche récentes (2010-2012) concernent les AGPI de la série oméga-3 à travers les phénomènes épigénétiques de régulation des enzymes du catabolisme de l'Hcys. Ces études montrent chez les rats une augmentation de la synthèse d'ARNm de la cystathionine- $\gamma$ -lyase et de méthionine adenosyl transferase (Huang et al., 2010) ainsi que de

MTHFR (Huang et al., 2012b) chez des rats, dans le cas d'une supplémentation en DHA (Huang et al., 2012b; Pooya et al., 2010) et ALA (Huang et al., 2012b). Une étude en double aveugle (Pooya et al., 2010) montre l'intérêt de la supplémentation en omega-3 en cas d'hyperhomocystéinémie modérée chez des diabétiques : deux mois de prise quotidienne de 3 g de DHA + EPA entraînent une diminution de 3,10  $\mu\text{mol/L}$  en moyenne dans le groupe omega 3 contre 0.10  $\mu\text{mol/L}$  dans le groupe placebo.



**Figure 43:** Relation entre statut en Hcys plasmatique et statut en folates plasmatique (Moat et al., 2004)

Ainsi, les mutations génétiques à l'origine de déficits fonctionnels enzymatiques comme des carences sévères en micronutriments impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine peuvent être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie. La supplémentation vitaminique s'est avérée décevante à plusieurs reprises et ne semble montrer d'utilité qu'en cas de déficit avéré. La piste de la supplémentation en oméga 3 est plus récente, mais intéressante car elle opère par une action épigénétique indépendante des déficits d'activité enzymatique constitutionnels en stimulant leur synthèse. Il reste donc à déterminer si l'homocystéine est seulement le témoin ou si elle est coupable d'une augmentation du risque cardiovasculaire, et à quel degré.

## **3.2. L'arginine**

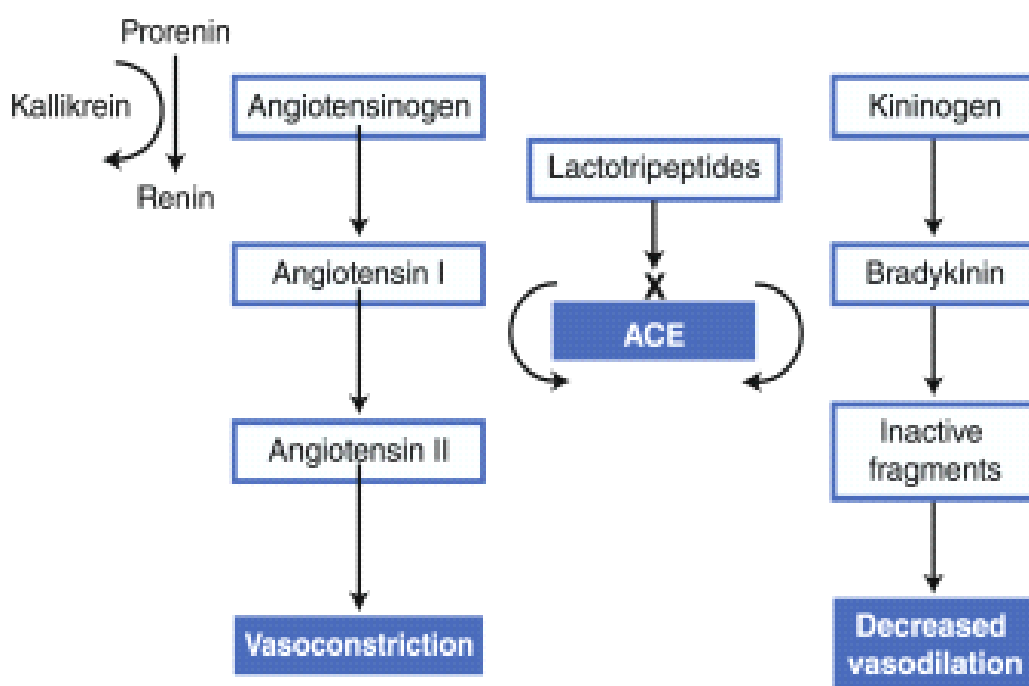
L'arginine est un acide aminé basique ayant la particularité d'être substrat de la NO synthase pour la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Celui-ci est un puissant vasodilatateur par décontraction des muscles lisses vasculaires. Certains médicaments, comme la trinitrine, sont des donneurs d'azote et servent de précurseurs pour la formation de NO et la vasodilatation des artères coronaires en curatif (Natispray®) ou en préventif (patchs diffusant lentement de la trinitrine). Certaines études se sont donc intéressées à une supplémentation en L-arginine. La supplémentation de 9 g/j d'arginine pendant 12 semaines a permis d'améliorer significativement les différents marqueurs mesurés de la fonction endothéliale (Annarajula et al., 2012) chez des insuffisants rénaux. Une méta-analyse regroupant des études contrôlées randomisées a déterminé l'efficacité de l'arginine à réduire significativement la PA chez les femmes enceintes (Zhu et al., 2013). Une autre méta-analyse conduite sur un large panel d'individus hypertendus ou non a également à partir d'études randomisées contrôlées conclu à une diminution significative de la pression artérielle systolique comme diastolique, pour des doses d'arginines allant de 4 à 21g/j (Dong et al., 2011). Des études de plus grande ampleur doivent encore être menées pour évaluer le bénéfice d'une supplémentation en arginine.

## **3.3. La glutamine**

La glutamine est un acide aminé non essentiel, qui sert entre autres de combustible aux cellules de l'intestin. Dans les situations d'agressions de la muqueuse intestinale, comme le jeûne, l'ischémie, ou encore les hypersensibilités alimentaires, les jonctions para-cellulaires sont altérées, entraînant le passage de macromolécules à travers la muqueuse. La glutamine a montré dans plusieurs études sa capacité à diminuer la perméabilité para-cellulaire, en augmentant la synthèse de ZO-1 et occludines, protéines structurelles des Zonula occludens entérocytaires (Li et al., 2004 ; Rhoads et Wu, 2009 ; Le Bacquer et al., 2003). L'hyperperméabilité intestinale entraîne le passage d'endotoxines (LPS) à l'origine d'une inflammation de bas grade. L'usage de glutamine pourrait donc être, dans certains cas, à envisager en vue de prévenir une hyperperméabilité intestinale. Des études doivent être menées dans ce domaine pour déterminer l'efficacité de la glutamine à réduire une endotoxémie avérée.

### 3.4. Les lactotripeptides

Des tripeptides issus de la digestion de la caséine (protéine majoritaire du lait), ou de sa fermentation par *Lactobacillus casei*, ont montré des actions physiologiques, notamment sur le système rénine-angiotensine (Ricci et al., 2010). Mc Grane et al. (2011) ont répertorié les études concernant ces tripeptides. Une méta-analyse de 15 études contrôlées randomisées de 2008 montre une association inverse entre consommation de tripeptides issus de laits fermentés et pression artérielle. Une autre étude contrôlée randomisée finlandaise étudiant l'effet de doses élevées de tripeptides sur 89 sujets hypertendus après 12 semaines d'observation a relevé une diminution de l'épaisseur des artères, mais pas une diminution de la pression artérielle (PAS et PAD). Une autre méta-analyse récente de 18 études contrôlées randomisées a conclu à l'efficacité des tripeptides de lait dans la diminution de la PA en cas d'HTA mais pas en cas de PA normale. D'autres études ont montré une réduction de PA artérielle chez des sujets hypertendus suite à la supplémentation en tripeptides (Yamasue et al., 2010, De Leeuw et al., 2009, Usinger et al., 2010). Au final, la très grande majorité des études concernant les tripeptides du lait ont montré un bénéfice pour la réduction de la pression artérielle chez les hypertendus et les pré-hypertendus. Ces résultats, doivent être confirmés dans des études prospectives de grande ampleur.

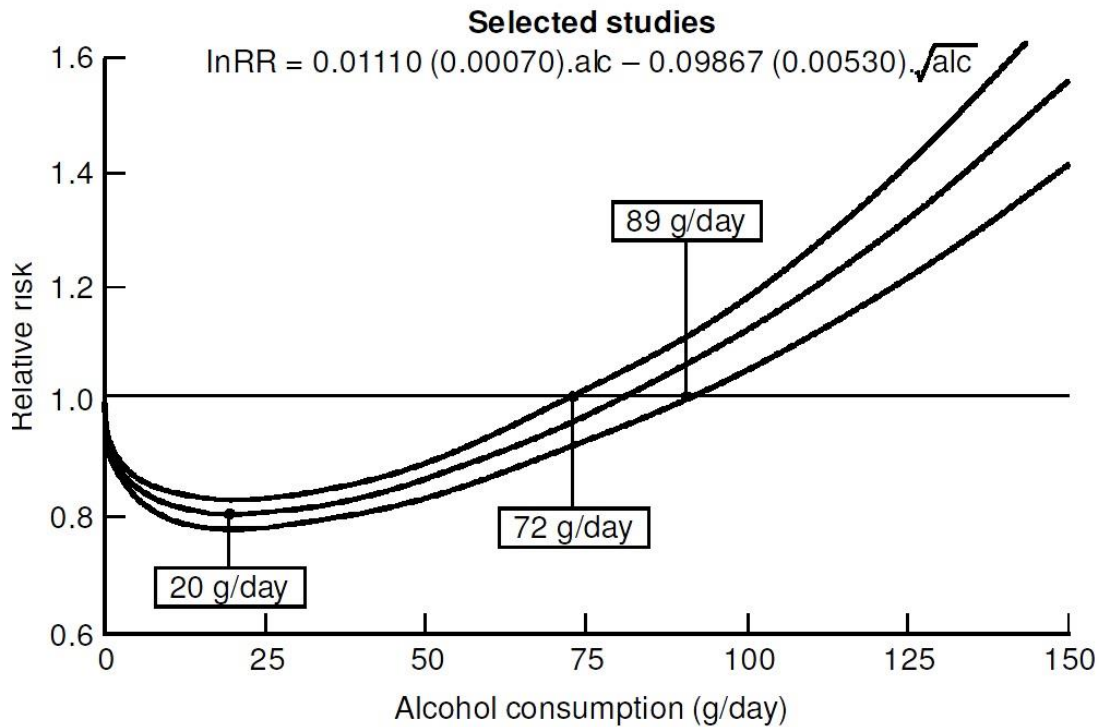


**Figure 44:** L'enzyme de conversion de l'angiotensine enlève le dipeptide de l'extrémité C-terminale de l'angiotensine I pour produire l'angiotensine II. L'angiotensine II est un vasoconstricteur et stimule la libération d'aldostérone, qui aboutit à la rétention hydro-sodée. L'enzyme de conversion (ACE) inactive également la bradykinine, contribuant à l'effet vasoconstricteur. Les lactotripeptides se lient de manière compétitive au site actif de l'ACE et inhibent ainsi son activité (McGrane et al., 2011).

## 4. L'ALCOOL

L'alcool désigne généralement des boissons contenant de l'éthanol. L'alcool est ancré dans de nombreuses cultures, et est connu pour ses effets délétères sur la santé en cas de consommation chronique massive. En revanche, une association inverse est retrouvée entre consommation modérée d'alcool et risque cardiovasculaire dans de nombreuses études (Di Castelnuovo et al., 2002). La mortalité toute cause confondue a été décrite de façon similaire suivant une courbe en J (Renaud et al., 1998). Plusieurs méta-analyses ont étudié le lien entre maladies cardiovasculaires et consommation d'alcool (Di Castelnuovo et al., 2002 ; Corrao et al., 2000 ) ainsi que des revues de littératures (Rehm et al., 2000). Des études de grande ampleur ont également montré l'association inverse existant entre consommation d'alcool et risque d'infarctus du myocarde (Yusuf et al., 2004). Toutes ces publications ont dévoilé un caractère protecteur d'une consommation modérée d'alcool vis-à-vis d'une ou plusieurs maladies cardiovasculaires.

Corrao et al. (2000) ont analysé 51 études dont 28 de cohorte avec pour résultat une diminution significative du risque de maladie coronarienne de 20% pour une consommation inférieure à 20 g d'alcool par jour (environ 1,5 verre) ; un effet protecteur maintenu jusqu'à 72 g par jour (6 verres) et un risque augmenté à partir de 89 g par jour (plus de 7 verres). La courbe présentant ce risque est présentée dans la Figure 45.



**Figure 45:** Risque relatif de maladie coronarienne en fonction de la consommation en alcool dans les études sélectionnées (Corrao et al., 2000).

Di Castelnuovo et al. (2002) ont trouvé, dans une méta-analyse regroupant 26 études (prospectives + cas-témoin), une diminution de 32% du risque cardiovasculaire pour les consommateurs de vin, avec une courbe en J comparable celle observée ci-dessus. La consommation de bière était associée à une diminution de 22% du risque cardiovasculaire sans lien avec les quantités consommées.

INTERHEART (Yusuf et al., 2004) montre également le caractère protecteur de l'alcool (sans distinction entre les différents alcools) avec un odd ratio de 0.91 pour la consommation d'alcool et le risque de faire un infarctus du myocarde.

Enfin, Rehm et al. (2002) montrent le lien entre consommation d'alcool et différentes maladies cardiovasculaire dans une revue de littérature reprenant notamment des méta-analyses sus-citées (Tableau 8).



**Tableau 8:** Risque relatif entre certaines maladies cardiovasculaires et consommation d'alcool (Rehm et al. 2002).

	Femmes			Hommes		
	Catégorie de buveurs*					
	1	2	3	1	2	3
HTA	1,40	2,00	2,00	1,40	2,00	4,10
Maladie coronarienne	0,82	0,83	1,12	0,82	0,83	1,00
AVC ischémique	0,52	0,64	1,06	0,94	1,33	1,65

\*1 : femmes : 0-19,99 g d'alcool par jour ; hommes : 0-39,99 g d'alcool par jour.

2 : femmes : 20- 39,99 g/jour ; hommes : 40-59,99 g/jour.

3 : femmes : 40 g/jour ou plus ; hommes : 60g/jour ou plus.

L'alcool est protecteur vis-à-vis de ces maladies (sauf l'hypertension) jusqu'à un certain seuil au-dessus duquel il devient délétère.

Ces données étant basées sur des consommations moyennes d'alcool, il se pose la question de l'effet d'une consommation massive et ponctuelle d'alcool sur la santé cardiovasculaire. En effet, l'alcool a montré sa capacité à interférer avec plusieurs mécanismes cellulaires dans le cardiomyocyte : effets sur les organites, les protéines contractiles, l'homéostasie calcique, induction d'un stress oxydatif (De Leiris et al., 2006). Il semblerait que ce type de consommation d'alcool soit délétère pour la santé cardiovasculaire avec entre autres une augmentation du risque de mort subite (Rehm et al., 2002) et de maladie coronarienne (Roerecke et al., 2010) ; le risque de maladie coronarienne étant augmenté de 45% par rapport à des consommateurs modérés réguliers et restant supérieur à celui des abstinents.

Plusieurs mécanismes biochimiques peuvent expliquer la diminution du risque cardiovasculaire chez les consommateurs réguliers et modérés d'alcool. Ont entre autres été identifiés une augmentation du HDL-C, de la fibrinolyse, une diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation, et des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale, l'inflammation, ainsi qu'une augmentation de la synthèse d'EPA et DHA (Di Giuseppe et al., 2009).

L'alcool est donc à double tranchant, bénéfique à faible dose dans le cadre d'une consommation régulière et modérée, mais délétère à forte dose (alcoolisation massive chronique ou ponctuelle).

## 5. LES VITAMINES

Les vitamines sont des molécules organiques indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Le système cardiovasculaire ne fait pas figure d'exception et nécessite diverses vitamines pour fonctionner de façon adéquate. Partant de ce postulat, diverses études ont été menées pour tenter de déceler l'impact de chaque vitamine sur le système cardiovasculaire et le développement de l'athérosclérose.

### 5.1. La vitamine D

Pittas et al. (2010) ont étudié l'impact de la vitamine D sur la tension artérielle à travers l'analyse de 10 études d'observation et 18 études d'intervention. Une corrélation a été retrouvée entre hypertension et de basses concentrations en 25-OH-vitamine D. En revanche, la supplémentation n'a pas montré d'effet dans la diminution de la PA. Des pistes impliquant la vitamine D à travers la régulation directe du système rénine angiotensine sont cependant mises en exergue sur l'animal (Phan et Burnier, 2007) et incitent aujourd'hui à chercher à définir le rôle de la vitamine D dans la régulation de la tension. Les données actuelles suggèrent que la vitamine D est un marqueur et possiblement un acteur dans l'hypertension (Pittas et al., 2010).

De façon plus globale, une déficience en vitamine D semble augmenter légèrement le risque cardiovasculaire comme l'attestent 2 méta-analyses (Sokol et al., 2011 ; Elamin et al., 2011) et dans une étude de cohorte de grande ampleur récente (Schöttker et al., 2013). Cela pourrait s'expliquer entre autres par l'inflammation qu'entraîne un déficit en vitamine D (Vasquez et al., 2004 ; Glade, 2012), mais également par une hausse de la PA et des dysfonctions métaboliques diabétogènes (Balenchia et al., 2013) comme le montre la Figure 20 (Guttler et al., 2012).

### 5.2. La vitamine E

Aucune étude en faveur d'un effet franc positif sur la diminution du risque cardiovasculaire d'une supplémentation quotidienne en vitamine E n'a pu être trouvée. Un certain nombre de méta-analyses récentes suggèrent de possibles effets délétères pour une supplémentation en vitamine E à des doses élevées (> 400 UI/j) (Blé-Castillo, 2008 ; Miller et al., 2005). Une méta-analyse incluant 81788 patients (Vivekananthan, 2008) et ayant pris en compte des supplémentation en vitamine E de 50 à 800 UI/j a conclu à une absence de bénéfice pour la supplémentation en vitamine E dans les maladies cardiovasculaires (de même pour les caroténoïdes dans cette méta-analyse).

### **5.3. La vitamine C**

Au niveau de la fonction endothéliale, les résultats avec une supplémentation en vitamine C sont à peu près identiques que pour la vitamine E. On n'observe pas de diminution importante du risque cardiovasculaire en cas de prise isolée (Singh et al., 2002). En revanche, un régime riche en vitamine C est lui-même bénéfique pour la fonction endothéliale (Mente et al., 2009), indiquant que la vitamine C seule n'est pas suffisante pour restaurer une fonction endothéliale efficace (interactions avec d'autres micronutriments, substitution d'une nourriture délétère ou neutre par une nourriture bénéfique.. ?)

Plusieurs essais sont biaisés par le fait que la supplémentation en vitamine C est effectuée à partir de jus concentrés de fruits, introduisant ainsi d'autres composés. Une étude a d'ailleurs comparé l'effet d'une supplémentation de concentré de jus de figuier de barbarie avec celle de vitamine C seule sur le statut oxydatif global (Tesoriere et al., 2004). Les résultats ont indiqué un bénéfice pour le jus de fruit, mais pas pour la vitamine C seule. Cela indique l'intervention d'autres composés dans l'effet antioxydant observé.

### **5.4. Vitamine A et apparentés : rétinoïdes et caroténoïdes**

Les  $\beta$ -carotènes ont entraîné une augmentation du risque cardiovasculaire chez des fumeurs suite à une supplémentation quotidienne de prise de 20 à 50mg (Anonyme, 1994b). Une autre étude (Levy et al., 2000) a montré des résultats comparables chez des patients diabétiques. Une méta-analyse récente révèle une efficacité comparable du lycopène (doses quotidiennes supérieures à 25mg/j) aux doses faibles de statines pour diminuer le cholestérol LDL (Ried et Fakler, 2011).

La recherche d'un bénéfice plus global sur le risque cardiovasculaire s'est avérée fructueuse pour le lycopène, puisqu'une diminution de 17% du risque de développer une maladie cardiovasculaire sur 11 ans a été observée chez les plus gros consommateurs de tomate dans un groupe de 314 personnes aux Etats Unis (Jacques et al., 2013). Une autre étude étudiant la relation entre statut en caroténoïdes et facteurs de risques d'athérosclérose a conclu à une corrélation négative entre facteurs de risques élevés et statut élevé en caroténoïdes plasmatiques. Les auteurs avancent pour expliquer l'association entre une concentration sérique élevée en marqueurs de l'inflammation et un statut faible en caroténoïdes (Xu et al., 2012).

### **5.5. Vitamines du groupe B**

La plupart des études liant vitamines B et risque de maladies cardiovasculaires ont été conduites dans le but d'étudier le statut ou les effets d'une supplémentation en vitamines sur

l'homocystéinémie, traitée dans le chapitre qui lui est relatif. En dehors du contexte de l'homocystéine, la supplémentation en vitamines du groupe B ne semble pas réduire le risque cardiovasculaire global, ni le risque d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne (Huang et al., 2012a).

## **5.6. La vitamine K**

Les résultats de la « Rotterdam Study » ont montré qu'un apport élevé en vitamine K2 était associé à un risque réduit de calcification artérielle et de maladie coronarienne (Geilenjnse et al., 2004). Inversement, plusieurs études ont montré une association entre traitement par AVK et calcifications cardiovasculaires (Schurgers et al., 2004 ; Holden et al., 2007).

# **6. MINERAUX ET OLIGO-ELEMENTS**

Les minéraux et les oligo-éléments sont des éléments inorganiques présents en plus ou moins grande quantité dans le corps. De façon quantitative, le phosphore et le calcium représentent les principaux minéraux présents, puisqu'un homme adulte en contient environ 1.7 kg (Biesalski et Grimm, 2010). De façon qualitative, ils interviennent à tous les niveaux du métabolisme (énergétique, hormonal, structurel, immunitaire, etc....) et sont donc susceptibles d'exercer une influence sur l'athérosclérose.

## **6.1. Le magnésium**

Cheriyani et al. (2007) décrivent des résultats mitigés vis-à-vis la supplémentation en magnésium. Une première revue de littérature (20 essais randomisés contrôlés, 1220 sujets, avec ou sans hypertension) ne montre pas d'amélioration de la tension artérielle chez les hypertendus. La quantité moyenne apportée en magnésium n'est pas mentionnée et représente donc une limite à cette revue. La deuxième revue (12 études randomisés contrôlés, 545 sujets) rapporte une diminution seulement de la pression artérielle diastolique (2,15 mm Hg en moyenne). Les auteurs mentionnent une limitation due à l'inter-variabilité du magnésium alimentaire, du sodium alimentaire et de médicaments antihypertenseurs. Enfin, Kass et al. (2012) ont effectué une méta-analyse (1041 études trouvées dont seulement 22 entraient dans les critères de sélection, à savoir supplémentation seule en magnésium, présence d'un groupe placebo, âge > 18 ans, randomisation des sujets dans les groupes, étude en longitudinal ou transversal) en tenant compte cette fois des différents dosages. La supplémentation s'étalait sur une fourchette de 120 à 973 mg/j. Il en ressort une légère diminution (3-4 mm Hg en diastolique et 2-3 en systolique) de la PA, avec une plus forte association en cas de

supplémentation >370 mg/j en magnésium et dans les études transversales. Les auteurs mentionnent une fois de plus un risque de biais par l'absence de prise en compte des apports alimentaires en magnésium. Au final il ressort que le magnésium est un candidat sérieux pour la gestion de l'hypertension artérielle modérée mais des investigations supplémentaires doivent être effectuées afin de rechercher la dose optimale de magnésium. Concernant le risque cardiovasculaire, Xu et al. (2012) ont observé une corrélation inverse entre consommation de magnésium et risque cardiovasculaire dans une méta-analyse de 6 études de cohorte. Ces auteurs préconisent une exploration plus poussée de l'influence du magnésium sur le risque cardiovasculaire, du fait du peu d'études qu'ils ont pu trouver (recherche systématique sur EMBASE, PubMed et Cochrane).

## **6.2. Le calcium**

Les études disponibles sont des études d'intervention avec supplémentation en calcium versus placebo. Deux revues de littérature sont mentionnées par Cheriyan et al. (2007). La première revue incluait comme critères la sélection d'essais contrôlés randomisés (40 au total) avec un minimum de 2 semaines de suivi à partir du début de la supplémentation. La deuxième revue spécifiait un minimum de 8 semaines pour 15 études au total. La première revue a rapporté une diminution de la pression artérielle systolique de 2,17 mm Hg et de 0,95 mm Hg en diastolique pour un ajout moyen de 1,2g de calcium/j. La seconde étude n'a pas trouvé de différences significatives en diastolique, mais les auteurs évoquent un manque de rigueur dans l'ajustement vis à vis des facteurs confondant qui pourraient expliquer ce résultat. Un rapport commandité par l'Agency for Healthcare Research and Quality évoqué par McGrane et al. (2011) et totalisant l'analyse de 69 études randomisées et 6 revues de littératures trouve une réduction significative de la tension artérielle en cas de supplémentation seulement pour la tension artérielle systolique et en cas d'hypertension.

En ce qui concerne maladie coronarienne et AVC, le calcium ne semble pas apporter de bénéfices : dans une revue de littérature d'études prospectives et d'essais cliniques randomisés, les auteurs mentionnent l'absence du nombre suffisant d'études pour établir clairement l'absence de bénéfices (Wang et al., 2012). Certaines études montrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de l'ordre de 30%, en cas de supplémentation (> 500 mg/j de calcium) (Bolland et al., 2010 ; Xia et al., 2013). Au final, le calcium nécessite des études supplémentaires pour préciser son rôle dans le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.

## **6.3. Le potassium**

Cheriyan et al. (2007) n'ont trouvé qu'un faible niveau de preuve de l'amélioration de la PA chez des hypertendus par la supplémentation en potassium après analyse de 2 méta-analyses et d'une étude contrôlée randomisée (34 essais randomisés au total sur des publications de 1995 à 2003). La première méta-analyse a relevé un bénéfice de la supplémentation plus net chez les hypertendus (-

4,4 mm Hg, en systolique; -2.2 mm Hg, en diastolique) et recommande la prise de potassium en adjonction du traitement antihypertenseur. La deuxième ne trouve pas d'amélioration significative de l'HTA (hypertension artérielle) mais rapporte une hétérogénéité dans la consommation de potassium alimentaire entre les différentes populations, ce qui ne permet pas de conclure à l'absence d'effet. L'étude contrôlée randomisée est effectuée sur un échantillon de 150 patients, trop mince pour tirer des conclusions. Geleijnse et Grobbee (2003) ont effectué une méta-analyse sur 27 études randomisées avec supplémentation en potassium. Les données ont été compilées après ajustement vis-à-vis d'autres facteurs (poids, genre...). Une amélioration par le potassium a été observée sur la tension artérielle avec de meilleurs résultats sur les hypertendus que les témoins (en diastolique : -2,51 vs -0,34 mm Hg ; en systolique : -3,51 vs -0,97 mmHg). De meilleurs résultats ont également été obtenus en cas d'apport en sodium élevés. Les auteurs recommandent une supplémentation en potassium chez les hypertendus. Enfin, une méta-analyse d'études prospectives réalisée par Elia et al. (2011) a conclu au bénéfice d'une alimentation riche en potassium chez les hypertendus. Cette méta-analyse regroupe 15 études de cohortes sur 4 ans minimum (5 à 19 ans de suivi), englobant 247510 sujets. L'estimation des apports de potassium étaient effectués par un listing des aliments consommés sur les dernières 24h (2 études), un questionnaire de fréquence de consommation des aliments (6 études) et l'excrétion urinaire de potassium (3 études). Une diminution du risque cardiovasculaire est associée à une prise supérieure à 1,64g de potassium par jour. Au final, le potassium semble diminuer d'avantage la PA en cas d'hypertension, et chez les personnes ayant une forte consommation de sodium. Le potassium de l'alimentation est à privilégier par rapport à la supplémentation du fait de la présence de flavonoïdes, de bicarbonates et d'autres micronutriments possiblement favorables au risque cardiovasculaire, comme suggéré par Elia et al. (2011).

## **6.4. Le sodium**

Selon l'Afssa (2002), la consommation de sel minimale pour le bon fonctionnement de l'organisme est de 4 g/j. Une surconsommation de sel (>12 g/j) pourrait être néfaste en augmentant la pression artérielle, notamment chez les diabétiques, les personnes souffrant d'hypertension artérielle, et les insuffisants cardiaques, qui seraient plus sensibles à de fortes consommations de sodium. L'étude INCA (étude Nationale des Consommations Alimentaires) place en premier plan le pain, la charcuterie, les fromages, les plats préparés et les soupes industrielles dans la surconsommation de sel (Afssa, 2002). L'étude INCA 2 réalisée plus récemment souligne un progrès dans la consommation de sel des français (5,5% de diminution). De nombreuses études d'intervention ont été réalisées concernant la diminution de sel dans l'alimentation. On peut citer la méta-analyse de

Geleijnse et al. (2003), dans laquelle une diminution moyenne de 1,76g/j des apports en sodium (40 études cliniques) a entraîné une diminution chez les sujets hypertendus de la PAS (5,24 mm Hg en moyenne) et de la PAD (3,69 mm Hg en moyenne), alors qu'une faible diminution était observée chez les sujets sans HTA (PAS: 1,26 mm Hg ; PAD: 1,14 mm Hg). De même, Svetkey et al. (2004) ont observé une diminution plus marquée de la PA en cas de restriction sodée lors du régime alimentaire DASH (Dietary approach to stop hypertension). La revue de littérature conduite par Cheriyan et al. (2007) arrive à des conclusions du même ordre après analyse de 20 études randomisées contrôlées, avec une diminution plus marquée en cas d'hypertension que de tension normale (PAS: -5.06 mm Hg; PAD: -2,70 mm Hg). La diminution des apports en sodium est aujourd'hui en première ligne des recommandations diététiques en cas d'hypertension du fait du niveau de preuve important et de sa contribution à l'augmentation de la tension artérielle. L'HAS recommande aujourd'hui une consommation de sel inférieure à 6 g/j, pour diminuer sensiblement le risque d'HTA dans la population.

## **6.5. Le phosphore**

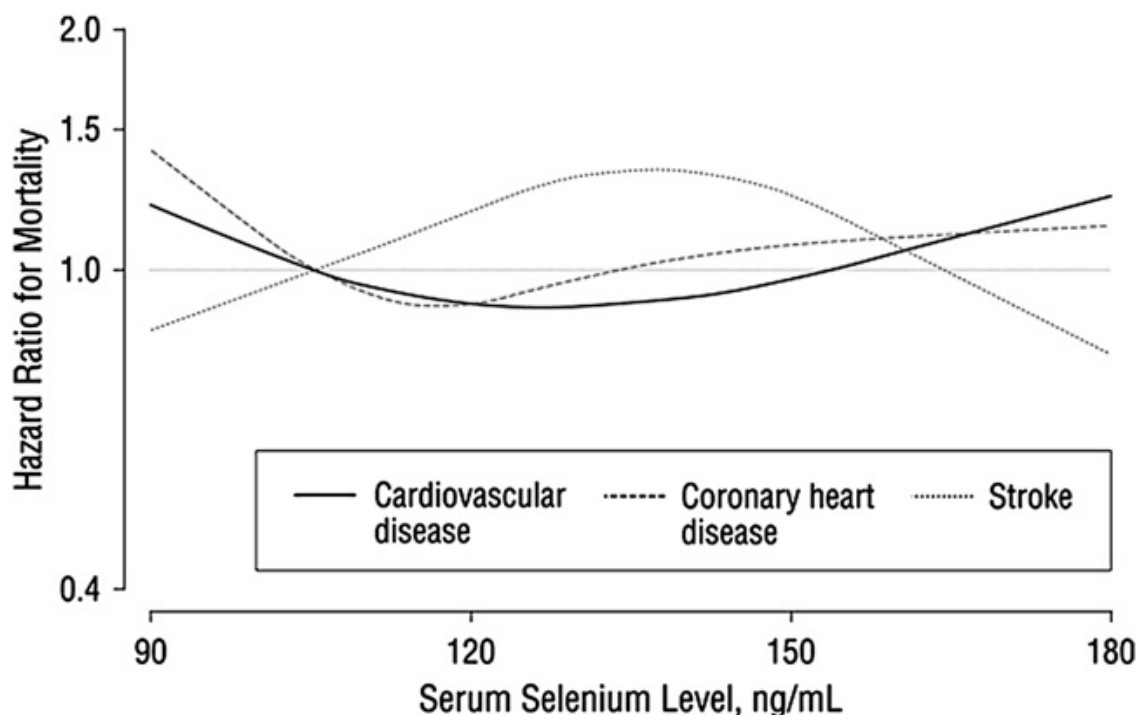
L'influence du phosphore sur le risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose n'a pas fait l'objet de beaucoup d'études, à part peut-être dans le domaine de l'hypertension.

Le phosphore a fait l'objet de peu d'étude vis-à-vis de son impact sur la tension artérielle. McGrane et al. (2011) ont retrouvé 3 études dans leur revue de littérature. The international study of macro and micro nutrients and BP (INTERMAP), est une étude transversale analysant 17 populations dont le Japon, la Chine, la Grande Bretagne et les USA (Ueshima et al., 2007). Cette étude trouve une corrélation inverse entre consommation en phosphore et PA, même après correction des facteurs confondants (alimentaires et non alimentaires). Deux études prospectives, the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study et the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) incluant respectivement 15792 et 6814 sujets, ont également étudié les effets des apports en phosphore sur la PA (Yamagishi et al., 2008) . Un apport plus élevé en phosphore des produits laitiers, mais pas des autres aliments, était associé à une PA moins élevée (suivi moyen = 6,2 ans). Aucune étude d'intervention n'a été mentionnée. Le phosphore à lui seul n'apparaît pas comme facteur de diminution de la PA, mais cela devra être confirmé par des études d'interventions.

## **6.6. Le sélénium**

Le sélénium est largement utilisé en tant qu'antioxydant dans les compléments alimentaires, ou comme adjuvant de prévention contre le cancer. Cependant, des effets secondaires délétères dans les maladies cardiovasculaires semblent être à craindre. Des apports élevés en sélénium sont corrélés à un risque accru de diabète, de dyslipidémie (Stranges et al., 2010) et d'hypertension

artérielle (Laclustra et al., 2009). La figure 46 montre la relation entre statut en sélénium et mortalité cardiovasculaire, maladie coronarienne et risque d'accident vasculaire cérébral. Ainsi, il y aurait un statut optimal en sélénium appartenant à un intervalle en dehors duquel le risque de maladie cardiovasculaire serait plus important.



**Figure 46 :** Risque cardiovasculaire global, coronaire, d'AVC et niveau sérique de sélénium (d'après Laclustra et al., 2010).

## 6.7. Le cuivre

La statut plasmatique en cuivre est plus bas chez les patients touchés par l'athérosclérose que ceux non atteints, sans lien avec la sévérité de l'athérosclérose (Islamoglu et al., 2011). Des études à grande échelle doivent être faites, notamment pour mettre en relation le statut en cuivre et la mortalité cardiovasculaire.

## 6.8. Le zinc

Le zinc joue un rôle dans l'expression des gènes, la différenciation et le développement de plusieurs organes, incluant le cœur et les reins. Parmi les 300 enzymes ayant le zinc pour co-facteur, on retrouve des enzymes clefs de la fonction endothéliale comme la NO synthase, ou encore des enzymes anti-oxydantes comme la super oxyde dismutase (SOD). Le zinc inhibe aussi directement des facteurs régulant l'apoptose, comme des caspases et des endonucléases. La supplémentation de sujets âgés et en bonne santé pendant 6 mois a ainsi permis de réduire les marqueurs de stress oxydatif, la PCR, les cytokines inflammatoires, et l'adhésion des monocytes (Tomat et al., 2011). Du fait de la prévalence élevée des subcarences en zinc (20.5% selon la Food and Agricultural



Organization), le zinc fait partie des facteurs à surveiller dans la prévention du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.

## **6.9. Le fer**

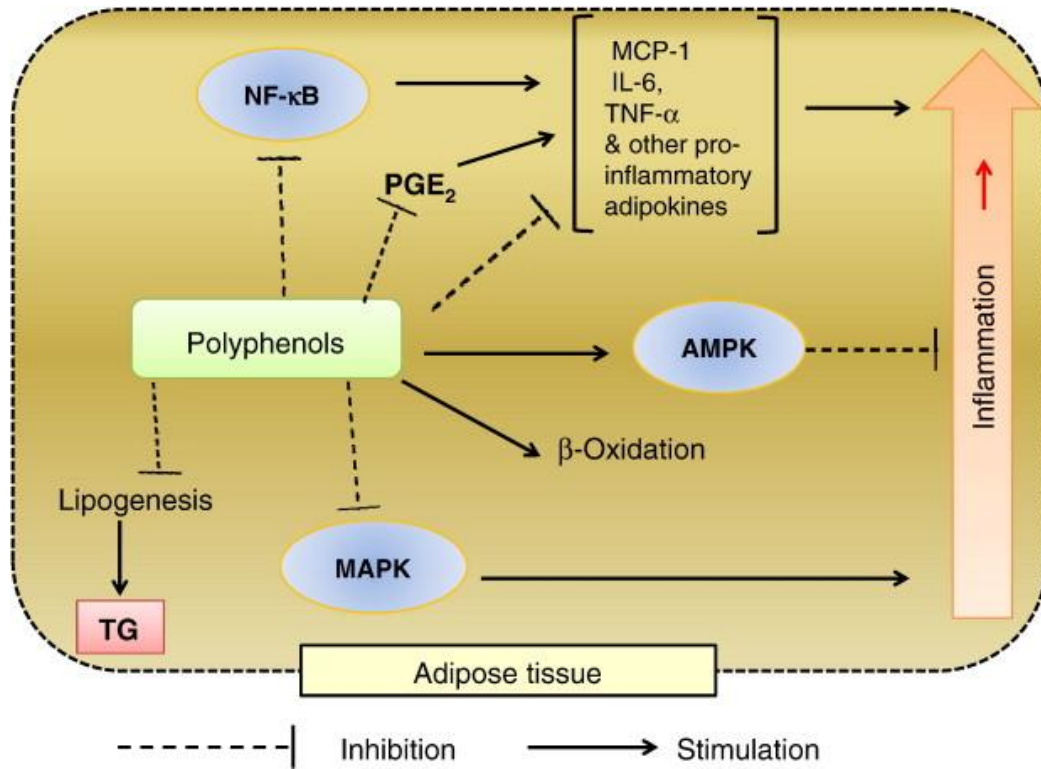
De par la capacité pro-oxydative du fer in-vitro, le fer a été soupçonné d'augmenter le risque cardiovasculaire. Cependant, le risque cardiovasculaire n'est pas augmenté dans l'hémochromatose (Gaut et Heinecke, 2001) et la plupart des études étudiant le rapport entre pool du fer et maladie cardiovasculaire n'ont pas établies de lien évident (Zegrean, 2009). Le fer n'apparaît pas comme promoteur de l'augmentation du risque cardiovasculaire dans l'état des connaissances actuelles.

## **6.10. Le chrome**

Le chrome est un élément trace qui pourrait augmenter la sensibilité à l'insuline. Une méta-analyse portant sur 15 essais randomisés contrôlés (Althuis et al., 2002) conclue à une faible augmentation de la sensibilité à l'insuline, voire une absence d'association. C'est également la position retenue par The American Diabete's Association, du fait du faible niveau de preuves des bénéfices apportés par une supplémentation en chrome (Davi et al., 2010). Le chrome n'apparaît donc pas pour l'heure comme un candidat sérieux dans la prévention du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose.

## 7. LES POLYPHENOLS

Les polyphénols sont des phytoconstitués présents dans une large gamme de plantes. Les représentants majoritaires en sont les flavonoïdes. Beaucoup de ces polyphénols agissent à divers niveaux et à doses parfois infimes, indépendamment de la quantité ingérée dans la protection du processus athéromateux. Une méta-analyse récente (Kay et al., 2012) a montré l'absence de linéarité entre la dose de flavonoïdes ingérés et l'impact sur la fonction endothéliale. On peut noter l'accumulation d'études notant des effets bénéfiques de ces composés sur le risque cardiovasculaire. Ainsi, Peterson et al. (2012) ont effectué une revue de littérature incluant 12 études prospectives, et en ont déduit une protection cardiovasculaire de la part des flavonoïdes, et particulièrement des flavonols (fraises, choux...) et flavones (persil, citrus...). On peut également citer Hooper et al. (2012) pour une revue de littérature sur les flavonoïdes du cacao (42 études randomisées contrôlées) et le risque cardiovasculaire, notifiant une amélioration de la fonction endothéliale à travers un effet antihypertenseur et des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline. Cano et al. (2012) mentionnent l'efficacité des isoflavones du soja dans la réduction du risque lié à l'athérosclérose. De même, les catéchines du thé vert pourraient exercer une action protectrice sur l'athérosclérose à travers son action anti-inflammatoire (inhibition du nF- $\kappa$ B) (Babu et Liu, 2008). D'autres polyphénols sont doués de propriétés anti-inflammatoires marquées, comme la rutine, la quercétine, le pycnogénol (pépin de raisin), le resvératrol (Kim et al., 2004). La Figure 47 montre l'action des polyphénols sur l'inflammation au niveau des cellules adipeuses.



**Figure 47:** Effets anti-inflammatoires des polyphénols sur le tissu adipeux en cas d'obésité. L'obésité conduit à l'activation des voies de signalisation du nF-κB et de la MAPK, et à l'inhibition de la voie de l'AMPK, conduisant à une méta-inflammation systémique (Siriwardhana et al., 2013).

Le Tableau 9 montre les principaux polyphénols alimentaires et leurs effets sur différents facteurs lié à l'athérosclérose.

**Tableau 9:** Principaux polyphénols alimentaires, leur sources et leurs effets sur le tissu adipeux, l'inflammation, l'insulinorésistance systémique et les mécanismes biochimiques impliqués (Siriwardhana et al., 2013).

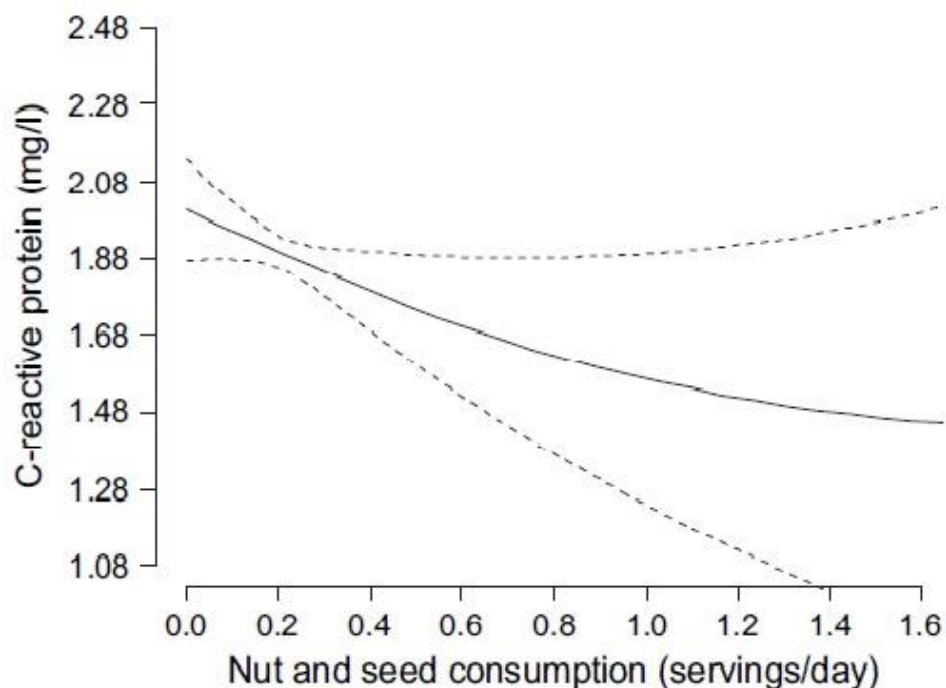
Polyphénols	Source	Effets sur le tissu adipeux		Effets systémique	Voies de signalisation intracellulaire impliquées
		Inflammation	Adiposité		
<b>Non Flavonoïdes</b>					
Curcumine	Curcuma	↓	↓	↓	↓nF-κB ↓phosphorylation MAPK ↑ Wnt
Resvératrol	Vin rouge, Raisin	↓	↓	↓	↓ Sirt1, ↓ TLR2/4 et nF-κB
<b>Anthocyanines, anthocyanidines</b>					
3-glucoside de cyanidine	Baies rouges	↓	↓		↑ pAMPK
<b>Flavanols</b>					
Catechine	Thé vert		↓		
Epigallocatechol-gallate	Thé vert		↓	↓	↓ pERK1
Théaflavines	Thé noir			↓	↑ AMPK
Flavonones					↓ nF-κB
Hespéridine	Citrus	↓	↓		↓ nF-κB
Naringénine	Citrus	↓	↓		
<b>Flavonols</b>					
Quercétine	Vin, pomme	↓	↓	↓	↓ nF-κB
Fisétine	Fraises			↓	
Kaempférol	Epinards, fanes de navet, bluet, thé noir		↓	↓	
Isorhamnetine/myricétine	Baies, fruits, herbes aromatiques		↓	↓	
<b>Flavones</b>					
Apigénine	Persil, oignons			↓	
Lutéoline	Persil, artichaut, basilic			↓	↑ PPARγ
<b>Isoflavones</b>					
Daidzéine	Soja		↓		
Génistéine	Soja		↓	↓	↑ AMPK, ↑ Wnt

## 8. Impact alimentaire global sur l'athérosclérose

Au-delà d'une analyse séparée des différents constituants alimentaires influençant l'athérosclérose, des « régimes » ou modèles alimentaires ont été analysés parmi les populations bénéficiant d'un faible risque cardio-vasculaire. Même si l'alimentation ne constitue qu'une variable au sein d'un mode de vie, l'influence qu'elle a sur le risque cardiovasculaire a pu être confirmée par des études d'intervention faisant suites aux observations épidémiologiques. Parmi ces populations à faible risque cardiovasculaire, le régime méditerranéen, d'Okinawa, et Eskimo ont été largement analysés. D'autres régimes, comme le régime végétarien, ont attiré l'attention de par le nombre de pratiquants à travers le monde, et par des caractéristiques culturellement opposées à un régime occidental de plus en plus répandu (forte consommation de viandes et protéines animales). Le régime DASH (dietary approach to stop hypertension) est quant à lui non culturel, mais « fabriqué » à partir d'observations épidémiologiques. Il fait figure de recommandation aux USA en cas d'hypertension, et ressemble beaucoup au régime méditerranéen.

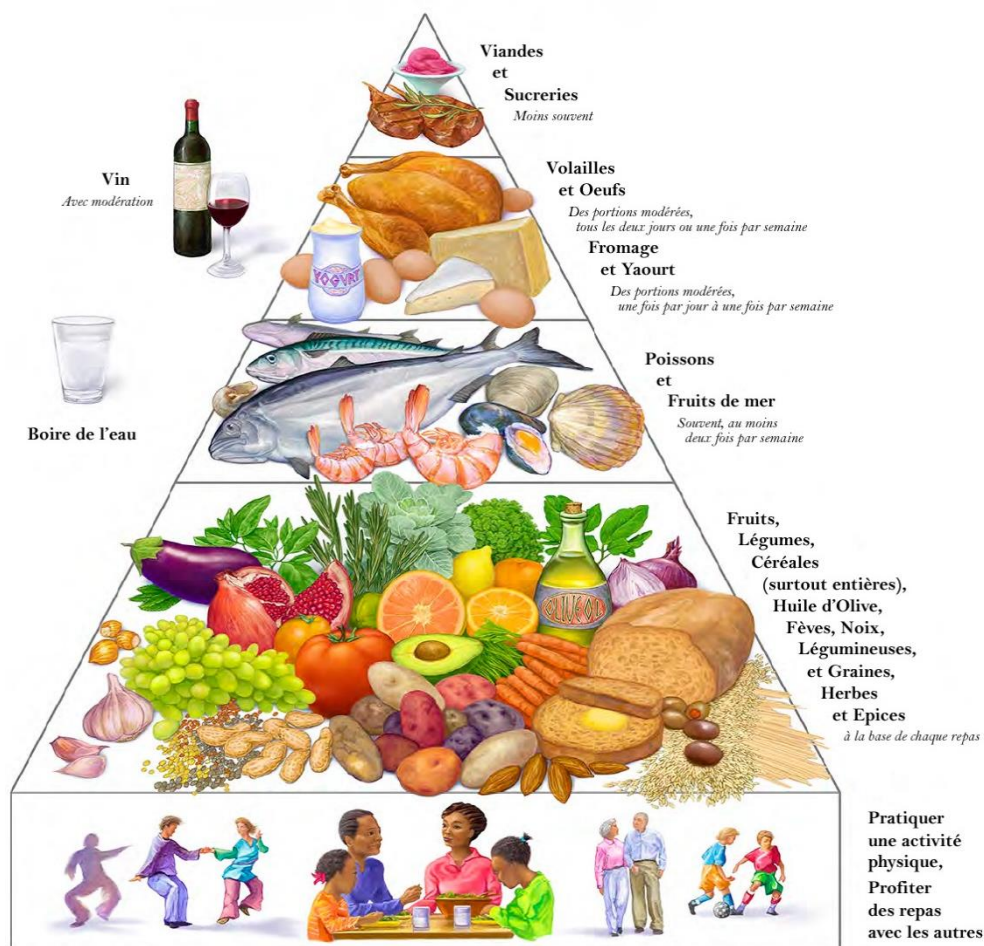
### 8.1. Régime méditerranéen

Le terme de régime méditerranéen recouvre certains régimes des pays du pourtour de la méditerranée reconnus pour leur intérêt dans les pathologies cardiovasculaires depuis plusieurs décennies. Il est riche en fruits, légumes, huile d'olive, céréales, légumineuses, noix, contient avec modération poissons, œufs, volailles, alcool, laitages et comporte peu de sucreries et de viande (Figure 49). Il s'est fait connaître grâce à Ancel Keys à travers l'étude des sept pays dans les années 1970 (Keys et al., 1986), dans laquelle la population grecque possédait une mortalité cardiovasculaire extrêmement faible. Les aliments consommés en abondance dans le régime méditerranéen ont fait l'objet d'études quant à leur influence sur le risque cardiovasculaire. Par exemple, la consommation de fruits secs oléagineux (noix, noisettes, cacahuètes...) est associée à un risque réduit de maladie coronarienne (diminution de 35% pour le groupe en consommant le plus) (Kris-Etherton et al., 2008), et est inversement corrélée aux marqueurs de l'inflammation (Figure 48) (Jiang et al., 2006).



**Figure 48:** Concentration sérique en protéine C réactive en fonction du nombre de portion quotidienne de fruits secs oléagineux (Jiang et al., 2006).

Les bénéfices apportés sont doses dépendants avec une action maximale rapportée pour une consommation au moins bi-hebdomadaire en fruits secs oléagineux (Kris-Etherton et al., 2008). Le risque de maladie coronarienne est également réduit pour la consommation de fibres issues de céréales (diminution de 29% du risque d'infarctus du myocarde pour chaque augmentation de la consommation en fibres de 10 g par jour)(Rimm et al., 1996), de légumes (diminution de 46% du risque de maladie coronarienne), d'huile d'olive (diminution de 44% du risque de maladie coronarienne) (Bendinelli et al., 2011), d'alcool en quantité modérée (diminution de 20% du risque de maladie coronarienne pour un verre et demi par jour) (Corrao et al., 2000), de poissons (diminution de 6% par portion supplémentaire quotidienne de 15 g de poisson (Zheng et al., 2012 ; Bernstein et al., 2010)) et de volailles (diminution de 19% du risque de maladie coronarienne pour le remplacement d'une portion par jour de viande par de la volaille) (Bernstein et al., 2010).



**Figure 49:** Pyramide alimentaire du régime méditerranéen (Anonyme, 2009b).

Différents types d'études ont été menés concernant le régime méditerranéen. Les études prospectives permettent un suivi de meilleure qualité, et de moindres possibilités de biais. La recherche d'une qualité méthodologique optimale est importante du fait de l'impossibilité de mener une telle étude en double aveugle (il faudrait masquer les goûts et apparence des aliments). Des études prospectives ciblées sur l'influence de l'alimentation ont été menées tant dans la prévention primaire (absence d'événement préalable) que dans la prévention secondaire (ici post infarctus du myocarde). L'examen de ces deux cas de figure permet de déterminer si des modifications du mode de vie (ici l'alimentation) sont efficaces avant le développement de ce « terrain athérosclérotique », lors du développement de la maladie, ou lorsque la maladie est déjà bien installée et qu'elle a même déjà frappé (événement cardiovasculaire). L'étude cas-contrôle post-infarctus permet de confirmer ou d'infirmer les conclusions liées aux études prospectives.

-Caractère protecteur d'un « mode de vie méditerranéen » vis-à-vis du risque cardiovasculaire (Etude prospective en prévention primaire).

The healthy ageing: a longitudinal study in Europe (HALE) est une étude longitudinale menée sur 10 ans comprenant 2339 européens (1507 hommes et 832 femmes) en bonne santé (Knoops et al., 2004). Cette étude a inclus deux populations distinctes. Une incluant les participants de « The survey in Europe on nutrition in the elderly: a concerned action » (SENECA) et l'autre ceux de « Finland, Italy, the Netherlands, elderly. » (FINE). Quatre facteurs étaient étudiés : l'adhésion au régime méditerranéen (définie par un score allant de 0 à 8, avec pour 8 le groupe ayant une alimentation la plus proche d'une alimentation méditerranéenne, incluant le ratio acide gras saturés sur acides gras insaturés, les légumes, les oléagineux et céréales, les fruits, les légumes et pommes de terre, les viandes, les produits laitiers et le poisson), la consommation d'alcool, un exercice modéré et l'absence de tabagisme. En ce qui concerne l'alimentation, la valeur 1 était attribuée aux personnes consommant au moins la valeur médiane pour les catégories pomme de terre, fruits, légumineuses, poissons, céréales et moins de la valeur médiane pour les catégories produit laitiers et viandes. Pour l'alcool, la valeur 1 était attribuée aux personnes consommant plus de 0 g d'alcool par jour, les différents sous-groupes n'ayant pas montré de différence de survie en fonction de la quantité consommée (voir Tableau 10 pour les valeurs de la médiane).



**Tableau 10** : Valeurs médianes de la consommation de différents types d'aliments dans l'étude HALE (en gramme par jour\*) (Knoops et al., 2004). Les habitudes alimentaires ont été recueillies par des diététiciens à partir de questionnaires évaluant la consommation en ces différents produits au cours des 4 dernières semaines (SENECA) et des 2 à 4 dernières semaines (FINE) avant le rendez-vous avec le diététicien. La méthode de recueil des données est à peu près semblable dans les deux études (tableau de fréquence de consommation d'aliments). SENECA et FINE sont deux études multicentriques comportant respectivement 19 et 5 cohortes dans toute l'Europe (expliquant peut être les différences d'habitudes alimentaires).

	SENECA		FINE
	hommes	femmes	hommes
Pommes de terre et légumes	272	306	248
Fruits	262	228	209
Légumineuses, noix et graines	5	7	10
Viande et poulet	107	130	113
Lait et produits laitiers	317	313	392
poisson	23	26	20
céréales	194	248	231
Alcool, consommateurs (en pourcentage de la population)	56	83	76

\*les quantités ont été ajustées pour 2000 kcal/jour pour les femmes et 2500 kcal/jour pour les hommes.

Il était admis que le groupe à risque faible avait un score supérieur ou égal à 4 sur 8 pour l'alimentation, lui attribuant le score 1 au niveau alimentaire (0 pour ceux étant inférieurs à 4), 1 pour la consommation d'alcool, 1 pour l'absence de tabagisme et 1 pour un exercice modéré régulier. L'adhésion au modèle méditerranéen (quintile le plus élevé) a entraîné une diminution de la mortalité toutes causes de 65% avec 64% de la mortalité due à un accident coronarien comparativement quintile le plus bas, et 61% pour la mortalité par accident cardiovasculaire. Parmi

toutes les causes de décès, la mortalité par accident coronarien a été la plus touchée par la modification du mode vie selon ces critères (à la fin de la durée moyenne de suivi de 10,5 ans), et l'alimentation ainsi que la consommation modérée d'alcool se sont montrés être les deux facteurs les plus protecteurs pour la maladie coronarienne (mais pas pour le risque cardiovasculaire global).

- Caractère protecteur d'une alimentation de type méditerranéenne vis-à-vis de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toute causes confondues après infarctus du myocarde. (Etude prospective en prévention secondaire).

La Lyon Diet-Heart Study (De Lorgeril et al., 1994) a montré l'efficacité d'un régime à peu près similaire que le précédent sur le risque de décès cardiovasculaire lié à l'athérosclérose, mais également sur les décès toutes causes confondues. En effet, 605 patients recrutés dans un hôpital français ont été assignés aléatoirement dans deux groupes après avoir fait un infarctus du myocarde. Les modifications alimentaires apportées au groupe expérimental ont été : d'avantage de pain, de légumes verts et racines, de poisson, de poulet et moins de bœuf, d'agneau, de porc ; aucune journée sans fruit ; le beurre et la crème ont été remplacés par de la margarine à composition en acides gras proche de l'huile d'olive, mais en plus enrichie en acide  $\alpha$ -linoléique (issu de colza) ; l'alcool est autorisé de façon modérée aux repas sous forme de vin. Les groupes ont été suivis sur une période de 1 à 4 ans avec une moyenne de 27 mois, durée au bout de laquelle des résultats intermédiaires ont été publiés. Malgré l'absence de différence significative entre le cholestérol, triglycérides, lipoprotéines, apoprotéines, lipoprotéine [a], poids et pression artérielle, on a observé de grosses différences d'événements répertoriés entre les deux groupes. Par exemple, 17 patients du groupe témoins ont été victime d'un infarctus du myocarde, comparativement à 5 dans le groupe expérimental ; 16 patients sont décédés des suites d'un événement cardiovasculaire dans le groupe témoin contre 3 dans le groupe expérimental (Tableau 12). En revanche, la mortalité non cardiovasculaire est très légèrement supérieure dans le groupe expérimental.

**Tableau 11** : Résultats intermédiaires au bout de 27 mois d'étude (De Lorgeril et al, 1994).

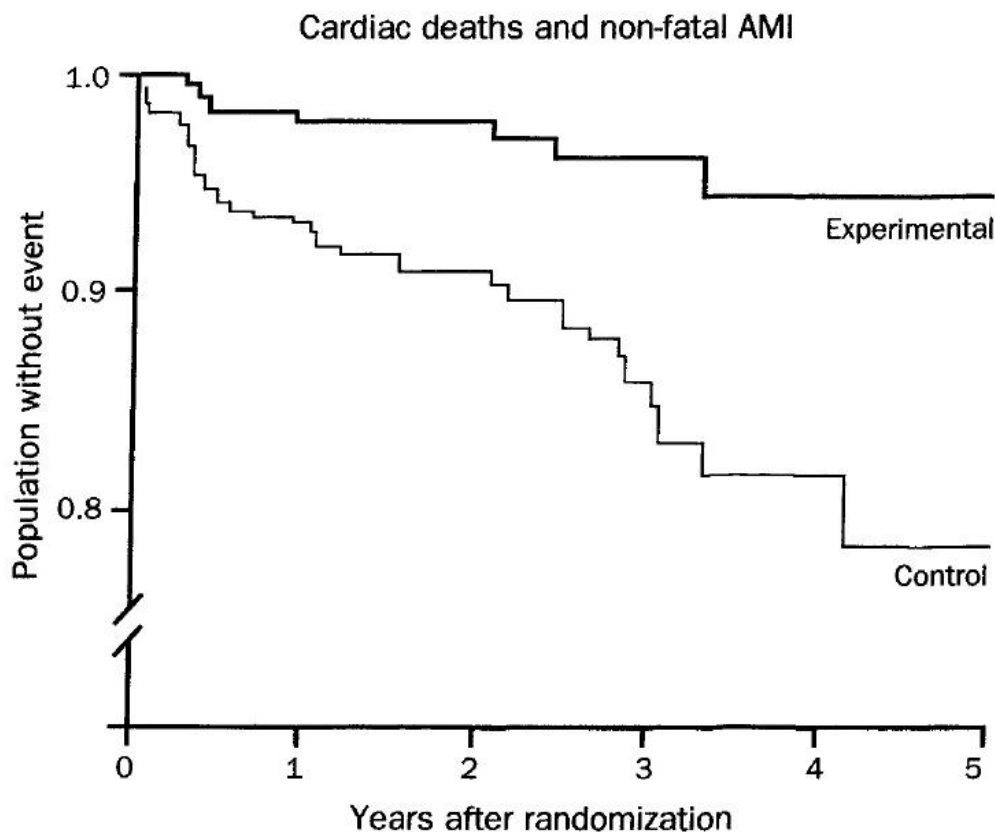
	Groupe témoin (n=303)	Groupe expérimental (n=302)
Décès d'origine cardiovasculaire	16	3
Infarctus du myocarde non fatal	17	5
Décès d'origine non cardiovasculaire	4	5
Mortalité toute causes confondues	20	8

Cette étude pointe aussi du doigt l'absence de lien entre cholestérol sérique et risque cardiovasculaire, alors même qu'il est la principale cible des traitements médicamenteux à ce jour en matière de prévention cardiovasculaire contre l'athérosclérose. Les statuts en lipides sanguins observés en fin de période d'observation ont été publiés et comparés à ceux des hommes ayant la plus longue espérance de vie sur Terre : les habitants de l'île de Kohama, à Okinawa (Tableau 12). On observe une grande similarité d'équilibre en acides gras entre les deux populations. En revanche, le plasma de la population témoin est plus riche en oméga 6 et moins riche en oméga 3 par rapport aux deux autres populations.

**Tableau 12** : Composition plasmatique en acides gras (proportions exprimées en pourcents par rapport au total d'acides gras plasmatiques) dans le groupe expérimental de la Lyon heart study, d'un échantillon d'habitants de Kohama et de la population témoin de la Lyon heart study. (Renaud et al., 1995).

	Groupe d'individus issus de l'île de Kohama	Groupe expérimental de la Lyon heart study (après un an de suivi)	Groupe contrôle de la Lyon heart study (après 2 mois de suivi)
18 :1n-9 (acide oléique)	21,5	21,6	19,6
18 :2n-6 (LA)	26,9	27,4	29,8
18 :3n-3 (ALA)	-	0,6	0,39
20 :5n-3 (EPA)	1,4	1,0	0,75

Il est à noter un point important : la protection contre les maladies cardiovasculaires s'est avérée presque immédiate, comme en témoigne la Figure 50.



**Figure 50:** Courbes de survie de la combinaison des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde non fatals chez les groupes témoins et expérimentaux (De Lorgeril et al., 1994).

- Part attribuable de l'alimentation dans le risque de faire un infarctus du myocarde (Etudes cas-témoin) :

INTERHEART (Yusuf et al., 2004) est une étude cas témoin à grande échelle (presque 30000 participants) répertoriant les facteurs de risque d'infarctus du myocarde. Elle n'appartient pas proprement dit à la catégorie des régimes méditerranéens, mais les facteurs protecteurs retrouvés dans cette étude sont communs à ceux retrouvés dans le mode vie méditerranéen. Au terme de cette étude, 9 facteurs environnementaux ou modifiables par l'environnement, dont l'alimentation (en l'occurrence rapport Apo B sur Apo A1, diabète, hypertension artérielle, obésité abdominale, consommation régulière de fruits et légumes, consommation régulière d'alcool) ont permis d'expliquer 90 % des infarctus du myocarde. Le rapport ApoB/ApoA1, significatif du phénotype des LDL, est le premier facteur de risque avec une part de risque attribuable de 49 % (Yusuf et al., 2004). Les facteurs protecteurs alimentaires représentés par une consommation régulière de fruits, de légumes mais également d'alcool en quantité modérée entrent en adéquation avec le régime méditerranéen.

Enfin, Stampfer et al. (2000) ont utilisé les données de la Nurses'Health Study pour déterminer l'effet de la combinaison de facteurs protecteurs sur le risque de maladie coronarienne, montrant une diminution sur 14 ans de 83% du risque de maladie coronarienne chez les femmes non fumeuses, ayant un IMC inférieur à 25, ayant une consommation d'alcool modérée, une activité physique régulière, une consommation élevée en fibres céréalières, en AGPI(n-3), en folates et une faible consommation en AG trans et aliments à charge glycémique élevée.

Ainsi, l'adoption d'une alimentation méditerranéenne ou s'en approchant semble être un point clef dans la prévention autant primaire que secondaire d'événements liés à l'athérosclérose.

## **8.2. Régime d'Okinawa**

La population d'Okinawa a une des meilleure espérance de vie au monde en 2000 (77,64 pour les hommes et 86,01 pour les femmes) (Poulain et Naito, 2004), et le taux de maladie coronarienne y est extrêmement bas. Ainsi, le risque de décéder d'un infarctus du myocarde était en 1995 environ cinq fois plus élevé aux Etats Unis qu'à Okinawa (Suzuki et al., 2001). L'occidentalisation des habitudes alimentaires a depuis entraîné une forte diminution de l'espérance de vie chez les jeunes générations (Willcox et al., 2009). Le modèle alimentaire traditionnel d'Okinawa est riche en légumes, légumineuses (soja principalement), céréales et tubercules à index glycémique bas, acides gras oméga-3, est pauvre en viande, produits laitiers, et incorpore de façon modérée poissons et alcool (Willcox et al, 2009) (Figure 51).



**Figure 51:** Pyramide alimentaire d'Okinawa (Pierault, 2010a).

Le régime d'Okinawa comporte également très peu de calories (1785 en moyenne en 1949) (Willcox et al, 2007) mais une très grande densité nutritionnelle. Ce modèle est moins riche en graisses et protéines que le régime méditerranéen et est plus riche en glucides (Tableau 13). On retrouve cependant plusieurs points communs avec le modèle méditerranéen : une faible proportion de graisses saturées en faveur des acides gras mono-insaturés, une forte consommation de fruits et légumes, une consommation élevée de céréales et légumineuses à index-glycémique bas.

**Tableau 13:** Estimation de la composition en nutriments par modèle alimentaire (Willcox et al., 2007)

Régime	Okinawa traditionnel	DASH (dietary approach to stop hypertension)	Méditerranéen
Glucides (% kcal)	85	55	43
Protéines (% kcal)	9	18	13
Lipides (% kcal)	6	27	42
Acides gras saturés (% kcal)	2	6	9
Sodium (mg/jour)	1113	1150	-
Potassium (mg/jour)	5199	4700	-

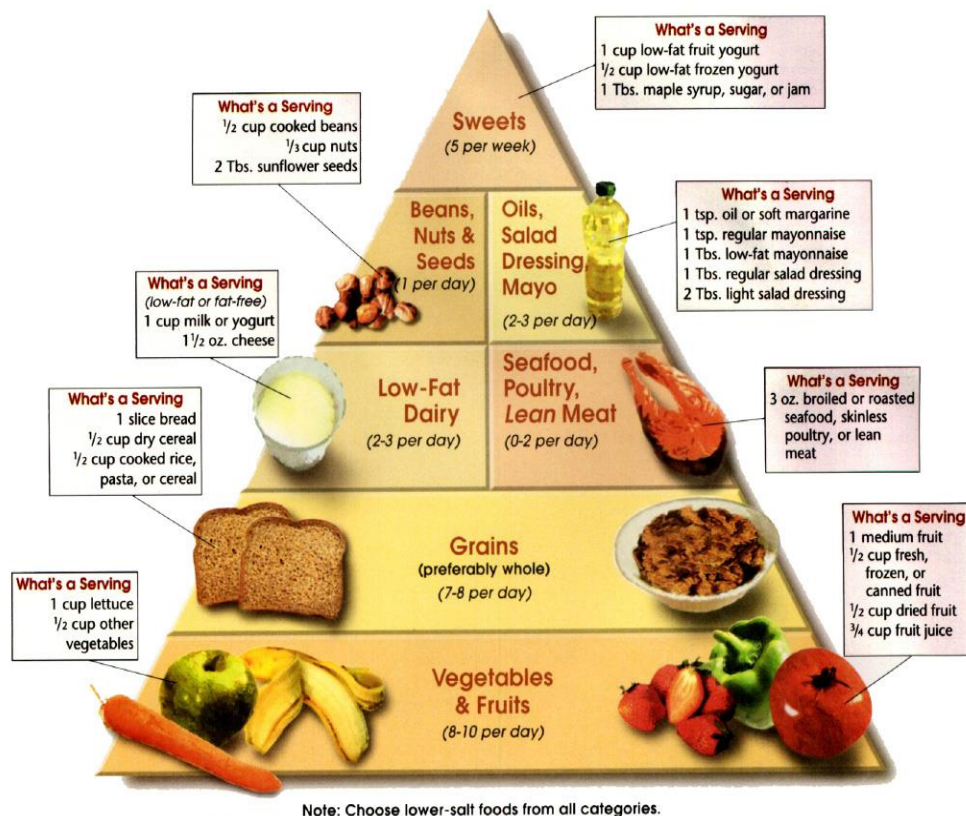
Ce modèle alimentaire d'Okinawa montre une grande richesse en phytoconstitués pouvant avoir une action bénéfique sur le système cardiovasculaire. Les habitants d'Okinawa sont les plus grands consommateurs de soja au monde (principalement sous forme de tofu et de miso). Le thé, le tofu, les algues, le shiitaké, le curcuma, le fenouil ou l'armoise sont autant d'aliments couramment consommés sur Okinawa ayant montré des bénéfices sur la santé (Willcox et al., 2009).

Il est intéressant de constater qu'une différence de proportion calorique entre lipides, glucides et protéines vis-à-vis du modèle méditerranéen est compatible avec un risque cardiovasculaire bas. La clef de l'efficacité du modèle alimentaire d'Okinawa n'est pas totalement élucidée et semble bénéfique sur l'athérosclérose par des mécanismes variés.

### 8.3. Régime DASH

Le modèle DASH (Dietary approach to stop hypertension) ressemble beaucoup au modèle méditerranéen avec une consommation élevée en fruits et légumes, oléagineux, céréales complètes, produits laitiers maigres, pauvres en produits laitiers entiers, en sodas, en sucreries, en viandes, et une consommation modérée en poissons ainsi qu'en volailles (Appel et al., 1997) (Figure 52).





**Figure 52:** Pyramide alimentaire du régime DASH (Anonyme, 2013e).

Initialement conçu pour faire diminuer la tension artérielle en cas d’hypertension, son impact a ensuite été étudié sur d’autres pathologies. Le Tableau 13 compare la composition en certains nutriments entre les régimes d’Okinawa, DASH, et méditerranéens.

Une méta-analyse récente (Salehi-Abargouei et al., 2013) a montré une diminution significative du risque de maladie cardiovasculaire (20%), de maladie coronarienne (21%), d’AVC (19%) et d’insuffisance cardiaque (29%) en cas d’adhésion au régime DASH (corrélation linéaire inverse du risque avec le degré d’adhésion). Ont été sélectionnés dans cette méta-analyse 7 études prospectives suivant leur cohorte pour une durée supérieure à 5 ans, avec des populations sans maladie cardiovasculaire évolutive et une espérance de vie égale à celle du reste de la population. L’analyse a porté sur plus de 144 000 adultes. Cette méta-analyse rejoint les conclusions tirées de l’étude du groupe de recherche PREMIER (Appel et al., 2003) associant des recommandations classiques en cas d’hypertension (perte de poids, réduction des apports en sodium, augmentation de l’activité physique, et consommation limitée d’alcool) à des modifications alimentaires spécifiques au régime DASH (Appel et al., 1997). Par rapport au groupe contrôle ayant simplement reçu des conseils hygiéno-diététiques, la modification du régime alimentaire de façon suivie et rigoureuse a divisé par plus de deux la prévalence (originellement à 38 %) de l’hypertension artérielle à 6 mois du début de l’étude (26 % contre 12 %), et a diminué de 5 points cette prévalence face au suivi uniquement par

« recommandations classiques », montrant l'intérêt d'une prise en charge suivie au niveau nutritionnel.

## 8.4. Régime végétarien

Le régime végétarien exclut tout produit animal à l'exception des produits laitiers et des œufs. Une très grande partie de la population mondiale suit un régime végétarien ou quasi végétarien pour des raisons de ressources (pays non développés) ou culturelles (comme par exemple en Inde). Du fait de l'absence de consommation de chair animale, les apports quantitatifs et qualitatifs en nutriments sont modifiés. Les impacts sur la santé cardiovasculaire ont été publiés dans plusieurs études, avec des résultats controversés. Une méta-analyse récente d'études prospectives a montré l'absence de différence significative entre population végétarienne et non végétarienne (parmi 7 populations européenne et une japonaise) en terme de mortalité toutes causes confondues, de mortalité d'origine vasculaire (infarctus du myocarde + AVC), cependant une diminution de la mortalité par infarctus du myocarde seule sans augmentation du risque de mort par AVC a été observé chez les végétariens (Huang et al, 2012c).

Un régime végétarien est *de facto* sensé être plus riche en végétaux. On pourrait donc s'attendre à une amélioration de la santé en lien avec une augmentation des apports en nutriments protecteurs vis-à-vis d'un risque cardiovasculaire. En effet, la majorité des régimes avérés protecteurs ont augmentés les apports en aliments végétaux et diminués ceux issus d'animaux. Cependant, on n'observe pas de diminution du risque de mortalité dans ce cas, malgré un type d'alimentation *a priori* protecteur (Chang-Claude et al., 2005). Il faudrait mener des études prenant en compte par exemple les statuts en acides gras (notamment l'équilibre entre oméga 6 et 3) entre différentes populations végétariennes, en lien avec leur risque cardiovasculaire, pour déterminer si chez les végétariens c'est le manque en certains nutriments ou un déséquilibre alimentaire qui explique cette absence de différence significative entre les populations. D'autres explications sont possibles (carences en certains acides aminés, acides gras essentiels, vitamines...).

## 8.5. Régime esquimau

Le régime traditionnel esquimau est quasi-exclusivement constitué de chair animale. Les populations Esquimaudes montraient une incidence extrêmement basse en maladie coronarienne, diabète, hypertension, et maladies cardiovasculaires dans leur ensemble (Bang et al., 1980). En

1855, les apports quotidiens en nourriture fournissaient en moyenne 377 g de protéine, 59 g de glucides et 162 g de lipides (Bang et al., 1980). Au moment de l'étude (1980), l'alimentation traditionnelle était déjà modifiée, et les populations complétaient leur chasse et leur pêche avec du pain, du riz, des pommes de terre et d'autres sources de glucides importées. Malgré cette augmentation de la consommation en glucides, les apports en protéines animales sont restés élevés, avec une consommation de 23g de protéine par jour, de 264 mg de cholestérol/1000kcal, et de 69.9g/ jour de lipides (pour 1541kcal) (Bang et al., 1980). Le Tableau 14 présente les proportions calorifiques quotidiennes dans la population étudiée.

**Tableau 14** : Proportions moyennes des apports énergétiques en protéines, lipides et glucides dans la nourriture Esquimau.

	Proportion moyenne des apports calorifiques journaliers (%)
Protéines	23
Lipides	39
Glucides	38

Malgré le manque voir l'absence de légumes et de fruits, la population esquimaude possédait une excellente santé cardiovasculaire. Une des explications pourrait se situer dans les proportions adéquates en acides gras apportées (Tableau 15), ainsi que l'abondance des acides gras oméga 3 à longue chaîne (EPA et DHA) dans ce régime alimentaire.

**Tableau 15** : Lipides alimentaires dans la population Esquimau étudiée (Bang et al., 1980).

	Proportion dans l'alimentation
Acides gras saturés (%)	22,08
Acides gras monoinsaturés (%)	57,3
Acides gras polyinsaturés (%)	19,2
AG (n-6) (g/jour/3000 kcal)	5,4
AG (n-3) (g/jour/3000 kcal)	13,7
Rapport AG (n-6)/AG (n-3)	2,54

## 8.6. Points communs et divergences des régimes étudiés.

Les régimes méditerranéens, esquimaux et d'Okinawa traditionnels sont clairement bénéfiques pour la santé cardiovasculaire. Ils sont tous riches en acides gras mono-insaturés, et possèdent un ratio oméga6/oméga 3 favorable (consommation de produits riches en acides gras oméga 3 fréquente : cresson, mâche, pourpier, noix, algues, poissons, colza...). La consommation en acides gras trans est limitée. Les glucides consommés ont une charge glycémique relativement faible (céréales non raffinées, consommation importante de légumineuses, peu de sodas et sucreries ; fibres très présentes).

Le régime végétarien doit être mis à part, car la composition qualitative en nutriments peut être très variable entre différentes populations (ce qui explique peut-être l'absence de diminution de mortalité significative par rapport au non végétariens malgré une consommation accrue de produits végétaux).

Une différence frappante concerne le régime esquimau traditionnel, quasiment exempt de fruits et légumes, et dont l'essentiel de l'alimentation est carnée. Tous les régimes sauf le régime esquimau ont une proportion en acide gras saturés limitée vis-à-vis des autres acides gras (peu de viandes, peu de produits laitiers). Le régime d'Okinawa comporte lui une plus faible proportion lipidique que les autres régimes. Il n'y a donc apparemment pas de modèle alimentaire unique en ce qui concerne la prévention des maladies cardiovasculaires.

Les régimes eskimaux, méditerranéens, et d'Okinawa ont pour point commun un ratio oméga 6/oméga 3 favorable. Cela met en exergue l'importance d'une alimentation suffisamment riche en oméga 3 (Anses, 2011). Ce point crucial est bien mis en évidence dans la population esquimaude, grande consommatrice de poissons gras. Le niveau de graisse consommée semble moins important que le type de graisse consommée, comme le montre les disparités entre le régime méditerranéen et d'Okinawa. Les régimes esquimau, méditerranéens et d'Okinawa ne donnent pas une place importante aux produits laitiers. Les produits végétaux à charge glycémique basse forment le socle des pyramides alimentaires méditerranéennes et d'Okinawa, et représentent des sources de vitamines, minéraux, polyphénols, fibres, glucides et protéines. Certaines habitudes alimentaires semblent augmenter l'impact positif de ces régimes, comme la consommation de thé au Japon ou celle de vin rouge sur le pourtour méditerranéen. Ainsi, la diversité, la modération et l'équilibre entre les différentes composantes de l'alimentation pourraient bien être la clef de voûte d'une alimentation santé, sans qu'il y ait d'aliment ou d'ingrédient « magique ».

## **8.7. Recommandations des autorités sanitaires en matière d'alimentation**

Les autorités sanitaires (INPES) ont établies des recommandations alimentaires. Elles sont disponibles par l'intermédiaire du programme national nutrition santé (P.N.N.S.) sur le site mangerbouger.fr. Dans l'état des connaissances actuelles, les conseils concernant l'alimentation sont (Anonyme, 2013d) :

1. Les fruits et légumes : au moins 5 par jour
2. Les produits laitiers : 3 par jour (3 ou 4 pour les enfants ou les adolescents)
3. Les féculents à chaque repas et selon l'appétit
4. Viande, poisson, œuf : 1 à 2 fois par jour
5. Matières grasses : à limiter
6. Produits sucrés à limiter
7. Sel : à limiter
8. Eau : à volonté pendant et entre les repas

Il s'agit de conseils très généraux destinés à rendre l'information la plus accessible possible au grand public.

Des fiches pédagogiques sont nécessaires pour transposer ces recommandations dans le quotidien. Elles sont mises à disposition pour expliciter ces brèves recommandations (Figure 53).

## LES REPÈRES NUTRITIONNELS correspondant aux objectifs du PNNS pour tous

<b>Fruits et légumes</b>		Au moins 5 par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A chaque repas et en cas de petits creux.</li> <li>• Crus, cuits, nature ou préparés.</li> <li>• Frais, surgelés ou en conserve.</li> </ul>
<b>Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs</b>		A chaque repas et selon l'appétit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis.</li> <li>• Privilégier la variété.</li> </ul>
<b>Lait et produits laitiers (yaourts, fromage...)</b>		3 par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier la variété.</li> <li>• Privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés.</li> </ul>
<b>Viandes et volailles, produits de la pêche et œufs</b>		1 ou 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En quantité inférieure à celle de l'accompagnement.</li> <li>• Viande : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras.</li> <li>• Poisson : au moins 2 fois par semaine.</li> </ul>
<b>Matières grasses ajoutées</b>		Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza...).</li> <li>• Favoriser la variété.</li> <li>• Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...).</li> </ul>
<b>Produits sucrés</b>		Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention aux boissons sucrées.</li> <li>• Attention aux aliments gras et sucrés à la fois (pâtisseries, crèmes dessert, chocolat, glaces...).</li> </ul>
<b>Boissons</b>		De l'eau à volonté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au cours et en dehors des repas.</li> <li>• Limiter les boissons sucrées (privilégier les boissons light).</li> <li>• Boissons alcoolisées : ne pas dépasser, par jour, 2 verres de vin (de 10 cl) pour les femmes et 3 pour les hommes. 2 verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 6 cl d'alcool fort.</li> </ul>
<b>Sel</b>		Limiter la consommation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Préférer le sel iodé.</li> <li>• Ne pas resaler avant de goûter.</li> <li>• Réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson.</li> <li>• Limiter les fromages et les charcuteries les plus salés et les produits apéritifs salés.</li> </ul>
<b>Activité physique</b>		Au moins l'équivalent d'une demi-heure de marche rapide par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo...).</li> </ul>

**Figure 53** : Repères nutritionnels correspondant aux objectifs du P.N.N.S. (pour tous) (I.N.P.E.S., 2013). Ce tableau reprend les recommandations énoncées auparavant, avec l'ajout de quelques détails. L'accent est mis sur la variété dans plusieurs groupes. Aucun aliment n'est totalement exclu, mais certains doivent être consommés en quantité limitée.

Des conseils spécifiques en matière d'alimentation sont proposés pour certaines pathologies. On peut par exemple retrouver l'hypertension (Menneton et al., 2006). Ainsi, en matière d'hypertension, les recommandations nutritionnelles visent à abaisser la consommation en sodium en dessous de 3,22 g/jour de sodium ; d'augmenter les rations de potassium quotidien au-dessus de 2,73 g /jour ; de limiter la consommation d'alcool à 3 verres d'alcool par jour pour les hommes et 2 verres pour les femmes ; et de limiter surpoids et obésité qui favorisent une pression artérielle élevée. On peut aussi trouver des conseils pour le « le diabète et le cholestérol » (Anonyme, 2013f) : «- Privilégiez les aliments riches en fibres. Ils ralentissent l'absorption du glucose et ralentissent ainsi l'élévation de la glycémie ; les fibres peuvent aussi limiter le passage des graisses dans le sang.

- Limitez la consommation de produits gras et/ou sucrés : viennoiseries, confiseries, charcuteries, quiches, feuilletés, beignets, frites.

- Mangez du poisson au moins deux fois par semaine, et notamment les poissons « gras » (hareng, sardine, maquereau), dont les graisses ont des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire.
- Privilégiez les produits laitiers riches en calcium et pas trop riches en graisses.
- Repensez votre consommation de matières grasses : privilégiez les huiles végétales, réservez le beurre pour vos tartines du petit déjeuner... »

Au final, ces recommandations sont proches du régime méditerranéen, et plus globalement du mode de vie méditerranéen.

## **Conclusion**

L'athérosclérose est un processus inflammatoire dont l'évolution est largement conditionnée par des facteurs environnementaux, dont l'alimentation. Les facteurs de risque cardiovasculaire identifiés par l'AFSSAPS (âge, tabagisme, antécédents familiaux, HTA, diabète, LDL-C élevé et HDL-C bas) servent à évaluer le risque cardiovasculaire encouru, par l'intermédiaire des échelles SCORE et FRAMINGHAM. En cas de dyslipidémies, la normalisation du cholestérol total, du LDL cholestérol et de la triglycéridémie constitue un objectif de prise en charge médicamenteuse. Plus il y a de facteurs de risque associés, plus cet abaissement doit être drastique. Les statines, médicaments prescrits à cet usage, sont ainsi parmi les médicaments les plus prescrits au monde. Cependant, plusieurs études font apparaître des limites à cette stratégie. Dans l'étude de Lyon (De Lorgeril et al., 1994)), une diminution importante du risque d'événements cardiovasculaires (et de décès toutes causes confondues) est obtenue par de simples changements alimentaires, sans qu'il soit observé de diminution du cholestérol sérique (LDL cholestérol et cholestérol total). D'autres études montrent l'absence de diminution du risque cardiovasculaire malgré la prise de statines et la diminution du cholestérol (Knopp et al., 2006 ; Shepherd et al., 2002 ; Wanner et al., 2005). De ce fait d'autres facteurs de risque constituent des pistes pour l'évaluation du risque cardiovasculaire et la prévention de ce risque. Le phénotype B des LDLs, un stress oxydatif anormal, l'état de méta-inflammation ou encore des carences en minéraux et vitamines sont corrélés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Ces différents facteurs sont souvent la conséquence d'un mode de vie délétère comportant une alimentation inadaptée aux besoins physiologiques. L'étude des trois nutriments principaux (glucides, lipides, protides) montre l'intérêt de leur choix quantitatif, mais aussi et surtout qualitatif dans la diminution des risques cardiovasculaires. En effet, certains AGS, AG trans, ou un excès de AGPI(n-6) sont athérogènes, tandis que les AGMI, et les AGPI(n-3) semblent protéger du risque cardiovasculaire. De même, les glucides augmentant l'insulinémie de façon importante ou la résistance à l'insuline, augmentent le risque cardiovasculaire. Les fibres représentent une protection indirecte, entre autres par l'action prébiotique qu'elles exercent, et l'amélioration du métabolisme lipido-glucidique. Les polyphénols sont quant à eux des éléments bénéfiques dans la prévention du risque cardiovasculaire lié à l'athérosclérose. Les protides sont moins étudiés dans le risque cardiovasculaire, à part peut-être un dérivé : l'homocystéine, dont la responsabilité d'un point de vue cardiovasculaire reste controversée. L'éthanol se révèle être bénéfique sur le risque cardiovasculaire jusqu'à 72 grammes par jour. Les effets des vitamines et minéraux sur le risque cardiovasculaire sont dans l'ensemble assez modestes lorsqu'ils sont pris de



façon indépendante, mais il est possible que des carences multiples soient à l'origine d'effets additifs importants.

Une alimentation riche en nutriments protecteurs et pauvre en nutriments délétères doit être la clef de voûte d'un mode de vie diminuant le risque cardiovasculaire. C'est ce qui a pu être observé dans différentes populations ayant un risque cardiovasculaire bas. Parmi elles, c'est le régime méditerranéen qui est le plus aisément applicable, du fait de la disponibilité des ressources alimentaires et de la proximité culturelle : c'est d'ailleurs le choix suivi par l'INPES à travers les repères nutritionnels proposés.

Le pharmacien d'officine est en contact régulier avec la population à risque cardiovasculaire accru (diabétiques, hypertendus, personnes âgées ...) et pourrait contribuer activement au suivi hygiéno-diététique de ce type de patient. Un tel suivi devrait être automatique lors de toute délivrance de traitement chronique visant à diminuer le risque de complications liées à l'athérosclérose. D'autant plus que le simple changement alimentaire coûte peu à la société et s'avère très efficace pour réduire ce risque. L'éducation et le suivi hygiéno-diététique est un secteur à développer dans les officines. Elle permettrait de diversifier l'activité officinale et d'élargir son champ d'action à la prise en charge non médicamenteuse, partie intégrante de la prise en charge dans certaines pathologies.

# BIBLIOGRAPHIE

AFSSA (2001). Aliments riches en acides gras saturés.

<http://www.afssa.fr/Documents/TNA-Fi-Lipides-AGS.pdf>

AFSSA (2001). Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêts nutritionnels et allégations.

<http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/AcidesGrasAfssa.pdf>

AFSSA (2002a). Les fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/044000431/0000.pdf>

AFSSA (2002b). Rapport sel : Evaluations et recommandations.

<http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SelAfssa.pdf>

AFSSA (2005). Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000722/0000.pdf>

AFSSAPS (2005). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

[http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie\\_argu.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf)

ALBERT C.M., CAMPOS H., STAMPFER M.J., RIDKER P.M., MANSON J.E., WILLETT W.C. (2002). Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 346: 1113-1118.

AL TANOURY Z., PISKUNOV A., ROCHETTE-EGLY C. (2013). Vitamin A and retinoid signaling: genomic and non-genomic effects. *J. Lipid Res.* 3: 8-33.

ALTHUIS M., JORDAN N., LUDINGTON E., WITTES J. (2002). Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 148-155.

- ANAND R.G., ALKADRI M., LAVIE C.J., MILANI R.V. (2008). The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 28: 92-98.
- ANDERSON P.D., MEHTA N.N., WOLFE M.L., HINKLE C.C., PRUSCINO L., COMISKEY L.L., TABITA-MARTINEZ J., SELLERS K.F., RICKELS M.R., AHIMA R.S., REILLY M.P. (2007). Innate immunity modulates adipokines in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 2272-2279.
- ANDRIKOPOULOS N.K., KALIORA A.C., ASSIMOPOULOU A.N., PAPAGEORGIU V.P. (2002). Inhibitory activity of minor polyphenolic and non-polyphenolic constituents of olive oil against in vitro low-density lipoprotein oxidation. *J. Med. Food* 5: 1-7.
- ANNAVARAJULA S.K., DAKSHINAMURTY K.V., NAIDU M.U., REDDY C.P. (2012). The effect of L-arginine on arterial stiffness and oxidative stress in chronic kidney disease. *Indian j. Nephrol.* 22: 340-346.
- ANONYME (1994a). Randomized trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389.
- ANONYME (1994b). The effect of vitamin E and  $\beta$ -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 330: 1029-1035.
- ANONYME (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease in a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (lipid) study group. *N. Engl. J. Med.* 339: 1349-1357.
- ANONYME (2004). L'athérosclérose.  
<http://theworldofhorus.over-blog.com/categorie-1061871.html>
- ANONYME. (2008) Hypolipémiants. Pharmacorama. *In Les médicaments*, 3ème édition. Allain P. Cdm (edit.). Paris.  
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Lipidesa3.php>.
- ANONYME (2009a). Les composants du chocolats. Blog.  
<http://choco-sweet.e-monsite.com/blog/1-les-composants-du-chocolat.html>

ANONYME (2009b). La nouvelle pyramide du régime méditerranéen.

<http://www.regime-mediterraneen.fr/2009/04/14/la-nouvelle-pyramide-du-regime-mediterraneen/>

ANONYME (2012a). Athérome. Encyclopédie en ligne Larousse.

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ath%C3%A9rome/11410>

ANONYME (2012b). Risque et score de Framingham.

<http://xmrtjdghk1.wikispaces.com/!+Framingham+and+SCORE+risk+chart>.

ANONYME (2012c). L-homocysteine. Wikimedia commons.

<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:L-Homocystein2.svg>

ANONYME (2012d). L'athérogenèse.

<http://theworldofhorus.over-blog.com/article-6659981.html>

ANONYME (2013a). Acides gras saturés. Encyclopédie en ligne Wikipédia.

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_gras\\_satur%C3%A9](http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_gras_satur%C3%A9)

ANONYME (2013b). Omega-3 polyunsaturated fatty acids.

<http://www.rejuvenal.info/Terminology/omega3-polyunsaturated-fatty-acids.html>

ANONYME (2013c). Browsing articles in « triglycerides ». Find pulse.

<http://www.findpulse.com/category/triglycerides/>

ANONYME (2013d). Bien manger. Les 9 repères.

<http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/que-veut-dire-bien-manger-127/les-9-reperes/>

ANONYME (2013e). DASH food pyramid.

<http://www.age-well.org/DASH-food-pyramid.html>

ANONYME (2013f). Bien manger. Les principaux soucis liés à l'âge.

<http://www.mangerbouger.fr/pour-qui-242/50-ans-et-plus/bien-manger-41/des-conseils-alimentaires-pour-prevenir-les-soucis-de-sante/les-principaux-soucis-lies-a-l-age.html>

ANSES (2011). Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras.

<http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>

APPEL L.J., CHAMPAGNE C.M., HARSHA D.W., COOPER L.S., OBARZANEK E., ELMER P.J., STEVENS V.J., VOLLMER W.M., LIN P.H., SVETKEY L.P., STEDMAN S.W., YOUNG D.R. (2003). Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the premier clinical trial. *J.A.M.A.* 289: 2083-2093.

APPEL L.J., MOORE T.J., OBARZANEK E., VOLLMER W.M., SVETKEY L.P., SACKS F.M., BRAY G.A., VOGT T.M., CUTLER J.A., WINDHAUSER M.M., LIN P.H., KARANJA N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 336: 1117-1124.

AUSSEL C. (2007). Régulation de la biosynthèse du cholestérol, *In Le moniteur internat.tome 2: Biochimie Hématologie.* 227-257, Vaubourdolle M., Wolters Kluwer. France. Paris.

AUSTIN M.A., HOKANSON J.E., BRUNZELL J.D. (1994). Characterization of low density lipoprotein subclasses: methodological approaches and clinical relevance. *Curr. Opin. Lipidol.* 5: 395-403.

BABU P.V., LIU D. (2008). Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr. Med. Chem.* 15: 1840-1850.

BELENCHIA A.M., TOSH A.K., HILLMAN L.S., PETERSON C.A. (2013). Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 97: 774-781.

BALLANTYNE C.M., HOOGEVEEN R.C., BANG H., CORESH J., FOLSOM A.R., HEISS G., SHARRETT A.R. (2004). Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 109: 837-842.

BANG H.O., DYERBERG. J., SINCLAIR H.M. (1980). The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 2657-2661.

BARCELLI U.O., GLASS-GREENWALT P., POLLAK V.E. (1985). Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb. Res.* 39: 307-312.

BASTA G., SCHMIDT A.M., DE CATERINA.R. (2004). Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 63: 582-592.

BAUDIN B., PAUL J.L. (2009). Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone des Laboratoires* 409: 41-50.

BAYRAM B., ESATBEYOGLU T., SCHULZE N., OZCELIK B., FRANK J., RIMBACH G. (2012). Comprehensive analysis of polyphenols in 55 extra virgin olive oils by HPLC-ECD and their correlation with antioxidant activities. *Plant. Foods hum. Nutr.* 67: 326-336.

BEAUDEUX J.L., DELATTRE J., THEROND P., BONNEFONT-ROUSSELOT D., LEGRAND A., PEYNET J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno analyse & biologie spécialisée* 21: 144-150.

BENDINELLI B., MASALA G., SAIEVA C., SALVINI S., CALONICO C., SACERDOTE C., AGNOLI C., GRIONI S., FRASCA G., MATTIELLO A., CHIODINI P., TUMINO R., VINEIS P., PALLI D., PANICO S. (2011). Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 93: 275-283.

BENDSEN N.T., CHRISTENSEN R., BARTELS E.M., ASTRUP A. (2011). Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European journal of clinical nutrition* 65: 773-783.

BERNEIS K.K., KRAUSS R.M. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.* 43: 1363-1379.

BERNSTEIN A.M., SUN Q, HU F.B., STAMPFER M.J., MANSON J.E., WILLETT W.C. (2010). Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 122: 876-883.

BIESALSKI H.K., GRIMM P. (2010). *Atlas de poche de nutrition.* Flammarion, Paris. 80-125.

BIKDELI B. (2011). C-reactive protein, statins and the risk of vascular events: a better understanding. *Cardiovascular Drugs* 25: 545-549.

BLACHER J., SAFAR M. (2005). Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 98: 145-152.

BLE-CASTILLO J.L., DÍAZ-ZAGOYA J.C., MÉNDEZ J.D. (2008). Is vitamin E supplementation beneficial or harmful? *Gaceta medica de Mexico* 144: 147-154.

BLOCK R.C., HARRIS W.S., REID K.J., SANDS S.A., SPERTUS J.A. (2008). E.P.A. and D.H.A. in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis* 197: 821-828.

BODIN L. (2012). Soulager un syndrome de Raynaud.

<http://www.conseilslucbodin.com/tag/circulation>

BOLLAND M.J., AVENELL A., BARON J.A., GREY A., MACLENNAN G.S., GAMBLE G.D., REID I.R. (2010). Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *B.M.J.* 29: 341-369.

BONAA K.H., NJOLSTAD I., UELAND P.M., SCHIRMER H., TVERDAL A., STEIGEN T., WANG H., NORDREHAUG J.E., ARNESEN E., RASMUSSEN K. (2006). Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N.Engl. J. Med.* 354: 1578-1588.

BONTEMPS M. (2013) *Il était une fois nos cellules – Secrets d'une longue vie.* Cherche midi (Edit.). Paris. France.

BOOTH G.L., KAPRAL M.K., FUNG K., TU J.V. (2006). Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet* 368: 29-36.

BOSTOM A.G., LATHROP L. (1997). Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney int.* 52: 10-20.

BROWN J.E., WAHLE K.W. (1990). Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin. Chim. Acta.* 193: 147-156.

- BRUN P., CASTAGLIUOLO I., DI LEO V., BUDA A., PINZANI M., PALÙ G., MARTINES D. (2007). Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 292: 518-525.
- BÜGEL S., HARPER A., ROCK E., O'CONNOR J.M., BONHAM M.P., STRAIN J.J. (2005). Effect of copper supplementation on indices of copper status and certain CVD risk markers in young healthy women. *Br. J. Nutr.* 84: 231-236.
- BURR M.L. (2001). Reflections on the diet and reinfarction trial (DART). *European Heart Journal Supplements* 3 (Supplement D): D75-D78
- CALABRO P., WILLERSON J.T., YEH E.T. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108: 1930-1932.
- CALZADA C., BRUCKDORFER K.R., RICE-EVANS C.A. (1997). The influence of antioxidant nutrients on platelet function in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 128: 97-105.
- CAMPOS H., GENEST J.J., BLIJLEVENS E., MACNAMARA J.R., JENNER J.L., ORDOVAS J.M. (1992). Low density lipoprotein particles size and coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 12: 187-195.
- CANI P.D., DELZENNE N.M. (2007). Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10: 729-734.
- CANI P.D., DELZENNE N.M. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 130: 202-212.
- CANO A., GARCIA-PEREZ M.A., TARIN J.J. (2012). Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 3: 219-226.
- CARROLL Y.L., CORRIDAN B.M., MORRISSEY P.A. (2000). Lipoprotein carotenoid profiles and the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in healthy elderly volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 500-507.



CHANG-CLAUDE J, HERMANN S, EILBER U, STEINDORF K. (2005). Lifestyle determinants and mortality in German vegetarians and health-conscious persons: results of a 21-year follow-up. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 963-968.

CHANGO A., PERRIN M.O., TRONEL H., NICOLAS J.P. (1997). Aspects nutritionnel, biochimique et clinique de l'hyperhomocystéinémie. *Nutr. Clin. Métabol.* 11: 201-211.

CHANGO A., POTIER DE COURCY G., BOISSON F., GUILLAND J.C., BARBE F., PERRIN M.O., CHRISTIDES J.P., RABHI K., PFISTER M. (2000). 5,10-méthylentetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy french adults of the Supplementation en Vitamines et Minéraux antioxydants (Su.Vi.Max.) cohort. *British Journal of Nutrition.* 84: 891-896.

CHERIYAN J., O'SHAUGHNESSY K.M., BROWN M.J. (2007). Primary prevention of CVD: treating hypertension. *Clinical evidence* 214: 1-20.

CHEVRIER G. (2013). Structure des artères et des veines de capillaire.  
<http://bio.m2osw.com/gcartable/cardiologie/arterveinetcap.htm>

CLARKE R., BENNETT D.A., PARISH S., VERHOEF P., DÖTSCH-KLERK M., LATHROP M., XU P., NORDESTGAARD B.G., HOLM H., HOPEWELL J.C., SALEHEEN D., TANAKA T., ANAND S.S. (2012). Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of M.T.H.F.R. case-control studies, avoiding publication bias. *PloS. Med.* 9: 3-10.

COLETTE C., PARES-HERBUTE N., MONNIER L.H., CARTRY E. (1988). Platelet function in type I diabetes: effects of supplementation with large doses of Vitamin E. *Am. J. Clin. Nutr.* 47: 256-261.

CORRAO G., RUBBIATI L., BAGNARDI V., ZAMBON A., POIKOLAINEN K. (2000). Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 95: 1505-1523.

CRAIG-SCHMIDT M.C. (2006). World-wide consumption of trans fatty acids. *Atheroscler. Suppl.* 7: 1-4.

CRAWFORD M.A. (1968). Fatty acid ratios in free-living and domestic animals. *Lancet* 1: 1329-1333.

DANENBERG H.D., SZALAI A.J., SWAMINATHAN R.V., PENG L., CHEN Z., SEIFERT P., FAY W.P., SIMON D.I., EDELMAN E.R. (2003). Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 108: 512-515.

DANESH J., WHEELER J.G., HIRSCHFIELD G.M., EDA S., EIRIKSDOTTIR G., RUMLEY A., LOWE G.D., PEPYS M.B., GUDNASON V.(2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 350: 1387-1397.

DAS U.N. (2006). Essential fatty acids - a review. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 7: 467-482.

DAS U.N. (2000). Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins leukot. Essent. Fatty acids* 63: 351-362.

DAVIS J.E., BRAUCHER D.R., WALKER-DANIELS J., SPURLOCK M.E. (2011). Absence of T.L.R.2 protects against high-fat diet-induced inflammation and results in greater insulin stimulated glucose transport in cultured adipocytes. *J. Nutr. Biochem.* 22: 136-141.

DE JAEGER C., FRAOUCENE N., VORONSKA E., CHERIN P. (2010). Rôle de l'homocystéine en pathologie. *Médecine et longévité* 2: 73-86.

DE LA SERRE C.B., ELLIS C.L., LEE J., HARTMAN A.L., RUTLEDGE J.C., RAYBOULD H.E. (2010). Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 299: 440-448.

DE LEEUW P.W., VAN DER ZANDER K., KROON A.A., RENNENBERG R.M., KONING M.M. (2009). Dose-dependent lowering of blood pressure by dairy peptides in mildly hypertensive subjects. *Blood press* 18: 44-50.

DE LORGERIL M., RENAUD S., MAMELLE N., SALEN P., MARTIN J.L., MONJAUD I., GUIDOLLET J., TOUBOUL P., DELAYE J. (1994). Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343: 1454-1459.

DEOPURKAR R., GHANIM H., FRIEDMAN J., ABUAYSHEH S., SIA C.L., MOHANTY P., VISWANATHAN P., CHAUDHURI A., DANDONA P. (2010). Differential effects of cream,

- glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diab. Care* 33: 991-997.
- DE TAEYE B., SMITH L.H., VAUGHAN D.E.(2005). Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 149-154.
- DE LEIRIS J., DE LORGERIL M., BOUCHER F. (2006). Ethanol and cardiac function. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 291: H1027-1028.
- DETOURNAY B., RACCAH D., CADILHAC M., ESCHWEGE E. (2005). Epidemiology and costs of diabetes treated with insulin in France. *Diabetes metab.* 31: 3-18.
- DI CASTELNUOVO A., ROTONDO S., IACOVIELLO L., DONATI M.B., DE GAETANO G. (2002). Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.* 105: 2836-2844.
- DICKINSON S., HANCOCK D.P., PETOCZ P., CERIELLO A., BRAND-MILLER J. (2008) High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 87: 1188-1193.
- DI GIUSEPPE R., DE LORGERIL M., SALEN P., LAPORTE F., DI CASTELNUOVO A., KROGH V., SIANI A., ARNOUT J., CAPPuccio F.P., VAN DONGEN M., DONATI M.B., DE GAETANO G., IACOVIELLO L. (2009). Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. *Am. J. Clin. Nutr.* 89: 354-362. doi: 10.3945/ajcn.2008.26661.
- DIN J.N., HARDING S.A., VALERIO C.J., SARMA J., LYALL K., RIEMERSMA R.A., NEWBY D.E., FLAPAN A.D. (2008). Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis* 197: 290-296.
- DOEGE H., STAHL A. (2006). Protein-mediated fatty acid uptake: novel insights from in vivo models. *Physiology (Bethesda)* 21: 259-268.
- DONG J.Y., QIN L.Q., ZHANG Z., ZHAO Y., WANG J., ARIGONI F., ZHANG W. (2011). Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.* 162: 959-965.

- DOUEK P., LAISSY J.P., LEVY C., TRILLAUD H. (2002). *Angiographie par résonnance magnétique*. Masson, Paris. 4.
- D.R.E.E.S. (2010). L'état de santé de la population en France, suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique.  
<http://www.drees.sante.gouv.fr/01-l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011,9985.html>
- ELAMIN M.B., ABU ELNOUR N.O., ELAMIN K.B., FATOURECHI M.M., ALKATIB A.A., ALMANDOZ J.P., LIU H., LANE M.A., MULLAN R.J., HAZEM A., ERWIN P.J., HENSRUD D.D., MURAD M.H., MONTORI V.M. (2011). Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1931-1942.
- ELIA L., BARBA G., CAPPUCCIO F.P., STRAZZULLO P. (2011). Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease. *Journal of the American college of cardiology* 57: 1210-1219.
- FISHER W.R. (1983). Heterogeneity of plasma low density lipoproteins: manifestations of the physiologic phenomenon in man. *Metabolism* 32: 283-291
- FOURNIER V., JUANÉDA P., DESTAILLATS F., DIONISI F., LAMBELET P., SÉBÉDIO J.L., BERDEAUX O. (2006). Analysis of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid geometrical isomers formed during fish oil deodorization. *J. Chromatogr.* 1129: 21-28.
- FUSARO M., CREPALDI G., MAGGI S., GALLI F., D'ANGELO A., CALÒ L., GIANNINI S., MIOZZO D., GALLIENI M. (2011). Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease: an important but poorly studied relationship. *J. Endocrinol. Invest.* 34: 317-323.
- GANS R.O., DONKER A.J. (1991). Insulin and blood pressure regulation. *J. Intern. Med.* 229: 49-64.
- GARDNER C.D., FORTMANN S.P., KRAUSS R.M. (1996). Association of small low density lipoproteins particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *J.A.M.A.* 276: 875-881.

- GARDNER C.D., KRAEMER H.C. (1995). Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 15: 1917-1927.
- GAUT J.P., HEINECKE J.W. (2001). Mechanisms for oxidizing low-density lipoprotein: insights from patterns of oxidation products in the artery wall and from mouse models of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 11:103-112.
- GEELEN A., BROUWER I.A., SCHOUTEN E.G., MAAN A.C., KATAN M.B., ZOCC P.I. (2005). Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 81: 416-420.
- GELEIJNSE J.M., KOK F.J., GROBBEE D.E. (2003). Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *Journal of Human Hypertension* 17: 471-480.
- GELEIJNSE J.M., VERMEER C., GROBBEE D.E., SCHURGERS L.J., KNAPEN M.H., VAN DER MEER I.M., HOFMAN A., WITTEMAN J.C. (2004). Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J. Nutr.* 134: 3100-3105.
- GHANIM H., ABUAYSHEH S., SIA C.L., KORZENIEWSKI K., CHAUDHURI A., FERNANDEZ-REAL J.M., DANDONA P. (2009). Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of toll like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diab. Care* 32: 2281-2287.
- GHOSHAL S., WITTA J., ZHONG J., DE V.W., ECKHARDT E. (2009). Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 50: 90-97.
- GLADE M.J. (2012). A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition* 28: 344-356.
- GODET-THOBIE H., VERNAY M., NOUKPOAPE A., SALANAVE B., MALON A., CASTETBON K., PERETTI C. (2008). Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans. *B.E.H. Thématique* 49-50.

GORDON T., CASTELLI W.P., HJORTLAND M.C., KANNEL W.B., DAWBER T.R. (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 62: 707-714.

GRIMSGAARD S., BONAA K., JACOBSEN B., BJERVE K. (1999). Plasma saturated and linoleic fatty acids are independently associated with blood pressure. *Hypertension* 34: 478-483.

GUTTNER N., ZHELEVA K., PARAHULEVA M., CHASAN R., BILGIN M., NEUHOF C., BURGAZLI M., NIEMANN B., ERDOGAN A., BONING A. (2012). Omega-3 fatty acids and vitamin D in cardiology. *Cardiol. Res. Practice.* doi:10.1155/2012/729670

HARRIS W.S., GONZALES M., LANEY N., SASTRE A., BORKON A.M. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on heart rate in cardiac transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 98: 1393-1395.

HARRIS W.S., MILLER M., TIGHE A.P., DAVIDSON M.H., SCHAEFER E.J. (2008). Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 197: 12-24.

H.A.S. (2004). Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global.

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_464777/methodes-devaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464777/methodes-devaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global)

H.A.S. (2009). Risque cardiovasculaire : Les facteurs de risque selon les recommandations H.A.S. et A.F.S.S.A.P.S.

[http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/memo-risque-cardio-oct2009.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo-risque-cardio-oct2009.pdf)

HAVERKATE F., THOMPSON S.G., PYKE S.D., GALLIMORE J.R., PEPYS M.B. (1997). Production of c-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 349: 462-466.

HEATH J.W., STEVENS A., YOUNG B. (2008). Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheather. De Boeck, Bruxelles. 157-158.

HEITZER T., YLÄ HERTTUALA S., WILD E., LUOMA J., DREXLER H. (1999). Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33: 499-505.

HININGER I.A., MEYER-WENGER A., MOSER U., WRIGHT A., SOUTHON S., THURNHAM D., CHOPRA M., VAN DEN BERG H., OLMEDILLA B., FAVIER A.E., ROUSSEL A.M. (2001). No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 20: 232-238.

HOEKSTRA M., STITZINGER M., VAN WANROOIJ E.J., MICHON I.N., KRUIJT J.K., KAMPHORST J., VAN ECK M., VREUGDENHIL E., VAN BERKEL T.J., KUIPER J. (2006). Microarray analysis indicates an important role for FABP5 and putative novel FABPs on a Western-type diet. *J. Lipid. Res.* 47: 2198-2207.

HOLDEN R.M., SANFILIPPO A.S., HOPMAN W.M., ZIMMERMAN D., GARLAND J.S., MORTON A.R. (2007). Warfarin and aortic valve calcification in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 20: 417-422.

HOLUB B.J. (2002). Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *Can. Med. Assoc. J.* 166: 608-615.

HONG K., YUE-SHENG Q., XIAO-FENG T., JIN Z., PING-JIN G., YI Z., DING-LIANG Z. (2012). C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertension Research* 35: 1019-1023.

HOOPER L., KAY C., ABDELHAMID A., KROON P.A., COHN J.S., RIMM E.B., CASSIDY A. (2012). Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 95: 740-751.

HOUSTON M.C. (2007). The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern. Ther. Health. Med.* 13: 128-133.

HOUSTON M.C. (2011). The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J. Clin. Hypertens.* 13: 843-847.

HUANG T., CHEN Y., YANG B., YANG J., WAHLQVIST M.L., LI D. (2012a). Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin. Nutr.* 31: 448-454.

HUANG T., WAHLQVIST M.L., LI D. (2010). Docosahexaenoic acid decreases plasma homocysteine via regulating enzyme activity and mRNA expression involved in methionine metabolism. *Nutrition* 26: 112-119.

HUANG T., WAHLQVIST M.L., LI D. (2012b). Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism. *Nutrition journal* 19: 11-16.

HUANG T., YANG B., ZHENG J., LI G., WAHLQVIST M.L., LI D. (2012c). Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann. Nutr. Metab.* 60: 233-240. doi: 10.1159/000337301.

HYMAN M. (2010). Clinical approaches to environmental inputs. 26: 347-403. In the Textbook of functional medicine. Jones D.S., Gig Harbor, Washington, USA.

I.E.D.M. (2007). Dossier : Que peut-on attendre des omégas 3? *Echos de la micronutrition* 22: 1-8.

I.N.P.E.S. (2013). Les repères nutritionnels correspondant aux objectifs du P.N.N.S.

[http://www.inpes.sante.fr/reperes\\_nutritionnels/pdf/Repere\\_pour\\_tous.pdf](http://www.inpes.sante.fr/reperes_nutritionnels/pdf/Repere_pour_tous.pdf)

I.N.S.E.R.M. (2012). Athérosclérose (dossier d'information).

<http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>

I.N.S.E.R.M. (2012). Hypertension artérielle (dossier thématique).

<http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle>

I.N.V.S. (2010). Dossier thématique sur le diabète.

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/default.htm>



ISLAMOGLU Y., EVLIYAOGU O., TEKBAS E., CIL H., ELBEY M.A., ATILGAN Z., KAYA H., BILIK Z., AKYUZ A., ALAN S. (2011). The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis. *Biol. Trace Elem. Res.* 144: 436-444.

JACQUES P.F., CLARKE R. (2002). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: 6000 events in 30 observational studies. *J. Am. Med. Assoc.* 288: 2015-2022.

JACQUES P.F., LYASS A., MASSARO J.M., VASAN R.S., D'AGOSTINOS R.B. (2013). Relationship of lycopene intake and consumption of tomato products to incident CVD. *Br. J. Nutr.* 115: 1-7.

JACOBS D.R., PEREIRA M.A., MEYER K.A., KUSHI L.H. (2000). Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: The Iowa women's health study. *J. Am. Coll. Nutr.* 19: 326-330.

JIANG R., JACOBS D.R., MAYER-DAVIS E., SZKLO M., HERRINGTON D., JENNY N.S., KRONMAL R., BARR R.G. (2006). Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 163: 222-231.

KALOGEROPOULOS N., PANAGIOTAKOS D.B., PITSAVOS C., CHRYSOHOOU C., ROUSINOU G., TOUTOUZA M., STEFANADIS C. (2010). Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin. Chim. Acta.* 411: 584-591.

KANTER J.E., KRAMER F., BARNHART S., AVERILL M.M., VIVEKANANDAN-GIRI A., VICKERY T., LI L.O., BECKER L., YUAN W., CHAIT A., BRAUN K.R., POTTER-PERIGO S., SANDA S., WIGHT T.N., PENNATHUR S., SERHAN C.N., HEINECKE J.W., COLEMAN R.A., BORNFELDT K.E. (2012). Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109: 715-724.

KASS L., WEEKES J., CARPENTER L. (2012). Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition* 66: 411-418.

KATAN M.B., ZOCK P.L., MENSINK R.P. (1995). Trans-fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu. Rev. Nutr.* 15: 473-493.

KAY C.D., HOOPER L., KROON P.A., RIMM E.B., CASSIDY A. (2012). Relative impact of flavonoid composition, dose and structure on vascular function: a systematic review of randomised controlled trials of flavonoid-rich food products. *Mol. Nutr. Food res.* 11: 1605-1616.

KEECH A., SIMES R.J., BARTER P., BEST J., SCOTT R., TASKINEN M.R., FORDER P., PILLAI A., DAVIS T., GLASZIOU P., DRURY P., KESÄNIEMI Y.A., SULLIVAN D., HUNT D., COLMAN P., D'EMDEN M., WHITING M., EHNHOLM C., LAAKSO M. (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1849-1861.

KEYS A., MENOTTI A., KARVONEN M.J., ARAVANIS C., BLACKBURN H., BUZINA R., SJORDJEVIC B.S., DONTAS A.S., FIDANZA F., KEYS M.H., KROMHOUT D., NEDELJKOVIC S., PUNSAR S., SECCARECCIA F., TOSHIMA H. (1986) The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. of Epid.* 127: 903-915.

KHAW K.T., WOODHOUSE P. (1995). Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors and cardiovascular disease. *B.M.J.* 310: 1559-1563.

KIM H.P., SON K.H., CHANG H.W., KANG S.S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of Pharmacological Sciences* 3: 229-245.

KLEINWIETFIELD M., MANZEL A., TITZE J., KVAKAN H., YOSEF N., LINKER R.A., MULLER D.N., HAFLER D.A. (2013) Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. doi: 10.1038.

KLERKX A., EL HARCHAOUI K., VAN DER STEEG W., BOEKHOLDT S., STROES S., KASTELEIN J., KUIVENHOVEN J. (2006). Cholesteryl ester transfer protein (C.E.T.P.) inhibition beyond raising high-density lipoprotein cholesterol levels: pathways by which modulation of C.E.T.P. activity may alter atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26: 706-715.

KNOOPS K.T., DE GROOT L.C., KROMHOUT D., PERRIN A.E., MOREIRAS-VARELA O., MENOTTI A., VAN STAVEREN W.A. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the H.A.L.E. project. *J.A.M.A.* 292: 1433-1439.

KNOPP R.H., D'EMDEN M., SMILDE J.G., POCOCK S.J. (2006). Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the

- Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29: 1478-1485.
- KOENIG W., KHUSEYINOVA N., LOWEL H., TRISCHLER G., MEISINGER C. (2004). Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 110: 1903-1908.
- KOTUR-STEVLJEVIC J., MEMON L., STEFANOVIC A., SPASIC S., SPASOJEVIC-KALIMANOVSKA V., BOGAVAC-STANOJEVIC N., KALIMANOVSKA-OSTRIC D., JELIĆ-IVANOVIC Z., ZUNIC G. (2007). Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clinical biochemistry* 40: 181-187.
- KRAUSS R.M., BLANCHE P.J., RAWLINGS R.S., FERNSTROM H.S., WILLIAMS P.T. (2006). Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 1025-1031.
- KRAUSS R.M., BURKE D.J. (1982). Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in human. *J. Lipid Res.* 23: 97-104.
- KRAUSS R.M., SIRI P.W. (2004). Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North. America.* 33: 405-415.
- KREMER J.M., JUBIZ W., MICHALEK A. (1988). Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 106: 497-503.
- KREMER J.M., LAWRENCE D.A., JUBIZ W. (1989). Different doses of fish-oil fatty acid ingestion in active rheumatoid arthritis: a prospective study of clinical and immunological parameters. *New York: Plenum publishing* 343-350.
- KRIS-ETHERTON P., ECKEL R.H., HOWARD B.V., ST JEOR S., BAZZARRE T.L., (2001). A.H.A. Science advisory: Lyon diet heart study. Benefits of a mediterranean-style, national cholesterol education program/ American heart association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 103: 1823-1825.

KRIS-ETHERTON P.M., HU F.B., ROS E., SABATE J. (2008). The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J. Nutr.* 138: 1746S-1751S.

LACLAUSTRA M., NAVAS-ACIEN A., STRANGES S., ORDOVAS J.M., GUALLAR E. (2009). Serum Selenium Concentrations and Hypertension in the US Population. *Circulation outcomes 2*: 369-376.

LACOLLEY P. (2007). *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*. John Libbey Eurotext, Paris. 44-45.

LAMARCHE B., LEMIEUX I., DESPRES J.P. (1999). The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab.* 25: 199-211.

LAMARCHE B., TCHERNOF A., DAGENAIS G.R., CANTIN B., LUPIEN P.J., DESPRES J.P. (1997). Small, dense LDL particles and the risk of ischemic heart disease. Prospective results from the Québec cardiovascular study. *Circulation* 95: 69-75.

LAURIER D., NGUYEN P.C., CAZELLES B., SEGOND P. (1994). Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J. Clin. Epidemiol.* 47: 1353-1364.

LE BACQUER O., LABOISSE C., DARMAUN D. (2003). Glutamine preserves protein synthesis and paracellular permeability in Caco-2 cells submitted to "luminal fasting". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 285: 128-136.

LEE J.H., O'KEEFE J.H., LAVIE C.J., MARCHIOLI R., HARRIS W.S. (2008). Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo. Clin. Proc.* 83: 324-332.

LEE J.Y., ZHAO L., YOUN H.S., WEATHERILL A.R., TAPPING R., FENG L., LEE W.H., FITZGERALD K.A., HWANG D.H. (2004). Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J. Biol. Chem.* 279: 16971-16979.

- LEE K.W., LIP G.Y. (2003). The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q.J.M.* 96: 465-480.
- LEE S.J., LEE Y.S., SEO K.W., BAE J.U., KIM G.H., PARK S.Y., KIM C.D. (2012). Homocysteine enhances MMP-9 production in murine macrophages via ERK and Akt signaling pathways. *Oxicology and Applied Pharmacology* 260: 89-94.
- LEONI J. (2010). Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose.  
<http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html>
- LEVY Y., ZALTSBERG H., BEN-AMOTZ A., KANTER Y., AVIRAM M. (2000). Dietary supplementation of a natural isomer mixture of beta-carotene inhibits oxidation of LDL derived from patients with diabetes mellitus. *Ann. Nutr. Metab.* 44: 54-60.
- LIBBY P. (2010). The biology of inflammation: a common pathway in cardiovascular diseases. 18: 203-211. In *Textbook of functional medicine*. Jones D.S., Gig Harbor, Washington, USA.
- LINDGREN F.T., JENSEN L.C., WILLS R.D., FREEMAN N.K. (1969). Flotation rate, molecular weight and hydrated densities of the low density lipoproteins. *Lipids* 4: 337-344.
- LI N., LEWIS P., SAMUELSON D., LIBONI K., NEU J. (2004). Glutamine regulates caco-2 cell tight junction proteins. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 287: 726-733.
- LIU S., BURING J.E., SESSO H.D., RIMM E.B., WILLETT W.C., MANSON J.E. (2002). A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 49-56.
- LONN E., YUSUF S., ARNOLD M.J., SHERIDAN P., POGUE J., MICKS M., MCQUEEN M.J., PROBSTFIELD J., FODOR G., HELD C., GENEST J. (2006). Heart outcomes prevention evaluation (hope) 2 investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 354: 1567-1577.
- LOPEZ-GARCIA E., SCHULZE M.B., MEIGS J.B., MANSON J.E., RIFAI N., STAMPFER M.J., WILLETT W.C., HU F.B. (2005). Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J. Nutr.* 135: 562-566.

- MAC KEARNEY P., WHELTON M., REYNOLDS K., MUNTNER P., WHELTON P., JIANG H. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet* 365: 217-223.
- MAHITOSH M., DANIEL J.O., TUSHAR S., RATNA K. V., RAKESH K. (2001). Butyric acid induces apoptosis by up-regulating bax expression via stimulation of the c-jun N-terminal kinase. Activation protein-1 pathway in human colon cancer cells. *Gastroenterology* 120: 71-78.
- MAHMUD A., FEELY J. (2005). Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 46: 1118-1122.
- MALINOW M.R., BOSTOM A.G., KRAUSS R.M. (1999). Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professional from the nutrition committee, American heart association. *Circulation* 99: 178-182.
- MASLOWSKI K.M., MACKAY C.R. (2010) Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature* 12: 5-9.
- MCGRANE M.M., ESSERY E., OBBAGY J., LYON J., MACNEIL P., SPAHN J., VAN HORN L. (2011.) Dairy consumption, blood pressure, and risk of hypertension: an evidence-based review of recent literature. *Curr. Cardiovasc . Risk. Reports.* 5: 287-298.
- MENETON P., MENARD J., BOURGET-MASSARI A., POINT C., TRUFFE-BONNAL P. (2006). Hypertension artérielle et mode de vie. Etat des lieux et pistes pratiques. <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/SyntheseHTA.pdf>
- MENTE A., DE KONING L., SHANNON H.S., ANAND S.S. (2009). A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 169: 659-669.
- MICHA R., MOZAFFARIAN D. (2009). Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nature reviews endocrinology* 5 :334-345.
- MILLER E.R., PASTOR-BARRIUSO R., DALAL D., RIEMERSMA R.A., APPEL L.J., GUALLAR E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine* 142: 37-46.

MOAT S.J., LANG D., MCDOWELL I.F., CLARKE Z.L., MADHAVAN A.K., LEWIS M.J., GOODFELLOW J. (2003). Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *Journal of nutritional biochemistry* 15: 64-79.

MORI T.A., BEILIN L.J. (2004). Omega-3 fatty acids and inflammation. *Nature* 6: 461-467.

MORRIS M.C., SACKS F., ROSNER B. (1999). Does Fish Oil Lower Blood Pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88: 523-533.

MOUCHABAC S. (2008). Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : tendances et débats* 32: 9-18.

MOZAFFARIAN D., KUMANYIKA S.K., LEMAITRE R.N., OLSON J.L., BURKE G.L., SISCOVICK D.S. (2003). Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *J.A.M.A.* 289: 1659-1666.

MOZAFFARIAN D., PISCHON T., HANKINSON S.E., RIFAI N., JOSHIPURA K., WILLETT W.C., RIMM E.B. (2004). Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 606-612.

MOZAFFARIAN D., WU J.H. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58: 2047-2067.

MUCCIOLI G.G., NASLAIN D., BÄCKHED F., REIGSTAD C.S., LAMBERT D.M., DELZENNE N.M., CANI P.D. (2010). The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* 6: 392. doi: 10.1038/msb.2010.46.

MUSSO G., GAMBINO R., CASSADER M. (2009). Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (N.A.F.L.D.). *Progress in Lipid Research* 48: 1-26.

NESCHEN S., MORINO K., ROSSBACHER J.C., PONGRATZ R.L., CLINE G.W., SONO S., GILLUM M., SHULMAN G.I. (2006). Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes* 55: 924-928.

NILSSON J., BJÖRKBACKA H., FREDRIKSON G.N. (2012). Apolipoprotein B100 autoimmunity and atherosclerosis - disease mechanisms and therapeutic potential. *Curr. Opin. Lipidol.* 23: 422-428.

NOMURA K., YAMANOUCHI T. (2012). The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Nutritional Biochemistry* 23: 203-208.

O'KEEFE J.H., ABUISSA H., SASTRE A., STEINHAUS D.M., HARRIS W.S. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am. J. Cardiol.* 97: 1123-1127.

OKUDA L.S., CASTILHO G., ROCCO D.D., NAKANDAKARE E.R., CATANOZI S., PASSARELLI M. (2012). Advanced glycated albumin impairs HDL anti-inflammatory activity and primes macrophages for inflammatory response that reduces reverse cholesterol transport. *Biochim. Biophys. Acta.* 9: 1-8.

PAI J.K., PISCHON T., MA J., MANSON J.E., HANKINSON S.E., JOSHIPURA K., CURHAN G.C., RIFAI N., CANNUSCIO C.C., STAMPFER M.J., RIMM E.B. (2004). Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.* 351: 2599-2610.

PAILLASSE M. (2009). Métabolisme du cholestérol et du cancer. Thèse en chimie Biologique. Université de Toulouse. 7-18.

PALOMÄKI A., MALMINIEMI K., MALMINIEMI O., SOLAKIVI T. (1999). Effects of lovastatin therapy on susceptibility of LDL to oxidation during alpha-tocopherol supplementation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 1541-1548.

PASQUIER C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires* 276: 87-89.

PAUL J.L., BAUDIN B. (2009). Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue francophone des laboratoires* 409: 41-50.

PERIAULT A. (2010a) La pyramide d'Okinawa.  
<http://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/bien-manger/les-recommandations-nutritionnelles-officielles/la-pyramide-dokinawa.html>

PIERAULT A. (2010b). La pyramide du régime méditerranéen.



<http://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/bien-manger/les-recommandations-nutritionnelles-officielles/la-pyramide-du-regime-mediterraneen.html>

PETERSON J.J., DWYER J.T., JACQUES P.F., MCCULLOUGH M.L. (2012). Associations between flavonoids and cardiovascular disease incidence or mortality in European and U.S. populations. *Nutr. Rev.* 70: 491-508.

PHAN O., BURNIER M. (2007). Vitamine D et hypertension : quel lien ? *Rev. Méd. Suisse* 3: 2022-2025.

PITTAS A.G., CHUNG M., TRIKALINOS T., MITRI J., BRENDEN M., PATEL K., LICHTENSTEIN A.H., LAU J., BALK E.M. (2010). Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of internal medicine* 152: 307-314.

POOYA S.H., JALALI M.D., JAZAYERY A.D., SAEDISOMEOLIA A., ESHRAGHIAN M.R., TOORANG.F. (2010). The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 20: 326-331.

QURESHI A.A., KARPEN C.W., QURESHI N., PAPASIAN C.J., MORRISON D.C., FOLTS J.D.V. (2011). Tocotrienols-induced inhibition of platelet thrombus formation and platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries. *Lipids health dis.* 10: 58.

RAITT M.H., CONNOR W.E., MORRIS C., KRON J., HALPERIN B., CHUGH S.S., MCCLELLAND J., COOK J., MACMURDY K., SWENSON R., CONNOR S.L., GERHARD G., KRAEMER D.F., OSERAN D., MARCHANT C., CALHOUN D., SHNIDER R., MCANULTY J. (2005). Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 293: 2884-2891.

RANDERE H.A., OMAR M.A., MOTALA A.A., SEEDAT M.A. (1992). Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 15: 1258-1263.

RANKINEN T., HIETANEN E., VÄISÄNEN S., LEHTIÖ M., PENTTILÄ I., BOUCHARD C., RAURAMAA R. (2000). Relationship between lipid peroxidation and plasma fibrinogen in middle-aged men. *Thromb. Res.* 99: 453-459.

- REHM J, GMEL G, SEMPOS CT, TREVISAN M. (2000). Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol. Res. Health.* 27: 39-51.
- RENAUD S., DE LORGERIL M., DELAYE J., GUIDOLLET J., JACQUARD F., MAMELLE N., MARTIN J.L., MONJAUD I., SALEN P., TOUBOL P. (1995). Cretan mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 1360-1367.
- RENAUD S.C., GUÉGUEN R., SCHENKER J., D'HOUTAUD A. (1998). Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology.* 9: 184-188.
- RETTSTOL L., EIKVAR L., BOHN M., BAKKEN A., ERIKSEN J., BERG K. (2002). C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction, a 10-year follow-up study. *Atherosclerosis* 160: 433-440.
- RHOADS M.J., WU G. (2009). Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino acids* 37: 111-122.
- RICCI I., ARTACHO R., OLALLA M. (2010). Milk protein peptides with angiotensin I-converting enzyme inhibitory (ACEI) activity. *Crit. Rev. Food sci. Nutr.* 5: 390-402.
- RIDKER P. M., RIFAI N., PFEFFER M. A., SACKS F. M., MOYE L. A., GOLDMAN S., FLAKER G. C., BRAUNWALD E. (1998). Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events (C.A.R.E.) investigators. *Circulation* 98: 839-844.
- RIDKER P.M., RIFAI N., ROSE L., BURING J.E., COOK N.R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 347: 1557-1565.
- RIDKER P.M., STAMPFER M.J., RIFAI N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J.A.M.A.* 285: 2481-2485.
- RIDKER P.M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-369.

- RIED K., FAKLER P. (2011). Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: meta-analyses of intervention trials. *Maturitas* 68: 299-310.
- RIMM E.B., ASCHERIO A., GIOVANNUCCI E., SPIEGELMAN D., STAMPFER M.J., WILLETT W.C. (1996) Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA*. 275: 447-451.
- ROBERT A., DISILVESTRO A., ELIZABETH L.J., WENYI Z., RAIMO E., YOUNG M. (2012). A randomized trial of copper supplementation effects on blood copper enzyme activities and parameters related to cardiovascular health. *Metabolism* 61: 1242-1246.
- ROERECKE M., REHM J. (2010). Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 171: 633-644. doi: 10.1093/aje/kwp451
- ROSE M.R., MUELLER L.D. (2000). Ageing and immortality. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 355: 1657-1662.
- RUSSO G.L. (2009). Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical Pharmacology* 77: 937-946.
- SALA-VILA A., COFAN M., NUÑEZ I., GILABERT R., JUNYENT M., ROS E. (2011). Carotid and femoral plaque burden is inversely associated with the  $\alpha$ -linolenic acid proportion of serum phospholipids in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Atherosclerosis* 214: 209-214.
- SALEHI-ABARGOUEI A, MAGHSOUDI Z, SHIRANI F, AZADBAKHT L. (2013). Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases-Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 29: 611-618. doi: 10.1016/j.nut.2012.12.018.
- SARTORELLI D.S., DAMIÃO R., CHAIM R., HIRAI A., GIMENO S.G., FERREIRA S.R.,(2010). Dietary  $\omega$ -3 fatty acid and  $\omega$ -3:  $\omega$ -6 fatty acid ratio predict improvement in glucose disturbances in Japanese Brazilians. *Original Research Article Nutrition* 26: 184-191.
- SATTAR N., GAW A., SCHERBAKOVA O., FORD I., O'REILLY D.S., HAFFNER S.M., ISLES C., MACFARLANE P.W., PACKARD C.J., COBBE S.M., SHEPHERD J.(2003). Metabolic

- syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108: 414-419.
- SCHIELE F. (2007). Athérosclérose. Module 9, item 128 et 129.  
<http://www.besancon-cardio.org/cours/09-atherosclerose-generalite-2007.pdf>
- SCHNYDER G., ROFFI M., FLAMMER Y., PIN R., HESS O.M. (2002). Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6, on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss heart study: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 288: 973-979.
- SCHURGERS L.J., AEBERT H., VERMEER C., BÜLTMANN B., JANZEN J. (2004). Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 104: 3231-3232.
- SCHWARTZ E.A., ZHANG W.Y., KARNIK S.K., BORWEGE S., ANAND V.R., LAINE P.S., SU Y., REAVEN P.D. (2010). Nutrient modification of the innate immune response: a novel mechanism by which saturated fatty acids greatly amplify monocyte inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30: 802-808.
- SCHWINGSHACKL L., STRASSER B., HOFFMANN G. (2011). Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of nutrition and metabolism* 59: 176-186.
- SEBEDIO J.L. , JUANEDA P. (2007). *Isomeric and cyclic fatty acids as a result of frying*. Deep frying, 57-86, Erickson. M.D. (edit.). A.O.C.S. Press. Champaign Il, USA.
- SEIKIKAWA A., CURB J.D., UESHIMA H. (2008). Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 417-424.
- SERVILI M., ESPOSTO S., FABIANI R., URBANI S., TATICCHI A., MARIUCCI F., SELVAGGINI R., MONTEDORO G.F. (2009). Phenolic compounds in olive oil: antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure. *Inflammopharmacology* 17: 76-84.

SHAH M., ADAMS-HUET B., GARG A. (2007). Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1251-1256.

SHAI I., STAMPFER M.J., MA J., MANSON J.E., HANKINSON S.E., CANNUSCIO C., SELHUB J., CURHAN G., RIMM E.B. (2004). Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 177: 375-381.

SHEA M.K., HOLDEN R.M. (2012). Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Adv. Nutr.* 3: 158-165.

SHEPHERD J., BLAUW G.J., MURPHY M.B., BOLLEN E.L., BUCKLEY B.M., COBBE S.M., FORD I., GAW A., HYLAND M., JUKEMA J.W., KAMPER A.M., MACFARLANE P.W., MEINDERS A.E., NORRIE J., PACKARD C.J., PERRY I.J., STOTT D.J., SWEENEY B.J., TWOMEY C., WESTENDORP R.G. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 360: 1623-1630.

SHEPHERD J., COBBE S.M., FORD I., ISLESS C.G., LORIMER A.R., MACFARLANE P.W., MCKILLOP J.H., PACKARD C.J. (1996). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in man with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. *N. Engl. J. Med.* 33: 1301-1307.

SHI H., KOKOEVA M. V., INOUE K., TZAMELI I., YIN H., FLIER J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 116: 3015-3025.

SHIMOKAWA H., VANHOUTTE P.M. (1988). Dietary cod-liver oil improves endothelium dependent responses in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 78: 1421-1430.

SIRIWARDHANA N., KALUPAHANA N.S., CEKANOVA M., LEMIEUX M., GREER B., MOUSTAID-MOUSSA N. (2013). Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *J. Nutr. Biochem.* 24: 613-623. doi: 10.1016/j.

SCHÖTTKER B., HAUG U., SCHOMBURG L., KÖHRLE J., PERNA L., MÜLLER H., HOLLECZEK B., BRENNER H. (2013). Strong associations of 25-hydroxyvitamin D

- concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 97: 782-793.
- SILVERTHORN D.U. (2007). *Physiologie humaine, une approche intégrée, 4e édition.* 133-138. Pearson (edit.), Paris.
- SIMOPOULOS A.P. (1994). Is insulin resistance influenced by dietary linoleic acid and trans fatty acids? *Free rad. Biol. Med.* 17: 367-372.
- SIMOPOULOS A.P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* 56: 365-379.
- SINCLAIR H.M. (1956). Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis. *Lancet* 270: 381-383.
- SINGH N., GRAVES J., TAYLOR P.D., MACALLISTER R.J., SINGER D.R. (2002). Effects of a 'healthy' diet and of acute and long-term vitamin C on vascular function in healthy older subjects. *Cardiovasc. Res.* 56: 118-125.
- SIRI P.W., KRAUSS R.M. (2005). Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Current. Atherosclerosis Reports* 6: 455-459.
- SIRI-TARINO P.W., SUN Q., HU F., KRAUSS R. (2010). Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91: 535-546.
- SOCIETE LUWEMBOURGEOISE DE CARDIOLOGIE (2003). Calcul du risque cardiaque.  
[http://www.slcardio.lu/slc/index.php/slc/maladies\\_cardiaques/calcul\\_du\\_risque\\_cardiaque](http://www.slcardio.lu/slc/index.php/slc/maladies_cardiaques/calcul_du_risque_cardiaque)
- SOKOL S.I., TSANG P., AGGARWAL V., MELAMED M.L., SRINIVAS V.S. (2011). Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol. Rev.* 19: 192-201.
- SORIGUER F., ROJO-MARTINEZ G., DOBARGANES M.C., GARCIA ALMEIDA J.M., ESTEVA I., BELTRAN M., RUIZ DE ADANA M.S., TINAHONES F., GOMEZ-ZUMAQUERO J.M., GARCIA-FUENTES E., GONZALEZ-ROMERO S. (2003). Hypertension is related to the degradation of dietary frying oils. *Am. J. Clin. Nutr.* 78: 1092-1097.

STAMPFER M.J., HU F.B., MANSON J.E., RIMM E.B., WILLETT W.C. (2000). Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N. Engl. J. Med.* 343: 16-22.

STAMPFER M.J., KRAUSS R.M., MA J., BLANCHE P.J., HOLL L.G., SACK F.M., HENNEKENS C.H. (1996). A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J.A.M.A.* 276: 882-888.

STARY H.C., CHANDLER A.B., DINSMORE R.E., FUSTER V., GLAGOV S., INSULL W. JR., ROSENFELD M.E., SCHWARTZ C.J., WAGNER W.D., WISSLER R.W. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92: 1355-1374.

STEINBERG D. (1989). The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation*. 80: 1070-1078.

STENDER S., ARSTRUP A., DYERBERG J. (2008). Ruminant and industrially produced trans fatty acids: health aspects. *Food Nutr. Res.* 52: 10-34.

STRANGES S., NAVAS-ACIEN A., RAYMAN M.P., GUALLAR E. (2010). Selenium status and cardiometabolic health: state of the evidence. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 20: 754-760.

STUDER M., BRIEL M., LEIMENSTOLL B., GLASS T.R., BUCHER H.C. (2005). Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 165: 725-730.

SUPERKO H.R. (1996). Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation* 94: 2351-2354.

SUTHERLAND W.H., WALKER R.J., DE JONG S.A., UPRITCHARD J.E. (1999). Supplementation with tomato juice increases plasma lycopene but does not alter susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins from renal transplant recipients. *Clin. Nephrol.* 52: 30-36.

SUZUKI M., WILCOX B.J., WILCOX C.D. (2001). Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* 10: 165-171.

TEDDE R., SACHI L.A., MARIGLIANO A. (1989). Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2: 163-170.

TEDGUI A. (2004). Physiopathology of atherosclerosis in diabetics. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 97: 13-16.

TESORIERE L., BUTERA D., PINTAUDI A.M., ALLEGRA M., LIVREA M.A. (2004). Supplementation with cactus pear (*Opuntia ficus indica*) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 391-395.

THIES F., GARRY J.M., YAQOUB P., RERKASEM K., WILLIAMS J., SHEARMAN C.P., GALLAGHER P.J., CALDER P.C., GRIMBLE R.F. (2003). Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. *Lancet* 361: 477-485.

TOMAT A.L., COSTA MDE L., ARRANZ C.T. (2011). Zinc restriction during different periods of life: influence in renal and cardiovascular diseases. *Nutrition* 27: 392-398.

TORNVALL P., KARPE F., CARLOSON L.A., HAMSTEN A. (1991). Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 90: 67-80.

TSIMIHODIMOS V., GAZI I., KOSTARA C., TSELEPIS A.D., ELISAF M. (2007). Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles. *Lipids* 42: 403-409.

UESHIMA H., STAMLER J., ELLIOTT P., CHAN Q., BROWN I.J., CARNETHON M.R., DAVIGLUS M.L., HE K., MOAG STAHLBERG A., RODRIGUEZ B.L., STEFFEN L.M., VAN HORN L., YARNELL J., ZHOU B., (2007). Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension* 50: 313-319.

USINGER L., IBSEN H., LINNEBERG A., AZIZI M., FLAMBARD B., JENSEN L.T. (2010). Human *in vivo* study of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic activity after 8 weeks daily intake of fermented milk. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 30: 162-168.



USINGER L., JENSEN L.T., FLAMBARD B., LINNEBERG A., IBSEN H. (2010). The antihypertensive effect of fermented milk in individuals with prehypertension or borderline hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 24: 678-683.

VAN TITS L.J., DE WAART F., HAK-LEMMERS H.L., DE GRAAF J., DEMACKER P.N., STALENHOEF A.F. (2003). Neutrophil superoxide-anion generating capacity in chronic smoking: effect of long-term alpha-tocopherol therapy. *J. Biosci.* 28: 23-27.

VASQUEZ A., MANSO G., CANNELL J. (2004). The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol): a paradigm shift with implications for all healthcare providers. *Alternative Therapies in Health and Medication* 10: 28-37.

VERICEL E., CALZADA C., CHAPUY P. ET LAGARDE M. (1999). The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people. *Atherosclerosis* 147: 187-192.

VERMA S., WANG C., LI S. (2002). A self-fulfilling prophecy: c-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106: 913-919.

VINCENT L. (2009). *Le manuel de réanimation, soins intensifs et médecine d'urgence* 464. Springer (Edit.). Bruxelles. Belgique.

VIVEKANANTHAN D.P., PENN M.S., SAPP S.K., HSU A., TOPOL E.J. (2008). Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 61: 2017-2023.

WALLDIUS G., JUNGNER I., HOLME I., AASTVEIT A.H., KOLAR W., STEINER E. (2001). High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (A.M.O.R.I.S. study): a prospective study. *Lancet* 358: 2026-2033.

WANG L., MANSON J.E., SESSO H.D. (2012). Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 12: 105-116.

WANG S., WU D., MATTHAN N.R., LAMON-FAVA S., LECKER J.L., LICHTENSTEIN A.H. (2009). Reduction in dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid plus

- docosahexaenoic acid ratio minimizes atherosclerotic lesion formation and inflammatory response in the LDL receptor null mouse. *Atherosclerosis* 204: 147-155.
- WANG Y., LIU Y., SIDHU A., MA Z., MCCLAIN C., FENG W. (2012). *Lactobacillus rhamnosus* G.G. culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 303: 32-41.
- WANNER C., KRANE V., MÄRZ W., OLSCHESKI M., MANN J.F., RUF G., RITZ E. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl. J. Med.* 353: 238-248.
- WARD H., LUBEN R.N., WAREHAM N.J., KHAW K.T. (2011). CHD risk in relation to alcohol intake from categorical and open-ended dietary instruments. *Public Health Nutr.* 14: 402-409.
- WATKINS J. (2012). Bad cholesterol. DNA Learning Center. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://blogs.dnalc.org/2012/04/12/bad-cholesterol/>
- WENDLAND E., FARMER A., GLASZIOU P., NEIL A. (2006). Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart* 92: 166-169.
- WEIL J.H. (2001). *Biochimie générale : 9e édition.* 310-355. Dunod, Paris.
- WEISBERG S. P., MCCANN D., DESAI M., ROSENBAUM M., LEIBEL R. L., FERRANTE A. W. JR. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112: 1796–1808.
- WILLCOX B.J., WILLCOX D.C., TODORIKI H., FUJIYOSHI A., YANO K., HE Q., CURB J.D., SUZUKI M. (2007). Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1114: 434-455.
- WILLCOX D.C., WILLCOX B.J., TODORIKI H., SUZUKI M. (2009). The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J. Am. Coll. Nutr.* 28 Suppl:500S-516S.

- WILLIAM H. (2008). Omega-3 fatty acids: the “Japanese” factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 425-427.
- WILLOQUET G., TALBERT M., GERVAIS R. (2011). *Guide pharmaco Clinique* 611. Le moniteur (Edit.). Paris. France.
- WONG B.W., MEREDITH A., LIN D., MCMANUS B.M. (2012). The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Can. J. Cardiol.* 9: 1-11.
- XIAO Q., MURPHY R.A., HOUSTON D.K., HARRIS T.B., CHOW W.H., PARK Y. (2013). Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the national institutes of health-AARP diet and health study. *J.A.M.A. Intern. Med.* 4: 1-8.
- XIE J.J., WANG J., TANG T.T., CHEN J., GAO X.L., YUAN J., ZHOU Z.H., LIAO M.Y., YAO R., YU X., WANG D., CHENG Y., LIAO Y.H., CHENG X. (2010) The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE(-/-) mice. *Cytokine.*: 49: 185-93. doi: 10.1016/j.
- XU T., SUN Y., XU T., ZHANG Y. (2012). Magnesium intake and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int. J. Cardiol.* 167: 1572-1573.
- XU X.R., ZOU Z.Y., HUANG Y.M., XIAO X., MA L., LIN X.M. (2012). Serum carotenoids in relation to risk factors for development of atherosclerosis. *Clin. Biochem.* 45: 1357-1361.
- YAMAGISHI K., ISO H., DATE C., FUKUI M., WAKAI K., KIKUCHI S., INABA Y., TANABE N., TAMAKOSHI A., (2008). Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women. The JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 988-996.
- YAMAGISHI K., NETTLETON J.A., FOLSOM A.R. (2008). Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am. Heart. J.* 156: 965-974.
- YAMASUE K., MORIKAWA N., MIZUSHIMA S., TOCHIKUBO O. (2010). The blood pressure lowering effect of lactotripeptides and salt intake in 24-h ambulatory blood pressure measurements. *Clin. Exp. Hypertens.* 32: 214-220.

YOKOYAMA M., ORIGASA H., MATSUZAKI M., MATSUZAWA Y., SAITO Y., ISHIKAWA Y., OIKAWA S., SASAKI J., HISHIDA H., ITAKURA H., KITA T., KITABATAKE A., NAKAYA N., SAKATA T., SHIMADA K., SHIRATO K. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (J.E.L.I.S.): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369: 1090-1098.

YOSHIDA H., KISUGI R. (2010). Mechanisms of LDL oxidation. *Clinica. Chimica. Acta* .411: 1875-1882.

YOUNIS N., CHARTON-MENYS V., SHARMA R., SORAN H., DURRINGTON P.N. (2009). Glycation of LDL in non-diabetic people: small dense LDL is preferentially glycosylated both *in vivo* and *in vitro*. *Atherosclerosis* 202: 162-168.

YOUNIS N., SHARMA R., SORAN H., CHARLTON MENYS V., ELSEWEIDY M., DURRINGTON P.N. (2008). Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 19: 378-384.

YUSUF S., HAWKEN S., OUNPUU S., DANS T., AVEZUM A., LANAS F., MCQUEEN M., BUDAJ A., PAIS P., VARIGOS J., LISHENG L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952.

ZAVARONI I., DALL'AGLIO E., ALPI O., BRUSCHI F., BONORA E., PEZZAROSSA A., BUTTURINI U. (1985). Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 55: 259-266.

ZAVARONI I., MAZZA S., DALL'AGLIO E. (1992). Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *Journal of Internal Medicine* 231: 235-240.

ZEGREAN M. (2009). Association of body iron stores with development of cardiovascular disease in the adult population: a systematic review of the literature. *Can. J. Cardiovasc. Nurs.* 19: 26-32.

ZHENG J., HUANG T., YU Y., HU X., YANG B., LI D. (2012). Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 14: 725-737.

ZHU Q., YUE X., TIAN Q.Y., SAREN G., WU M.H., ZHANG Y., LIU T.T. (2013). Effect of l-arginine supplementation on blood pressure in pregnant women: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Hypertens. Pregnancy* 32: 32-41.

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : DUBREUIL ELOI

Sujet :  
ALIMENTATION ET  
ATHEROSCLEROSE

Jury :  
Président : M. BLOCK JEAN-CLAUDE  
Professeur.  
Directeur : M. BLOCK JEAN-CLAUDE  
Professeur.

Juges :  
M. BOSSER GILLES – Docteur en  
Médecine.  
Mme FAIVRE BEATRICE – Professeur.  
Mme DURAND MONIQUE – Docteur  
en pharmacie.

Vu,

Nancy, le 21 octobre 2013

Le Président du Jury                      Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

  
**Francine PAULUS**  


Vu,

Nancy, le 29.10.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,

  
**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 6677

N° d'identification :

**TITRE**

**Alimentation et athérosclérose**

**Thèse soutenue le 14 Novembre 2013**

**Par Eloi Dubreuil**

**RESUME :**

L'athérosclérose est une pathologie causée par des remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Ils se manifestent par une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires, et s'accompagnent de modifications de la media. L'athérosclérose est à l'origine d'une grande partie des pathologies cardiovasculaires causées par la présence des plaques d'athérome dont la rupture entraîne des complications thrombo-emboliques.

De nombreux facteurs de risque cardiovasculaires ont été identifiés, mais des incertitudes demeurent quant aux mécanismes impliqués dans le développement de l'athérosclérose et de ses complications. Certains facteurs de risques, reconnus par la Haute autorité de santé, servent à évaluer le risque cardiovasculaire. D'autres, émergents ou peu fiables, ne sont pas utilisés en routine par les praticiens. Plusieurs études épidémiologiques attribuent à l'environnement une part importante dans le développement de l'athérosclérose. L'alimentation est mise en avant dans la quasi-totalité de ces études.

Des recherches ont été conduites dans le domaine de la nutrition, dans le but d'établir un modèle alimentaire adéquat pour la prévention des maladies cardiovasculaires. L'analyse indépendante des constituants de l'alimentation révèle le caractère nocif d'un excès d'acides gras trans, d'acides gras saturés à longue chaîne, de glucides entraînant une charge glycémique élevée, de fructose, et d'alcool. Sont également nocifs un déficit d'acides gras oméga 3 par rapport aux acides gras omégas 6, un déficit en certains minéraux et vitamines. Par contre, certains éléments non essentiels au métabolisme protègent du risque cardiovasculaire : fibres, polyphénols, et alcool (en quantité inférieure à 72 grammes par jour).

L'étude des régimes alimentaires de populations à faible risque cardiovasculaire (Okinawaïenne, méditerranéenne, Esquimaude...) concordent avec les observations précédentes. Elle a conduit à reconnaître que le régime dit méditerranéen est un régime alimentaire protecteur du risque cardiovasculaire aisément applicable en France. Le programme national nutrition santé (PNNS) s'en est d'ailleurs fortement inspiré et les recommandations de ce programme peuvent servir de modèle global pour une nutrition favorisant une bonne santé cardiovasculaire.

**MOTS CLES : Alimentation, Athérosclérose, Cardiovasculaire, Nutriments.**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Jean Claude Block	Laboratoire de chimie physique et microbiologique pour l'environnement	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

④ – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle