

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Alternative phytothérapique à base de graines de céleri
dans la prise en charge des patients dyslipidémiques**

Présenté par :

Mlle BENBARKA Hanane

Mlle OUDJEDI DAMERDJI Zakiya

Soutenu publiquement le 22 juin 2014

Le Jury

Président :

Dr. D. HAOUAS

Maître assistante classe A en Pharmacie galénique

Membres :

Dr.N. BRIKCI NIGASSA Maître assistante classe A en Biophysique

Dr. L. RAHMOUN Maître assistante classe A en Biophysique

Mme.S.B. BENMANSOUR Maître assistante classe A en Biologie végétale

Encadreur :

Dr. B. BENALLAL

Maître assistante classe A en Biophysique

Dédicaces

*Avec l'aide de Dieu le tout puissant, j'ai pu achever ce travail que je dédie
avec mon affection à :*

Mon très cher père, pour ses encouragements et son soutien moral

*Ma tendre mère sans laquelle je ne serai pas là aujourd'hui et qui m'a
procuré tout son amour, sa grande patience et ses sacrifices*

*Ma sœur : Wahiba qui m'a apporté un très grand soutien et qui m'a surtout
supporté durant tout mon cursus*

Mes frères Djalal et Rezki

Ma nièce : Serine

Ma belle-famille et particulièrement mon fiancé pour son soutien

*Ma meilleure amie et binôme Hanane qui m'a soutenu et supporté durant
tout le cursus ne serait-ce qu'essayer de dessiner un sourire sur mon visage*

*Mes amies : Hafsa, Ikram et Rana pour leur bonne humeur et leur
optimisme*

Dédicaces

*Avec l'aide de Dieu le tout puissant, j'ai pu achever ce travail que je dédie
avec mon affection à :*

Mon très cher père, pour son soutien moral et financier

*Ma tendre mère sans laquelle je ne serai pas là aujourd'hui et qui m'a
procuré tout son amour, sa grande patience et ses sacrifices*

*Mes sœurs : Lemya, Nassima et Lamia qui m'ont apporté un très grand
soutien et qui m'ont surtout supporté durant tout mon cursus*

Mes frères Djawad et Abdel Ilah

Mes neveux et nièce : Ali, Amira, Nadhir et Wanis

Ma belle-famille et particulièrement mon fiancé pour son soutien

*Ma meilleure amie et binôme Zakiya qui m'a soutenu et supporté durant
tout le cursus ne serait-ce qu'essayer de dessiner un sourire sur mon visage*

*Mes amies : Rana, Ikram et Hafsa pour leur bonne humeur et leur
optimisme*

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier en premier lieu ALLAH, le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la volonté et le courage pour mener à bien ce travail

Nous tenons ensuite à remercier nos chers parents qui nous ont soutenu et encouragé tout au long de nos études, et nous ont donné beaucoup d'amour : clé de notre réussite

Nous adressons nos vifs et chaleureux remerciements à notre encadreur Dr BENALLAL. B pour ses précieux conseils et son aide pour l'élaboration de ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de toute notre gratitude et notre considération

Nous remercions aussi nos co-encadreurs : Dr CHERIF. N, Dr RGAGBA. D et Dr MAHIDA. B de nous avoir orienté et encouragé durant la réalisation de notre travail

Nos sincères remerciements vont également au président du jury Dr HAOUAS. D et aux membres de jury : Dr BRIKCI NIGASSA. N, Dr RAHMOUN. L et Mme BENMANSOUR. S qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce modeste travail

Nous exprimons notre reconnaissance à Dr ABOUREJAL. N pour son ambition et son rôle au niveau du département de pharmacie pour l'amélioration de la qualité de notre formation universitaire ainsi que tous les professeurs qui n'ont ménagé aucun effort pour nous transmettre leur savoir

Ainsi, qu'à tout le personnel du service de Biochimie du CHU Tlemcen et de la clinique de Sidi Chaker qui nous ont aidé et permis de réaliser notre travail

*Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches, nos amis et la promotion de 6^{ème} année
Merci à toutes et à tous*

*Nous tenons à citer cette belle phrase de Virgile :
« Heureux celui qui a pu pénétrer les causes secrètes des choses »*

Table des matières	1
Préface	5
Introduction	7

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: l'Athérosclérose

I.1. Définition de la maladie.....	10
I.2. Epidémiologie de la maladie.....	10
I.3. Physiopathologie de la maladie.....	10

Chapitre 2: Dyslipidémie et lipides

II.1. Généralités sur la dyslipidémie.....	14
II.2. Origine des hyperlipidémies.....	14
II.3. Classification des différentes formes de dyslipidémies.....	14
II.3.1. Les dyslipidémies primaires.....	14
II.3.1.1. Type I : Hyperchylomicronémie.....	15
II.3.1.2. Type IIa : Hypercholestérolémie pure :.....	15
II.3.1.3. Type IIb : Hyperlipidémie mixte.....	16
II.3.1.4. Type III : Hyperlipidémie mixte.....	16
II.3.1.5. Type IV : Hypertriglycéridémie endogène.....	16
II.3.1.6. Type V : Hypertriglycéridémie endogène et exogène.....	17
II.3.2. Les dyslipidémies secondaires.....	17
II.4. Lipides et lipoprotéines.....	18
II.4.1. Définition.....	18
II.4.2. Importance biologique des lipides circulants.....	18
II.4.3. Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine.....	19
II.4.3.1. Les lipides circulants.....	19
II.4.4. Structure et classification des lipoprotéines circulantes.....	22
II.4.4.1. Structure générale des lipoprotéines.....	22
II.4.4.2. Classification et nomenclature des lipoprotéines.....	23
II.4.5. Métabolisme des lipoprotéines.....	26
II.4.5.1. Apports lipidiques endogènes.....	26
II.4.5.2. Apports lipidiques exogènes.....	26
II.4.5.3. Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides.....	26
II.4.5.4. Devenir des LDL.....	27
II.4.5.5. Métabolisme des HDL.....	28
II.4.5.6. Lipoparticules.....	30

II.4.5.7. Régulation hormonale.....	31
II.5. Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques.....	32
II.5.1. Schéma général de prise en charge du patient.....	32
II.5.2. Les traitements.....	33
II.5.2.1. Traitement diététique.....	33
II.5.2.2. Traitement médicamenteux.....	33
II.5.3. Les effets indésirables des médicaments hypolipémiants.....	35
II.5.4. Surveillance.....	39
II.5.5. Interaction médicamenteuse.....	41

Chapitre 3: Phytothérapie

III.1. Historique de la phytothérapie.....	43
III.2. Définition de la phytothérapie.....	43
III.3. Les différentes thérapies à base de plantes.....	43
III.3.1 Aromathérapie.....	43
III.3.2 Homéopathie.....	43
III.3.3 Phytothérapie pharmaceutique.....	44
III.4. Les modes de préparation en phytothérapie.....	44
III.4.1. Les tisanes.....	44
III.4.1.1. L'infusion.....	44
III.4.1.2. La décoction.....	44
III.4.1.3. La macération.....	44
III.4.1.4. La digestion.....	45
III.4.2. Les Poudres.....	45
III.4.3. Les Extraits.....	45
III.4.4. Teintures.....	45
III.4.5. Huiles essentielles (HE).....	45
III.4.6. Autre formes galéniques.....	45
III.4.6.1. Alcoolature.....	45
III.4.6.2. Alcoolat.....	46
III.4.6.3. Intrait.....	46
III.4.7. Eaux distillées ou hydrolats.....	46
III.5. Les formes d'utilisations.....	46
III.5.1. Usage interne.....	46
III.5.1.1. Fumigation.....	46
III.5.2. Usage cutanéomuqueux.....	46
III.5.2.1. Par la peau.....	46
III.5.2.2. Par les muqueuses.....	47
III.6. Les principes actifs végétaux.....	48

III.6.1. Définition	48
III.6.2. Diversité des principes actifs d'origine végétale.....	48
III.6.2.1. Alcaloïdes (-ine)	48
III.6.2.2. Hétérosides (ou glycosides).....	48
III.6.2.3. Flavonoïdes (lat. flavus, jaune).....	48
III.6.2.4. Anthocyanes	49
III.6.2.5. Mucilages et gommages	49
III.6.2.6. Les Vitamines	49
III.6.2.7. Tannins	49
III.7. Les avantages de la phytothérapie.....	49
III.8. Les limites de la phytothérapie.....	50
III.9. Quelques plantes ayant un pouvoir hypocholestérolémiant	50

Chapitre 4: Céleri "*Apium graveolens*"

IV.1. Introduction	53
IV.2. Description de la plante.....	54
IV.3. Pays d'origine	55
IV.4. Culture.....	55
IV.5. Description des graines de céleri « =fruit ».....	56
IV.6. Composition et analyse du fruit	56
IV.6.1. Les flavonoïdes	57
IV.6.1.1. Activité cardio-protectrice des flavonoïdes.....	57
IV.7. Contrôle de l'identité	58
IV.8. Propriétés et emplois	58
IV.8.1. Propriétés thérapeutiques du céleri.....	58
IV.8.2. Usages médicinaux des graines de céleri	59
IV.8.3. Recherches en cours	59
IV.9. Précaution d'emploi	59
IV.10. Interactions possibles.....	60
IV.11. Toxicologie	60

PARTIE PRATIQUE

Chapitre 5: Réalisation pratique de l'étude

V.1. Problématique.....	62
V.2. Objectifs	62
V.2.1. Objectif principal	62
V.2.2. Objectifs secondaires	62
V.3. Type de l'étude.....	63
V.4. Population étudiée	63

V.4.1. Définition du cas	63
V.4.1.1. Critère d'inclusion	63
V.4.1.2. Critères d'exclusion	63
V.5. Critères de jugement.....	64
V.6. Recueil des données au moment du recrutement des patients	64
V.7. Saisi et analyse statistique	65
V.8. Déroulement et suivi de l'étude	65
V.9. Matériels utilisés et méthodes	66
V.10. Les conditions du prélèvement.....	66
V.10.1. Manipulateurs	66
V.10.2. Sérothèque.....	66
V.10.3. Centrifugation	67
V.10.4. Dosage du cholestérol	67
V.10.5. Dosage des triglycérides	67
V.10.6. Dosage des HDL-C	68
V.11. Ethique	70
V.12. Traitement statistique des données	70

Chapitre 6: Résultats

VI.1. Introduction.....	72
VI.2.1. Caractéristiques de la population	72
VI.2.1.1. Description des paramètres cliniques	72
VI.2.1.2. Description des paramètres biologiques	76
VI.3. Analyse des résultats.....	78
VI.3.1. Comparaison de la différence des moyennes des taux lipidiques entre les deux prélèvements dans les deux groupes étudiés.....	78
Discussion.....	82
Conclusion.....	88
Listes des abréviations	89
Listes des Figures	91
Listes des Tableaux	92
Bibliographie	93
Annexe.....	100

Depuis leur apparition, les statines ont pris une place importante dans la prescription des hypolipémiants et pour la prévention des maladies cardiovasculaires ; mais l'apparition des effets indésirables de ces médicaments nous a conduit à poser des interrogations concernant la balance bénéfices/risques et à songer à une autre alternative mieux tolérée qui est la phytothérapie vers laquelle la population s'intéresse de plus en plus et qui connaît un renouveau du fait qu'elle soit plus souvent moins invasive pour notre organisme.

Notre travail vise à orienter certains patients vers une phytothérapie utilisant une infusion à base de graines de céleri au lieu d'une prescription automatique des statines en prévention primaire.

Notre objectif est de prouver l'efficacité de la phytothérapie à base de graines de céleri sur la dyslipidémie en mesurant la variation des taux lipidiques durant une période de vingt-cinq jours.

Pour cela, nous avons suivi deux groupes de population de patients ayant une dyslipidémie modérée, le premier prenant une infusion de graines de céleri seulement et le deuxième était déjà sous statines associé à l'infusion de graines de céleri au niveau du service de biochimie du CHU Tlemcen.

Nos résultats ont montré une baisse significative du taux de cholestérol total et celui du mauvais cholestérol pour les deux groupes.

Nous avons également pu noter l'apparition de certains effets bénéfiques que peu ont les graines de céleri.

En conclusion la phytothérapie à base de graines de céleri constitue une bonne initiation pour approfondir la recherche concernant la prise en charge de la dyslipidémie.

Mots clés : dyslipidémie, cholestérol, phytothérapie, graines de céleri.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires concernent le cœur et la circulation sanguine. En Algérie elles représentent la première cause de mortalité et sont responsables d'un décès sur quatre, selon une récente étude réalisée par l'Institut national de Santé publique (INSP) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. La plupart d'entre elles sont la conséquence clinique des complications survenant au niveau des lésions athéromateuse des artères.

Le processus d'athérosclérose se déroule progressivement pendant plusieurs décennies avant la survenue des manifestations clinique. L'infarctus myocardique et les accidents vasculaires cérébraux sont les plus fréquents de ces manifestations. La mise en évidence de l'importance d'une prévention précoce devrait idéalement être instaurée avant la constitution des lésions ou à un stade où celle-ci peuvent encore régresser ; cette prévention nécessite l'identification des facteurs de risque déclenchant l'athérosclérose. Cette dernière atteint les gros vaisseaux et elle est à l'origine de la plupart des autres maladies circulatoires et cérébrales.

Les nombreuses études entreprises, expérimentales ou épidémiologiques, ont permis de montrer que l'athérosclérose est une maladie multifactorielle, et de mettre en évidence des facteurs de risque primaire et secondaires.

Parmi les facteurs de risque primaires, l'étude de Framingham¹ a démontré l'importance du rôle des lipides et tout spécialement de l'hypercholestérolémie dans le déclenchement des lésions.

Les classes pharmacologiques impliquées dans la prise en charge du patient dyslipidémique sont multiples. Les statines sont les médicaments les plus prescrits au niveau mondiale notamment en Algérie, cependant des études de pharmacovigilance révèlent d'énormes effets indésirables nuisibles à la santé des patients (trouble musculaire, trouble de vision, trouble de mémoire...).

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en Occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques, comme l'asthme ou l'arthrite. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers

¹ L'enquête de **Framingham** (5 209 sujets des deux sexes âgés de 31 à 65 ans à l'entrée dans l'étude et suivis 30 ans), a montré que les sujets d'âge moyen qui développaient une maladie coronaire avaient des concentrations de cholestérol total de 2,44 g/l (6,3 mmol/l) contre 2,19 g/l pour la population indemne et que la cholestérolémie totale est également un facteur de risque chez la femme et chez les sujets de plus de 65 ans [2]. Toutefois, chez l'homme et plus encore chez la femme, la valeur prédictive du cholestérol total diminue avec l'âge.

des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques.

Dans notre mémoire nous avons choisi de travailler sur les graines de céleri qui, actuellement, sont utilisées comme un diurétique, parfois pour traiter l'arthrite, la goutte, pour aider à réduire les spasmes musculaires, calmer les nerfs, et à réduire l'inflammation.

Quelques études sur les animaux suggèrent que les extraits de graines de céleri peuvent aider à diminuer la pression artérielle et le cholestérol, ainsi que de protéger le foie contre les substances nocives telles que de fortes doses d'analgésiques [3].

Cependant, La phytothérapie utilisant les graines de céleri ne représente-elle pas un intérêt dans le traitement des dyslipidémies ? n'est elle pas aussi efficace et préventive qu'un médicament conventionnel ?

La recherche bibliographique et l'étude analytique effectuée au sein du service de biochimie du CHU de Tlemcen pendant six mois apportent des résultats et des éléments de réponses à différentes questions.

Ce travail représente une bonne initiation pour une recherche plus approfondie concernant cette problématique.

Notre objectif principal est d'évaluer l'efficacité de la phytothérapie des graines de céleri sous forme d'infusion sur la dyslipidémie et particulièrement sur l'hypercholestérolémie.

Notre but est de montrer l'intérêt de la phytothérapie du faite qu'elle pourrait être utilisée comme traitement initial avant une prescription automatique des statines en préventions primaires, afin de réduire les effets indésirables causés par ces derniers ainsi de privilégier un soin bio et naturel contrairement aux médicaments qui souvent, sont entièrement synthétiques.

CHAPITRE I : L'ATHÉROSCLÉROSE

I.1. Définition de la maladie

Définition de l'OMS en 1958 : «Association de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaire, avec remaniements de la média»[4]

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un remodelage de la paroi artérielle en réponse à des agents d'agression. Cette maladie est divisée en plusieurs stades, avec une évolution variable dans le temps, de quelques jours à plusieurs années.

I.2. Epidémiologie de la maladie

L'incidence de l'athérosclérose et des manifestations cliniques précoces associées est plus élevée en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Irlande, Ecosse...). Elle est beaucoup plus faible en zone méditerranéenne (Espagne, Crète par exemple), dans les pays asiatiques, et d'une manière générale dans le tiers monde. Ainsi la prévalence de l'athérosclérose est bien corrélée au stade d'industrialisation d'une contrée.[5]

I.3. Physiopathologie de la maladie

La paroi artérielle est constituée de trois tuniques superposées : la tunique interne est l'intima. La tunique intermédiaire est la média. La tunique externe, l'adventice. Lors d'une athérosclérose, on assiste à une lésion anatomique touchant les artères. A l'origine, les lipoprotéines, en particulier les LDL, peuvent demeurer prisonnières de protéoglycans sécrétés par les cellules endothéliales au niveau de l'intima des artères. Les cellules endothéliales produisent des radicaux libres qui peuvent venir attaquer l'apo B des lipoprotéines prisonnières de l'intima ou les lipoprotéines qui ne font que traverser la paroi artérielle. La molécule d'apo B ainsi modifiée sera reconnue par le système immunitaire comme étant une substance étrangère et les macrophages recrutés au niveau de la lésion pourront alors les internaliser via les récepteurs scavengers ou le récepteur des LDL oxydés.

Les macrophages accumulent alors massivement du cholestérol et sont ainsi convertis en cellules spumeuses riches en cholestérol. C'est à cette étape que les stries lipidiques apparaissent. Les macrophages présents sur le site de la lésion, avec le concours des cellules endothéliales, produisent des cytokines et des molécules qui entretiennent l'état inflammatoire au niveau de la lésion. Une fois que la réaction inflammatoire est amorcée, elle a tendance à s'amplifier d'elle-même(**figure1**) [6].

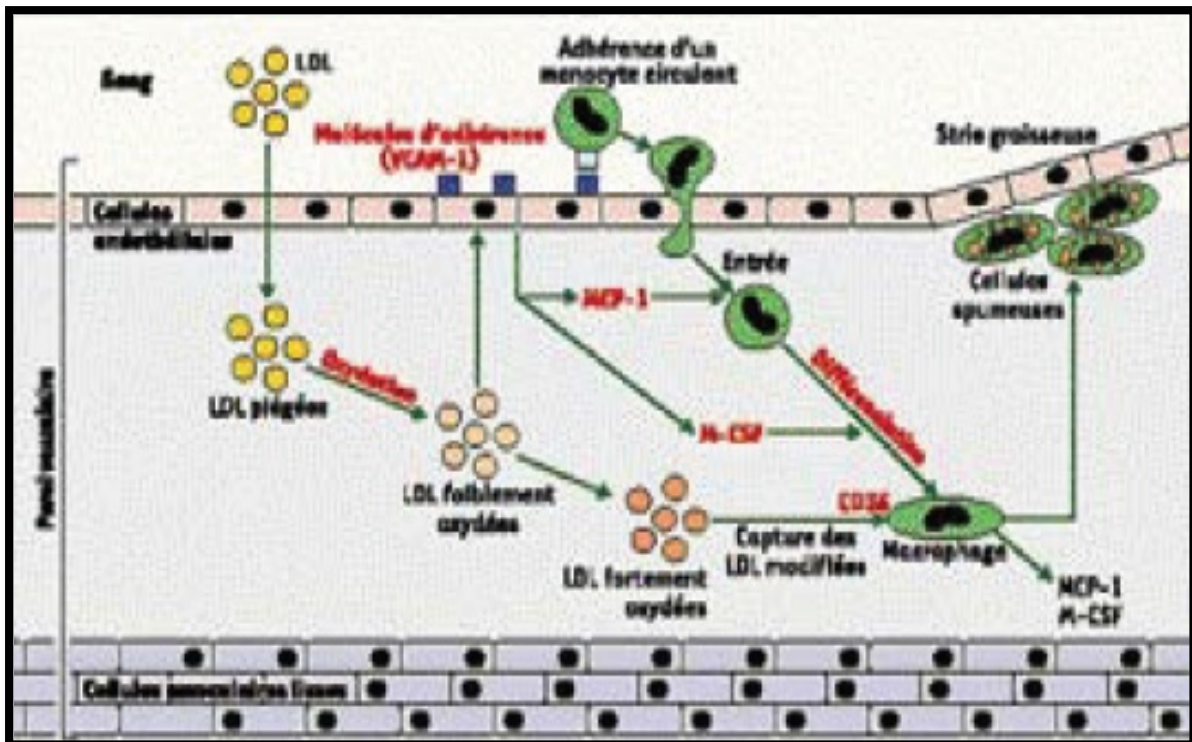


Figure1 : Formation d'une lésion athéromateuse.

Une plaque mature d'athérosclérose est composée de deux éléments : un cœur lipidique et une matrice. Le cœur lipidique est composé de cellules spumeuses, de résidus de cellules spumeuses et de gouttelettes de lipides. La matrice est formée de cellules musculaires lisses qui migrent de la média vers l'intima; elles prolifèrent et modifient leur phénotype afin de former une capsule fibreuse sur le cœur lipidique. La stabilité de la plaque est dictée par le volume et la consistance du cœur lipidique, par l'épaisseur de la matrice fibreuse et par le degré de la réponse inflammatoire. Une rupture de la plaque entraîne la formation d'un thrombus dont le but premier est de colmater la blessure, mais qui est susceptible d'obstruer par le fait même la lumière de l'artère et de provoquer un syndrome ischémique. De plus cette plaque d'athérome est longtemps fragile en surface, des fragments peuvent s'en détacher et, ainsi libérés, aller obstruer des artères plus petites : cerveau (hémiplegie), cœur (infarctus), poumons (embolie pulmonaire).[6]

Type de plaque	Elément principal	Caractéristiques
Type I	Macrophage spumeux	Premières semaines de vie
Type II	Stries lipidiques	Macrophages avec lipides phagocytés
Type III	Lésion intermédiaire	Dépôts lipidiques extra cellulaires
Type IV	Cœur lipidique	Regroupement pour former le cœur lipidique
Type V	Plaque athéromateuse	Fibrose qui isole le cœur (cap fibreuse)
Type VI	Plaque compliquée	Rupture/érosion aboutit des phénomènes thrombotiques

Tableau 1 :Etapes de formation des plaques athéromateuses.[7]

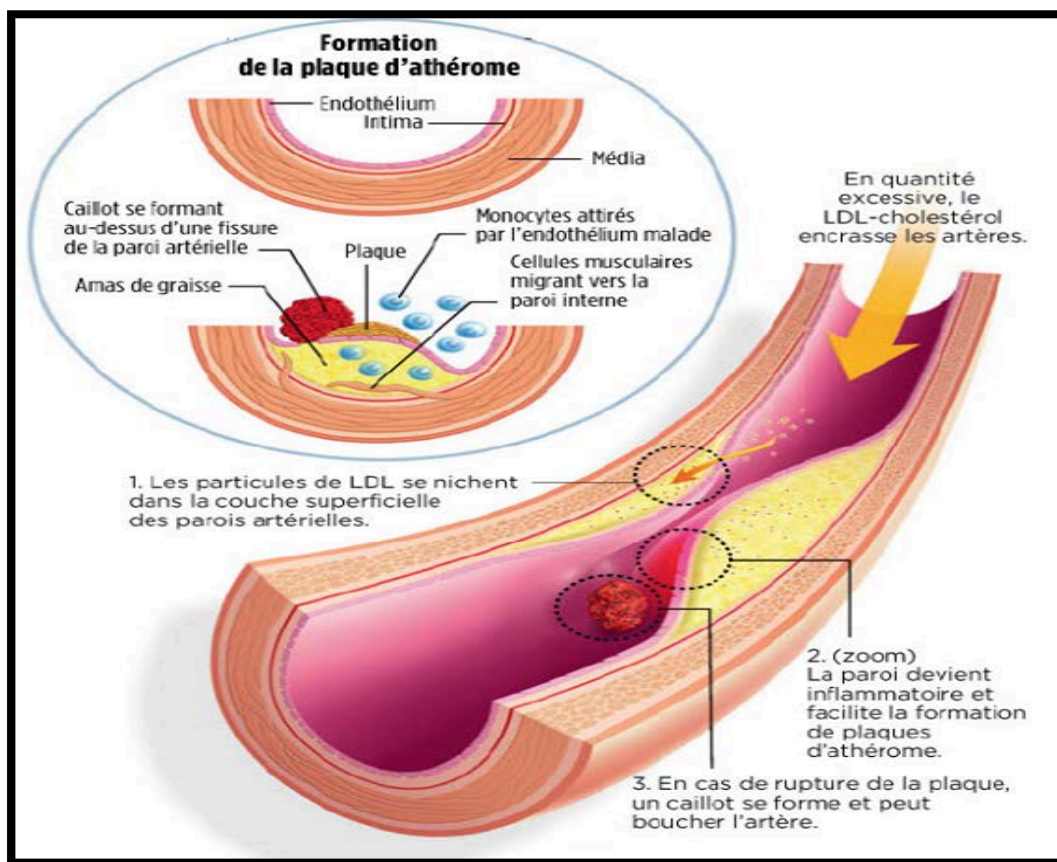


Figure2 : Formation de la plaque d'athérome.

CHAPITRE II : DYSLIPIDÉMIE ET LIPIDES

II.1. Généralités sur la dyslipidémie

La dyslipidémie regroupe l'ensemble de modification qualitative ou quantitative d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines plasmatiques.[8]. On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.[9]

II.2. Origine des hyperlipidémies

Les hyperlipidémies peuvent provenir d'une modification du métabolisme des lipoprotéines qui peut conduire à des hypercholestérolémies (LDL) ou hypertriglycéridémies (VLDL, chylomicron) ou d'une modification des deux métabolismes.

Elles peuvent aussi être secondaires à d'autres pathologies ou à des médicaments.

Des affections mono ou polygéniques peuvent être à l'origine de désordres lipidiques entraînant des troubles dans la synthèse, le transport et catabolisme des lipoprotéines ou de leurs apolipoprotéines. [10]

Des facteurs environnementaux, les habitudes alimentaires sont aussi des facteurs favorisant des hyperlipidémies (l'excès pondéral, la population masculine, le tabagisme, l'origine ethnique...).

Ces connaissances sur l'origine des hyperlipidémies et leurs conséquences sur l'organisme (athéroscléroses, xanthomes et pancréatites aiguës) entraînent nécessairement d'envisager des facteurs de risque et de prévention caractéristiques du profil lipidique du patient.

Cela passe par des mesures hygiéno-diététiques, sur le mode de vie du patient hyperlipidémique et si cela est insuffisant une stratégie thérapeutique.[9-11]

II.3. Classification des différentes formes de dyslipidémies [12-13]

On distingue deux grandes classes :

- Les dyslipidémies primitives (ou primaires).
- Les dyslipidémies secondaires.

II.3.1. Les dyslipidémies primaires

La classification internationale de Frederickson repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines et distingue six phénotypes. La classification française simplifiée de De Gennes reprend ces six phénotypes et les classe en trois grands types.

Classification de De Genne	Classification de Frederickson	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Complications
Hypercholestérolémie	IIa	↑ LDL	↑↑	N	Athérome ++ IDM, AVC
Hypertriglycéridémie	I	↑ chylomicrons	N ou ↑	↑↑	Pancréatite ++
	IV	↑ VLDL	N ou ↑	↑↑	Athérome + Pancréatite+
	V	↑ chylomicrons et VLDL	↑	↑↑	Pancréatite ++ Athérome +
Dyslipidémies mixtes	III	↑ IDL	↑↑	↑↑	Athérome ++
	IIb	↑ VLDL et IDL	↑	↑	Athérome ++

Tableau 2 : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies

II.3.1.1. Type I : Hyperchylomicronémie

Elle correspond à une hypertriglycéridémie exogène. Cette affection est relativement rare puisqu'elle touche 1 individu sur 1 million, et elle est généralement diagnostiquée dans l'enfance.

Elle est liée à un défaut de la LPL, due à une anomalie de l'enzyme elle-même, ou de son activateur physiologique l'apo C-II. Cette baisse d'activité entraîne une accumulation des chylomicrons.

Les signes cliniques associent douleurs abdominales, troubles du transit, anorexie et vomissements. Ils peuvent éventuellement s'accompagner d'une xanthomatose éruptive et d'une hépatosplénomégalie. La complication clinique majeure est la pancréatite aigue toujours contemporaine d'une poussée d'hypertriglycéridémie classiquement supérieure à 10g/l, pouvant parfois atteindre 30g/l.

II.3.1.2. Type IIa : Hypercholestérolémie pure :

Elle correspond à une élévation isolée du LDL-cholestérol (LDL-c) liée à un défaut de son catabolisme. Il en existe deux formes :

- Forme polygénique : liée à l'association de défauts protéiques d'origine génétique et d'erreurs alimentaires ou de médicaments iatrogènes.

- Forme monogénique : connue sous le nom d'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante. Elle découle soit d'une anomalie du LDL-R, soit d'une mutation de l'apoprotéine B100 son ligand ou encore d'une mutation activatrice de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) un inhibiteur naturel du LDL-R.

Le tableau clinique dépend essentiellement de la sévérité de l'hypercholestérolémie. Il est lié aux dépôts extravasculaires de cholestérol entraînant :

-Arc cornéen : dépôts circulaires de couleur blanche.

-Xanthelasma : dépôts lipidiques dans l'angle interne de la paupière supérieure ou inférieure.

-Xanthome tendineux : dépôts touchant essentiellement les tendons d'Achille et les tendons extérieurs des doigts de la main.

Les complications principales sont liées au caractère athérogène de cette forme entraînant ainsi un risque cardio-vasculaire élevé (IDM, AVC...).

II.3.1.3. Type IIb : Hyperlipidémie mixte

Cette hyperlipidémie mixte est caractérisée par l'élévation des triglycérides (VLDL) et LDL-c. Associée à cette élévation, il peut exister une diminution du HDL-c. Cependant les taux sanguins de lipides sont variables et fortement soumis à la diététique.

Globalement fréquente, cette forme présente un fort pouvoir athérogène. On peut retrouver également des dépôts extravasculaires.

II.3.1.4. Type III : Hyperlipidémie mixte

Forme très rare d'hyperlipidémie puisqu'elle concerne 1 sujet sur 10000. Elle est liée au phénotype E2/E2 de l'apoprotéine E sur les lipoprotéines IDL. Les IDL sont moins bien reconnues par le récepteur des LDL entraînant un ralentissement de leur catabolisme et donc une accumulation de celles-ci. Ce phénotype n'est pathogène que s'il est associé une hyper-synthèse de l'apo B due à d'autres anomalies génétiques ou une diététique inappropriée.

La présence de Xanthomes tubéreux est caractéristique mais non systématique. Elle présente également une forte athérogénécité.

II.3.1.5. Type IV : Hypertriglycéridémie endogène

Forme d'hypertriglycéridémie pure qui est souvent asymptomatique. Les manifestations présentes dans le type I sont souvent remplacées par des signes moins spécifiques comme asthénie postprandiale, céphalées et troubles dyspeptiques. Quant aux xanthomes éruptifs, ils n'apparaissent qu'en cas d'hypertriglycéridémie majeure.

Cette forme est appelée forme glucido-alcool-phlethoro dépendante qui s'observe fréquemment chez les sujets obèses, diabétiques ou ayant une consommation excessive d'alcool. Elle se caractérise par une augmentation des VLDL liée à une augmentation de leur synthèse, par augmentation de la lipogénèse hépatique, et une diminution de leur catabolisme

par altération de la LPL. Les complications majeures associent pancréatite aigue et risque athérogène, non présent dans le type I.

II.3.1.6. Type V : Hypertriglycémie endogène et exogène

Ce type se traduit par une augmentation des chylomicrons et des VLDL au sein de la circulation. Cette forme associe donc les caractéristiques cliniques et biologiques des formes I et IV. Elle reste cependant relativement rare comparée à celles-ci.

Il faut noter que lorsque la classification de Frederickson a été élaborée, le rôle du HDL-c n'avait pas encore été mis en évidence, et la lipoprotéine (a) (Lp (a)) n'avait pas été découverte. Cela explique pourquoi ces facteurs n'ont pas été pris en compte.

II.3.2. Les dyslipidémies secondaires

La présence d'une dyslipidémie secondaire doit toujours être évoquée avant de conclure à une dyslipidémie primitive, sans oublier qu'une dyslipidémie secondaire peut être y associée et l'aggraver.

Dans certains cas le traitement de l'affection causale peut suffire à faire régresser l'anomalie lipidique. Il ne faut pas oublier que certains médicaments peuvent également être responsables d'une dyslipidémie. Leur suppression doit être discutée au cas par cas.

Circonstances	Anomalies lipidiques	Anomalies lipoprotéiques
Diabète sucré	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL, (± chylomicron)
Syndrome néphrotique	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Uremie	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Hypothyroïdisme	↑ Chol (± ↑ TG)	↑ LDL, (± ↑ VLDL)
Hépatopathie obstructive	↑ Chol	↑ Lp X (particule vésiculaire riche en cholestérol libre)
Alcoolisme	↑ TG	↑ VLDL, (± ↑ chylomicron)
Hypertension artérielle	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Antagoniste β-adrenergique	↑ TG	↑ VLDL, ↓ HDL
Isotrétinoïne	↑ TG	↑ VLDL (± chylomicron), ↓ HDL

Tableau 3: formes communes d'hyperlipidémie secondaire.

II.4. Lipides et lipoprotéines

II.4.1. Définition

Les lipides, également appelés graisses, sont des substances organiques hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques. Tous certains d'entre eux, les triglycérides constitués d'acides gras à chaîne courte et moyenne (inférieure à 12 atomes de carbone), sont hydrosoluble.

Les lipides sont formés d'acides gras (élément structural commun) unis à d'autres molécules telles que glycérol, cholestérol, et certains alcools particuliers.

Leur quantité dans l'organisme varie avec l'état nutritionnel. Ils sont présents en faible quantité dans toutes les cellules mais sont particulièrement abondants dans des cellules spécialisées appelées les adipocytes [14].

II.4.2. Importance biologique des lipides circulants

- Importance nutritionnelle :

Les lipides sont des constituants indispensables du régime alimentaire du fait, d'une part de leur grande valeur énergétique, d'autre part de leur association avec les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les acides gras essentiels (parfois appelés vitamines F)

- Importance physiologique :

Les lipides ont des rôles métaboliques variés permettant de les classer en lipides de réserve, lipides de structure, et lipides à activité métabolique

- Lipides de réserve :

Constitués à plus de 95% par des triglycérides, ils représentent principalement une réserve d'acides gras mais aussi d'autres substances liposolubles, aussi bien chez les animaux que chez les végétaux [14].

- Lipides de structure :

Ils représentent environ 10% du poids sec de l'organisme et ce taux est constant quel que soit l'état nutritionnel. Ces lipides font partie intégrante des structures cellulaires. Leur grande affinité pour les protéines explique leur localisation préférentielle dans les membranes cellulaires où ils assurent, outre un rôle structural, des fonctions physiologiques importantes.

Leur composition chimique est très variable (phospholipides, esters de cholestérol) et ils sont qualifiés de « complexes » par opposition aux lipides de réserve dits « simples » [14].

- Lipides à activité métabolique :

En plus de leur rôle énergétique et structural, ces lipides ont un rôle fonctionnel important dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes), des diacylglycérols et inositol-phosphate (messagers hormonaux) et des hormones stéroïdes.

II.4.3. Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine

Les lipides circulent dans l'organisme sous forme d'associations complexes entre les composés lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides) et diverses protéines, les apolipoprotéines [14].

II.4.3.1. Les lipides circulants

Ils sont constitués essentiellement de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides.

Les principaux lipides impliqués dans l'athérosclérose sont le cholestérol et les triglycérides.

Les phospholipides sont des éléments structuraux très importants des lipoprotéines mais ils n'interviennent pas directement dans les complications des dyslipoprotéïnémies athérogènes [15].

II.4.3.1.1. Le cholestérol

Il circule pour deux tiers sous forme estérifiée par des acides gras et pour un tiers sous forme libre, seule forme facilement échangeable entre les lipoprotéines circulantes et les membranes cellulaires [16].

Chez l'homme, le cholestérol circulant a une origine principalement endogène mais le taux de synthèse semble modulable par certains facteurs exogènes tels que le régime alimentaire, en particulier la composition en acides gras des divers aliments. Environ 30 pour cent du cholestérol circulant est lié à l'alimentation, la composition des graisses consommées intervenant plus que la quantité ingérée. La nature des protéines alimentaires influence aussi la cholestérolémie. Par exemple, le remplacement des protéines animales par des protéines de soja est associé à une diminution de 20 pour cent de la cholestérolémie chez le sujet normolipidémique et encore plus chez l'hypercholestérolémique [16].

La synthèse du cholestérol, possible dans toutes les cellules est surtout active dans les hépatocytes et les entérocytes. Sa seule voie catabolique est la transformation en acides biliaires qui a lieu au niveau du foie [16].

Les valeurs usuelles de la cholestérolémie sont comprises entre 1,70- 2,00 g/l.

Les études épidémiologiques ont montré qu'en dessous de 1,70 g/l il n'y a pas d'atteinte coronarienne et qu'à partir de 2 g/l le risque vasculaire apparaît et augmente de manière exponentielle avec la cholestérolémie.

Par exemple, entre 2,00 et 2,58 g/l, le risque de décès par infarctus du myocarde double [17].

II.4.3.1.2. Les triglycérides :

Les triglycérides circulants proviennent de 2 sources : l'intestin qui absorbe les graisses alimentaires, surtout constituées de triglycérides et le foie qui synthétise des triglycérides, à partir des nutriments absorbés en période post-prandiale et à partir des lipides de réserve en période de jeûne [14].

Comme pour le cholestérol l'influence du régime alimentaire sur la triglycéridémie est importante. Les acides gras polyinsaturés de la série $\omega 3$, abondants dans les poissons gras, diminuent la triglycéridémie (et la cholestérolémie), par le biais d'une diminution de la synthèse hépatique de VLDL. Si le régime alimentaire est pauvre en graisses et riche en hydrates de carbone, les concentrations de triglycérides et de VLDL augmentent, à la fois chez les sujets normolipidémiques et chez les hypertriglycéridémiques car le foie synthétise davantage de VLDL, et celles-ci sont plus riches en triglycérides que les VLDL normales.

Les valeurs usuelles de la triglycéridémie sont comprises entre (0,45-1,50 g/l).

Le rôle athérogène des triglycérides semble indirect :

-l'augmentation de leur concentration plasmatique est le plus souvent associée à une diminution de celle des HDL anti-athérogènes.

-l'hypertriglycéridémie est associée à des effets délétères non athérogènes mais suspectés d'intervenir dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires [18].

II.4.3.1.3. Les phospholipides :

Les phospholipides interviennent dans les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et intercellulaires, impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire. Leur métabolisme, très complexe et mal connu, se déroule dans le foie, l'intestin et le plasma [18].

II.4.3.1.4. Les acides gras non estérifiés :

Présents dans le plasma en faible concentration (0,05 -0,17 g/l) ils sont transportés par l'albumine et captés au niveau de nombreux tissus utilisateurs (foie, muscles, cœur). En dépit de leur faible concentration plasmatique, ils représentent une part importante du flux des lipides transportés dans le plasma car leur temps de renouvellement est de l'ordre de 2 minutes. Leur concentration plasmatique dépend de l'intensité des réactions métaboliques, lipidiques et glucidiques, du tissu adipeux qui est leur principal lieu de synthèse.

Les acides gras libérés par le tissu adipeux sous l'action des hormones lipolytiques

(catécholamines, glucagon, hormone de croissance) fournissent une part importante de l'énergie consommée par l'organisme.

Le foie synthétise des acides gras mais utilise aussi les acides gras libres non estérifiés, captés après interaction avec l'albumine ou provenant des lipoprotéines captées par endocytose par les cellules hépatiques : résidus de chylomicrons ou de VLDL et sans doute HDL.

Les acides gras sont interconvertis en d'autres acides gras puis réincorporés dans les phospholipides, les triglycérides et les esters de cholestérol des lipoprotéines avant d'être à nouveau sécrétés dans les HDL et les VLDL [19].

En plus du rôle de rétrocontrôle de leur propre biosynthèse, les acides gras non estérifiés sont, dans le foie, des stimulants de la formation des lipoprotéines circulantes et de la biosynthèse du cholestérol. Ils stimulent aussi la néoglucogenèse. Dans le plasma, ils freinent l'activité de la lipoprotéine-lipase [20].

II.4.3.2. Le concept de lipoprotéine :

Les graisses alimentaires absorbées par l'intestin et les lipides endogènes synthétisés par le foie et le tissu adipeux doivent être transportés dans la circulation puis délivrés aux divers tissus et organes pour utilisation ou mise en réserve.

Le concept actuel de "lipoprotéine", en tant que système physico-chimique d'interaction "lipides-protéines" résulte des travaux de Macheboeuf qui a montré que les lipides, insolubles dans l'eau, ne peuvent être transportés dans le plasma que grâce à leur association avec une ou plusieurs protéines spécifiques, différentes de l'albumine et des globulines[21].

Ces protéines spécifiques sont appelées apolipoprotéines ou apoprotéines (apo: sur, à côté de).

Ainsi les lipoprotéines plasmatiques constituent un système de macromolécules complexes résultant de l'association de protéines spécifiques et de différents lipides, ce qui permet à ces derniers d'être véhiculés dans la circulation sous forme soluble [22].

Le rôle physiologique principal des lipoprotéines circulantes est d'assurer le transport et la distribution des lipides exogènes et endogènes et des substances liposolubles entre les différents tissus impliqués dans leur métabolisme.

Les lipoprotéines plasmatiques comprennent plusieurs familles de lipoprotéines différentes, qui ont une composition lipidique et apoprotéique variable, tant qualitativement que quantitativement (**Tableau 4**). Cette variabilité confère d'importantes différences fonctionnelles à leurs constituants lipidiques. Ainsi, une cholestérolémie totale donnée n'a pas la même signification selon les lipoprotéines qui transportent ce cholestérol.

II.4.4. Structure et classification des lipoprotéines circulantes

II.4.4.1. Structure générale des lipoprotéines

Elles possèdent une structure générale commune [22].

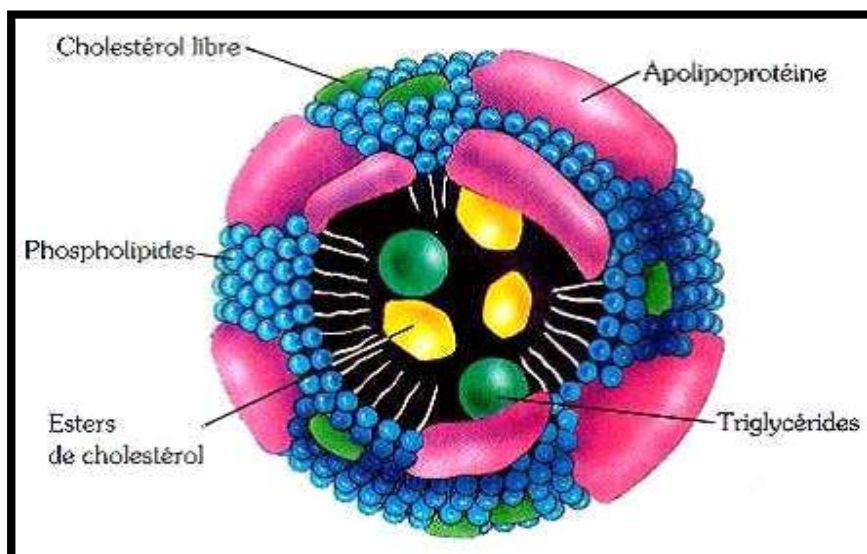


Figure 3 : structure générale de lipoprotéine

La plupart des lipoprotéines circulantes ont une structure sphérique dans laquelle on distingue une partie centrale plus ou moins volumineuse, entourée d'une couche périphérique.

Le noyau central comprend les lipides apolaires, strictement insolubles dans l'eau : triglycérides et cholestérol estérifié.

La couche périphérique est constituée par les lipides polaires assemblés en une monocouche de phospholipides dans laquelle s'insèrent des molécules de cholestérol non estérifié et par les apolipoprotéines liées de façon non covalente aux lipides(**Figure3**).

La cohésion interne de l'édifice lipoprotéinique est assurée par des liaisons hydrophobes entre les chaînes aliphatiques des acides gras des lipides et les chaînes aliphatiques des acides aminés apolaires des protéines ainsi que par des liaisons ioniques entre les groupes polaires des régions hélicoïdales des apoprotéines et ceux des phospholipides adjacents.

Deux propriétés méritent d'être soulignées car elles ont des implications physiologiques importantes :

-la couche périphérique des lipoprotéines a une structure qui ressemble à celle des membranes plasmiques des cellules.

-les apoprotéines peuvent être séparées en 2 catégories, les apoprotéines structurales intégrées dans la couche périphérique et ne pouvant la quitter, et les apoprotéines libres, faiblement liées qui font l'objet d'échanges entre lipoprotéines.

Les différentes familles de lipoprotéines plasmatiques partagent ces caractères

structuraux (sauf les HDL naissantes) mais diffèrent nettement entre elles quant à leur métabolisme et leur rôle physiologique.

En effet, entre leur synthèse et leur catabolisme, elles font l'objet d'échanges de constituants lipidiques et apoprotéiques, entre elles et avec les tissus, et subissent ainsi des remaniements permanents.

Les apoprotéines jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des lipoprotéines et on dit parfois qu'elles constituent la partie "intelligente" des lipoprotéines (**Tableau 4**) Elles conditionnent en effet :

- la formation des lipoprotéines (rôle structural)
- les interactions des lipoprotéines avec leurs récepteurs cellulaires
- la régulation de l'activité d'enzymes impliquées dans leur métabolisme [23].

II.4.4.2. Classification et nomenclature des lipoprotéines

La classification des lipoprotéines, encore actuellement universellement utilisée en biologie clinique est basée sur 2 propriétés physiques :

-la charge électrique : les lipoprotéines ont une charge électrique variable selon leur composition protéique.

-la densité hydratée : les lipoprotéines ont une densité hydratée qui varie principalement avec leur richesse relative en lipides [23].

II.4.4.2.1. Classification selon la mobilité électrophorétique

Les lipides polaires et les apoprotéines de la couche périphérique confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur séparation lorsqu'un échantillon de sérum est soumis à l'action d'un champ électrique.

La première classification des lipoprotéines a été proposée par Blix et al 48 qui montrèrent que les lipides d'un plasma normal ont une migration électrophorétique équivalente à celle des $\alpha 1$ et β globulines sur support de papier.

Puis l'emploi d'autres supports (papier avec tampon albumineux, gel d'agarose) permit de mettre en évidence la présence de lipoprotéines au niveau du dépôt et en position $\alpha 2$ (pré-bêta).

L'électrophorèse de zone a été la première technique permettant une classification des lipoprotéines plasmatiques en 4 fractions nommées :

- chylomicrons, lipoprotéines ne migrant pas
- bêta lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des bêta globulines
- pré-bêta lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des alpha 2 globulines
- alpha lipoprotéines, de mobilité comparable à celle des alpha 1 globulines

La séparation électrophorétique des lipoprotéines plasmatiques est facile à mettre en œuvre et couramment utilisée en biologie clinique pour typer les dyslipoprotéïnémies [24].

II.4.4.2.2. Classification selon la densité hydratée :

Du fait de leurs constituants lipidiques, les lipoprotéines ont une densité hydratée inférieure à celle des protéines, et variable selon les fractions. Cette propriété permet de les séparer des protéines et entre elles par ultra centrifugation de flottation, mais il s'agit d'une technique longue, onéreuse et délicate surtout utilisée dans les laboratoires de recherche [25].

On utilise plutôt l'électrophorèse pour séparer les lipoprotéines : cette technique plus rapide que l'ultracentrifugation, se prête bien à des déterminations en série.

Ainsi les chylomicrons correspondent aux lipoprotéines ne migrant pas, les VLDL correspondent aux prébêta lipoprotéines, les LDL correspondent aux bêta lipoprotéines et les HDL correspondent aux alphalipoprotéines [26].

Enfin, sur gel d'agarose simple, la lipoprotéine (a) migre dans une zone très proche des VLDL voire confondue avec elles.

Classe de lipoprotéine	Densité g/ml	Diamètre nm	Composition lipidique en %	Apoprotéines majeures	Mobilité électrophorétiques
Chylomicrons et ramnants	<< 1,006	80-500	Cholestérol: 6 TG : 90 PL : 4	apoB-48, apoA-I, apoA-II, apo	Reste à l'origine
VLDL	<1,006	30-80	Cholestérol: 25 TG : 55 PL : 20	apoB-100, apoE, apoC- II/III	Pré-béta
IDL	1,006-1,019	25-35	Cholestérol : 50 TG : 5 PL : 45	apoB-100, apoE, apoC- II/III	Pré-béta lente
LDL	1,019-1,063	18-25	Cholestérol: 60 TG : 30 PL : 10	apoB-100	Béta
HDL	1,063-1,210	5-12	Cholestérol: 35 TG : 5 PL : 60	apoA-I, apoA-II, apoC-II/III	Alpha
Lp(a)	1,055-1,085	30		apoB-100, apo(a)	Pré-béta lente

Tableau 4 : Caractéristiques des principales classes de lipoprotéines [27].

II.4.5. Métabolisme des lipoprotéines [28]

Les lipoprotéines sont synthétisées avec des lipides d'origine endogène ou exogène.

II.4.5.1. Apports lipidiques endogènes

La synthèse endogène de triglycérides est effectuée dans le foie à partir du glucose.

Les acides gras libres peuvent être libérés par l'adipocyte et transportés par la sérum albumine jusqu'au foie où ils participeront également à la synthèse endogène des triglycérides.

Le cholestérol peut être synthétisé à partir de l'acétyl CoA et cette synthèse représente 800 mg/jour.

II.4.5.2. Apports lipidiques exogènes

Les lipides alimentaires sont d'origine végétale (riches en acides gras (AG) insaturés) et animale (AG saturés). Ces AG sont apportés sous forme de triglycérides et de phospholipides.

L'apport de cholestérol est de 200 mg/j.

Ces lipides sont dégradés dans le tube digestif avec la lipase pancréatique et l'intervention des sels biliaires. Ces sels biliaires permettent la fixation de la colipase activatrice de la lipase et ont une action émulsionnante sur les graisses (en absence de sels biliaires lors de l'obstruction du canal cholédoque par des calculs ou une tumeur, les selles seront riches en graisses non dégradées ce qui provoquera une stéatorrhée).

Les catabolites lipidiques obtenus, AG, Glycérol, monoglycérides et diglycérides sont absorbés par la muqueuse intestinale.

II.4.5.3. Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides

II.4.5.3.1. Origines des chylomicrons et des VLDL :

Les lipoprotéines riches en triglycérides sont synthétisées par l'intestin pour les chylomicrons et une faible partie des VLDL (20 %) avec des lipides d'origine exogène. Ces lipoprotéines d'origine intestinale sont libérées dans la lymphe puis circulent dans le sang. Les VLDL sont principalement synthétisées par le foie avec des triglycérides d'origine endogène.

Chylomicrons et VLDL vont subir l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) de l'endothélium des capillaires qui dégradera leurs triglycérides en AG et glycérol.

La LPL est activée par l'apo CII cédée préalablement par les HDL, véritables « réservoirs d'apo C ». Les AG libérés peuvent soit subir la β oxydation et libérer de l'énergie pour différents tissus, soit être stockés par les adipocytes sous forme de triglycérides de réserve.

II.4.5.3.2. Devenir des chylomicrons et VLDL :

Après l'action de la LPL sur ces deux lipoprotéines, les chylomicrons sont transformés en particules résiduelles ou « remnants » et les VLDL en lipoprotéines intermédiaires, les IDL. Les « remnants » sont reconnus par le récepteur à apo B/E du foie et sont dégradés.

Plusieurs types de récepteurs ont été décrits proches du récepteur-LDL en particulier le « LDL Receptor Related Protein » ou LRP qui permet aussi l'épuration des « remnants » avec reconnaissance de l'apo E.

De même les lipoprotéines intermédiaires IDL tout en continuant à subir l'action de la LPL, viendront également se fixer sur les récepteurs hépatiques. Les apo E3 et E4 sont reconnues par ces récepteurs mais pas l'apo E2 ce qui pourra provoquer une hyperlipoprotéïnémie avec accumulation d'IDL. Les IDL subissent alors l'action probable de la triglycéride lipase hépatique pour être transformées en LDL.

II.4.5.4. Devenir des LDL

Les LDL ainsi formées se composent d'apo B, de cholestérol libre et estérifié.

Elles circulent dans le sang vers les tissus périphériques et le foie. Elles sont reconnues par les récepteurs à apo B/E. Une anomalie quantitative ou qualitative du récepteur apo B/E ou une modification de la LDL pourra entraîner une dyslipoprotéïnémie.

Après fixation sur le site récepteur, la LDL est internalisée et dégradée en cholestérol libre, acide gras et acides aminés de l'apo B.

Le cholestérol libre pourra :

- être utilisé pour la structure des membranes.
- être stocké sous forme de cholestérol estérifié. Une enzyme, l'acyl cholestérol acyltransférase (ACAT) permet en effet d'estérifier le cholestérol intracellulaire avec des acyl-coenzymes A.
- inhiber la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA réductase, enzyme régulatrice de la synthèse du cholestérol.
- inhiber la synthèse des récepteurs à apo B/E.

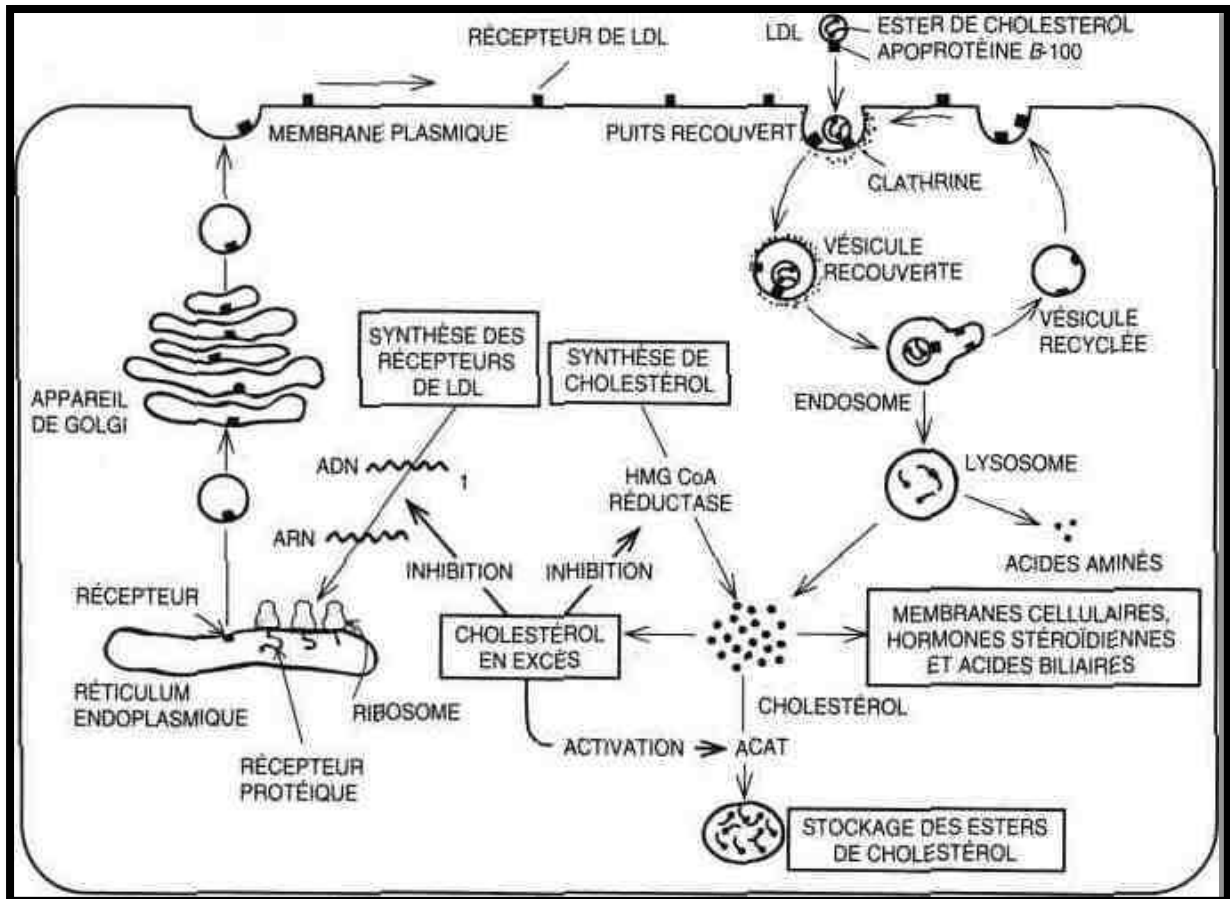


Figure 4 Captation et métabolisme intracellulaire du cholestérol (selon Brown et Goldstein).

Certaines LDL ne sont pas captées par les récepteurs à apo B/E car elles sont modifiées, surtout par peroxydation ou acétylation. Elles sont alors catabolisées par la voie du récepteur «scavenger» des macrophages. Ce récepteur n'est pas régulé par le taux de cholestérol et le macrophage pourra absorber un excès de LDL et se transformer en cellule spumeuse. Ce mécanisme peut être une des causes de l'installation de la lésion athéroscléreuse.

Le cholestérol libre cellulaire en excès pourra être pris en charge par les HDL («efflux » du cholestérol) pour être ramené au foie et y être dégradé.

II.4.5.5. Métabolisme des HDL

Les HDL plasmatiques ont plusieurs origines : sécrétion par l'intestin et par le foie, formation à partir des chylomicrons et des VLDL. Au cours de la lipolyse, il y a en effet des échanges permanents de lipides et d'apolipoprotéines entre les différentes classes de lipoprotéines. Les phospholipides et l'apo A sont détachés de la surface des lipoprotéines riches en triglycérides lors de la lipolyse et contribuent à la synthèse des HDL.

Les HDL ont été divisées en quatre sous classes : HDL1, HDL2, HDL3 et les lipoprotéines de très hautes densités (VHDL). HDL2 et HDL3 sont les plus importantes et correspondent aux principales étapes métaboliques.

Les premières HDL libérées dans la circulation sanguine ou HDL naissantes sécrétées par les hépatocytes ne contiennent pas de cholestérol estérifié. Elles ont une forme de disque.

Au fur et à mesure, la particule s'enrichit en cholestérol et phospholipides. Après l'estérification du cholestérol par la LCAT, le cholestérol estérifié hydrophobe se localisera au centre et transformera les disques en sphères : les HDL3.

Ces HDL3 sont des HDL de petite taille et de haute densité qui sont capables de recevoir du cholestérol et de continuer à l'estérifier avec la LCAT. Elles se transforment en HDL de plus grande taille, les HDL2 de densité plus légère car plus riches en triglycérides, qui sont des transporteurs de stérides vers le foie ou les autres lipoprotéines VLDL et LDL.

Il y a un cycle permanent de conversion de HDL2 en HDL3 avec intervention de la lipase hépatique (représenté dans la **(figure 5)**).

Les HDL ont plusieurs fonctions :

- intervenir dans la lipolyse des chylomicrons et VLDL en leur transférant l'apo CII activateur de la LPL et récupérer, après la lipolyse, des particules de phospholipides, cholestérol libre et apoprotéines ;

- intervenir dans le transport « reverse » ou efflux du cholestérol avec quatre étapes :

- récupérer l'excès de cholestérol libre des tissus périphériques avec l'intervention d'un récepteur spécifique à HDL. Il s'agit alors de la sous classe : HDL3.

- permettre l'estérification du cholestérol libre par la LCAT pour libérer les sites périphériques de la lipoprotéine. Après estérification, étant hydrophobe, il forme le noyau des HDL .

- échanger ce stéride ainsi formé contre des triglycérides des LDL grâce à une protéine permettant cet échange, la CETP (« cholesteryl ester transfer protein ») ;

- ramener au foie le cholestérol des tissus non échangé avec les triglycérides des LDL. HDL2 est donc la vraie lipoprotéine antiathérogène puisqu'elle épure l'excès de cholestérol (20 à 30 % des HDL totales).

Au niveau du foie le cholestérol libre peut alors être éliminé dans la bile ou servir à la synthèse des acides biliaires. La lipase hépatique, en hydrolysant les triglycérides et les phospholipides des HDL2 permettrait leur retour dans la circulation sous forme de HDL3.

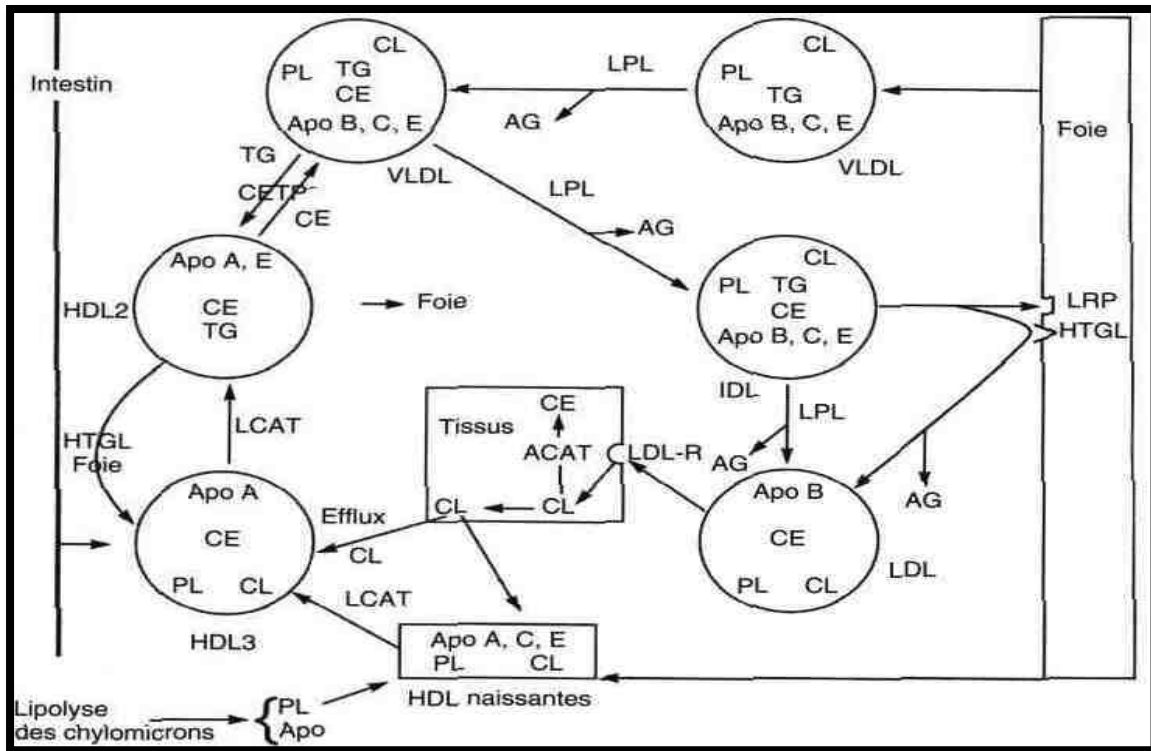


Figure 5 • Métabolisme des lipoprotéines.

II.4.5.6. Lipoparticules

Chaque classe de lipoprotéines est elle-même un mélange hétérogène de « lipoparticules » distinctes, de nature et de signification biologique différente.

Chaque lipoparticule est définie non plus par sa densité mais qualitativement par son contenu en apolipoprotéines.

Les unes ne comportent qu'une apolipoprotéine, exemple : la Lp AI qui ne contient que de l'apo AI. D'autres plus complexes contiennent plusieurs apolipoprotéines, exemple : la Lp-B-CIII-E.

Les particules contenant l'apo AI (principalement les HDL) comportent deux populations : les Lp AI et les Lp AI-AII :

- Les Lp AI sont riches en LCAT et en CETP et ont également un très faible taux d'apo AIV. Ces lipoprotéines sont responsables de l'efflux de cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

- Les Lp AI-AII n'ont pas cette propriété.

Une autre lipoparticule est différente par son apoprotéine : la lipoprotéine (a) ou Lp (a).

C'est une lipoparticule caractérisée par une apoprotéine (a) (20 %), glycoprotéine liée par un pont disulfure à une apo B100 (60 %). Elle a longtemps été considérée comme une LDL. A l'état physiologique tous les sujets la possèdent.

Son analogie avec le plasminogène provoque sa liaison avec les glycosaminoglycannes et protéoglycannes. Elle pourrait avoir une fonction régulatrice de l'équilibre « coagulation-fibrinolyse ».

Elle est très athérogène et représente un facteur de risque indépendant pour une concentration plasmatique supérieure à 0,3 g/l.

II.4.5.7. Régulation hormonale

Elle porte essentiellement sur le métabolisme des triglycérides dont l'importance énergétique est fondamentale. La lipogénèse (synthèse des TG) et la lipolyse (catabolisme des TG) sont régulées par différentes hormones (**figure 6**).

On notera dans ce schéma simple l'importance de l'insuline et le fait que les facteurs stimulant la lipase hormonodépendante du tissu adipeux sont tous des facteurs hyperglycémiant. Ainsi la production d'énergie à partir de glucose ou à partir d'acides gras peut-elle être équilibrée [28].

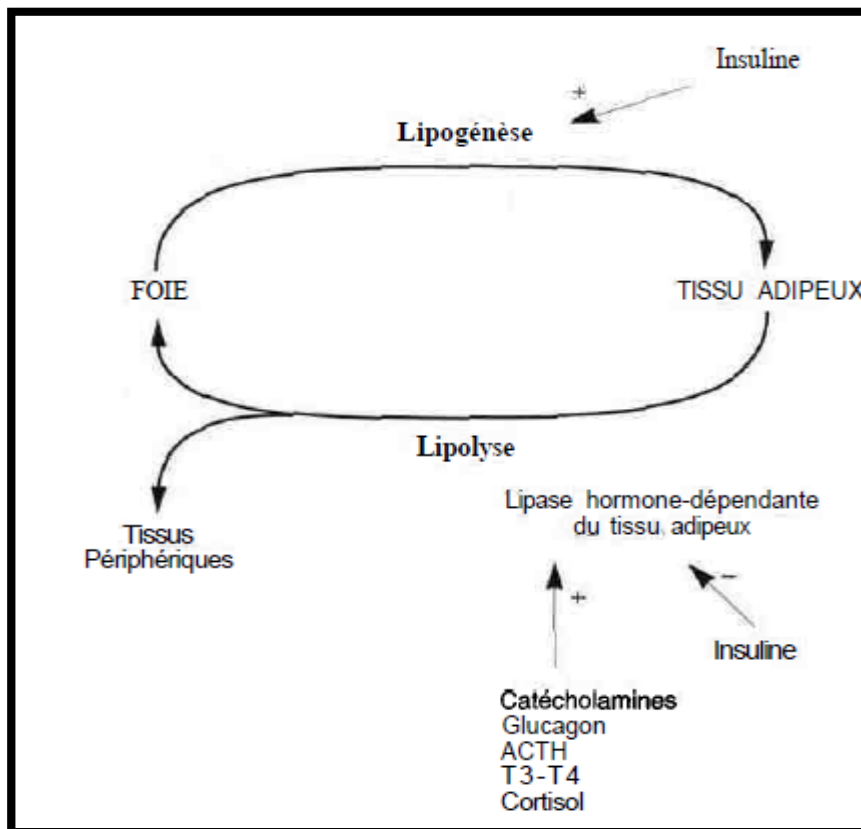


Figure 6 • Régulation hormonale de la lipogénèse et de la lipolyse

II.5. Prise en charge thérapeutique des patients dyslipidémiques

II.5.1. Schéma général de prise en charge du patient

-Règle générale

Tout sujet ayant un LDL-cholestérol $> 1,60$ g/l (4,1 mmol/l), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une prise en charge diététique, afin de modifier son mode de vie et son alimentation.

Le traitement diététique sera toujours associé à des conseils d'activité physique régulière, comme par exemple, la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes.

Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA.

-Règles de prise en charge du patient dyslipidémique en prévention primaire.

- Le traitement diététique sera proposé en monothérapie pour une période minimum de 3 mois.

- Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. La négociation d'objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient, est la clé du succès et de la pérennisation du régime diététique. Ainsi, il convient d'éviter les régimes trop restrictifs conduisant à des déséquilibres alimentaires et à des troubles du comportement alimentaire.

- Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint au-delà de 3 mois d'un régime diététique bien conduit, une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDLcholestérol, doit être instituée, en complément du traitement diététique.

-Règles de prise en charge du patient à haut risque cardiovasculaire en prévention secondaire ou à risque équivalent.

- Le traitement médicamenteux hypolipémiant et la dose prescrite, doivent être par principe ceux qui ont fait leurs preuves dans des grands essais d'intervention (Cf. AMM des produits). L'habitude est de commencer par une posologie faible et de l'augmenter par la suite en fonction de l'efficacité et de la tolérance. L'utilisation de fortes doses voire d'association d'hypolipémiants est à envisager au cas par cas et ne doit pas se faire au détriment d'une bonne tolérance et observance du traitement ;

- Le traitement médicamenteux doit être institué le plus précocement possible associé à la prescription diététique et à la correction des autres facteurs de risque (sédentarité, tabagisme, surpoids...) .

- Il n'existe pas de preuve absolue permettant de définir un objectif thérapeutique : il dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations

initiales du cholestérol). La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDL-cholestérol inférieures à 1 g/l (2,6 mmol/l). Pour certains patients en prévention secondaire coronaire, des données récentes seraient en faveur d'un objectif thérapeutique plus bas sous traitement (stratégie dite « intensive »). Le rapport bénéfice/risque de cette stratégie « intensive » reste à être évalué précisément. En effet, l'utilisation de fortes doses de statine est associée à un risque musculaire et/ou hépatique plus important [9].

II.5.2. Les traitements

II.5.2.1. Traitement diététique

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

Un traitement diététique adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel, et associé à la pratique d'exercices physiques réguliers, permet d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas. Il doit pour cela être instauré avec la conviction du prescripteur et celle du patient.

Les modifications du régime alimentaire comprennent quatre catégories de mesures :

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

En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les mesures nutritionnelles et l'activité physique doivent, le plus souvent, permettre à elles seules d'atteindre les objectifs thérapeutiques [9].

II.5.2.2. Traitement médicamenteux

Lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire, les principales classes de médicaments indiquées dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont :

- statines,
- fibrates,
- résines,
- inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol,
- acide nicotinique.

Il est recommandé de prescrire des traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques, par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité biologique.

Ainsi, hormis la rosuvastatine, et dont les études de morbi-mortalité sont en cours, toutes les statines ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec le plus haut niveau de preuve : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine et simvastatine. D'autres hypolipémiants ont également montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire (gemfibrozil, colestyramine).

Les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies primaires.

- Hypercholestérolémies pures ou mixtes :

En cas d'élévation du LDL-cholestérol (hypercholestérolémies pures ou mixtes), les statines, hormis la rosuvastatine, sont le traitement de première intention. La rosuvastatine est à utiliser en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante des autres statines.

En deuxième intention, peuvent être utilisés les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe), les fibrates ou l'acide nicotinique.

La posologie du traitement et le choix d'une combinaison dépendent de paramètres difficiles à codifier (âge, tolérance, efficacité, observance).

- Hypertriglycéridémies :

L'élévation isolée des concentrations sériques des triglycérides entre 1,5 et 4 g/l (1,7 et 4,6 mmol/l), nécessite avant tout un traitement diététique spécifique (réduction pondérale associée à une activité physique, réduction des glucides simples, réduction de la consommation d'alcool). Cependant, en cas d'hypertriglycéridémie pure (exclusive) réfractaire à la diététique, le recours aux fibrates semble justifié si les concentrations sériques des triglycérides restent au-delà de 4 g/l (4,6 mmol/l) (Accord professionnel).

- HypoHDL-émie :

L'hypoHDL-émie est un facteur de risque cardiovasculaire, le plus souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète de type 2 ou une obésité.

Elle justifie et nécessite la correction de l'hypertriglycéridémie, l'équilibre du diabète de type 2, la correction de la surcharge pondérale.

En prévention secondaire, en cas d'échec de la diététique, une hypertriglycéridémie avec un LDL-cholestérol < 1,0 g/l et un HDL-cholestérol < 0,40 g/l, peut justifier la prescription d'un fibrate.

- Associations d'hypolipémiants :

Certains patients à haut risque peuvent nécessiter en deuxième intention une association d'hypolipémiants.

Le choix de l'association dépend de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie :

-pour abaisser le LDL-cholestérol, les associations statine+ézétimibe et statine+résine sont possibles .

-pour agir sur les triglycérides et le HDL-cholestérol, l'association statine+acide nicotinique est possible. L'association statine+fénofibrate est classiquement déconseillée ; elle peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse.

- Surveillance du traitement :

Une fois instauré, le traitement médicamenteux, comme le traitement diététique, doit être poursuivi au long cours, tout en faisant l'objet de réévaluations périodiques. L'efficacité maximale du traitement est obtenue en 4 semaines environ [9].

II.5.3. Les effets indésirables des médicaments hypolipémiants

Les statines ont bénéficié d'un essor sans précédent dans le domaine de la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, du fait de leur utilisation au long cours et de leur but préventif vis-à-vis de ces maladies, elles doivent faire preuve d'un profil de tolérance irréprochable.

Avec l'augmentation importante des prescriptions de statines, on a vu apparaître parallèlement une augmentation des notifications d'effets indésirables. Le retrait de la cérivastatine en août 2001 ne fait que démontrer que les statines sont loin d'être des molécules anodines. Comme avec tout médicament, il existe toujours un risque néfaste associé à l'effet thérapeutique recherché.

II.5.3.1. Effets indésirables musculaires

Les effets musculaires des statines représentent les effets les plus préoccupants de ces médicaments. Ils sont connus depuis les débuts de leur utilisation clinique et ont largement défrayé la chronique à l'occasion du retrait de la cérivastatine du marché mondial le 8 août 2001. Cette statine a été à l'origine de rhabdomyolyses sévères dont au moins une centaine de cas de par le monde, d'évolution fatale.

La rhabdomyolyse correspond à un syndrome lié aux conséquences d'une destruction du muscle strié, avec libération de quantités importantes de myoglobine. Elle peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique avec une élévation très importante du taux sanguin des CPK, souvent au-delà de 30-40N, et de la

myoglobine. Sur le plan clinique, myalgies souvent très intenses, crampes et faiblesse musculaire peuvent être observées. Si la lyse musculaire est importante, le tableau clinique s'accompagne d'un déficit moteur et d'un empâtement musculaire, et peut surtout se compliquer d'insuffisance rénale aiguë qui fait toute la gravité de l'atteinte. En pratique, tout symptôme musculaire inexplicable apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. Au-delà de 5N, le traitement par statines doit être interrompu.

D'une manière générale, le délai de survenue d'une rhabdomyolyse pour tous les hypolipémiants est de deux à trois mois après le début du traitement. Cependant, des délais extrêmes de deux jours à deux ans existent. Les délais de régression, après interruption du traitement varient de quelques jours à plusieurs mois.

La myotoxicité survenant sous traitement par statine est un effet de classe. En effet elle apparaît avec toutes les molécules. L'incidence des effets secondaires myotoxiques est dose dépendante [29].

Dans l'essai ASCOT, chez 10 305 patients, 1 cas de rhabdomyolyse est survenu sous atorvastatine versus aucun sous placebo. La fréquence des rhabdomyolyses est donc difficile à évaluer. Elle est estimée entre 0,08% et 0,5% des patients traités [30].

II.5.3.2. Les effets liés à l'hépatotoxicité

Les médicaments qui sont métabolisés par le foie peuvent provoquer des troubles hépatiques, notamment des élévations des transaminases. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase varient dans leur degré de concentration hépatique. Ceci s'explique par leur différence de lipophilie et de coefficient de partition dans les tissus. Cependant, le degré de dysfonctionnement hépatique associé aux statines semble être similaire lorsqu'il est analysé dans différents essais cliniques et études de tolérance. Une toxicité hépatique est arbitrairement définie par une augmentation des ALAT et des ASAT supérieures à 3 fois la normale sur deux mesures successives [31].

II.5.3.3. Effets oculaires

Les agents qui interrompent la synthèse du cholestérol au niveau d'une des dernières étapes ont été responsables d'opacification du cristallin chez les animaux et les humains. De ce fait une attention particulière a été portée aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur leur rôle éventuel dans la formation de cataracte.

Les molécules lipophiles peuvent pénétrer beaucoup plus facilement le cristallin que les molécules hydrophiles. Elles sont donc susceptibles d'engendrer plus aisément une opacification du cristallin soit à cause d'une réduction excessive de cholestérol à l'intérieur de la lentille, soit à cause d'une accumulation de la molécule dans le tissu [31-32].

Le Dr Carolyn Machan (université de Waterloo, Canada) et ses collègues ont utilisé les données d'une vaste étude Canadienne intitulée *Waterloo Eye Study*. Les participants à l'étude (près de 6500) ont été divisés en plusieurs groupes : les diabétiques non utilisateurs de statines (une classe de médicaments anti-cholestérol), les diabétiques utilisateurs de statines et les non diabétiques.

En tenant compte des différents paramètres pouvant influencé les résultats les chercheurs ont constaté que le diabète augmentait le risque de cataracte de 86% à lui seul.

L'utilisation de statines augmente le risque de 57%. Selon les chercheurs, l'explication biologique de ces résultats est que *"la membrane du cristallin à besoin de beaucoup de cholestérol pour son développement et pour maintenir sa transparence."* Ils ajoutent : *"Un risque plus élevé de cataracte a été observé chez l'animal comme chez l'homme en cas de déficit génétique en cholestérol et il existe un risque que l'utilisation de statines diminue la disponibilité du cholestérol au niveau de l'œil [33]."*

II.5.3.4. Les statines et l'apparition du diabète

De nouvelles données provenant d'une vaste méta-analyse des principaux essais sur les statines suggère que les médicaments LDL-cholestérol augmentent le risque de développer le diabète sucré d'environ 9% Soit 1 cas supplémentaire de diabète pour 225 personnes traitées par statine durant 4 ans estiment les investigateurs, Sur les 13 essais cliniques retenus, 6 seulement avaient déjà évalué l'incidence du diabète. Pour les 7 autres, les auteurs de la méta-analyse ont demandé aux différentes équipes d'investigateurs de procéder à l'évaluation de l'incidence du diabète dans leurs essais respectifs. Sur les 91 140 participants aux 13 essais retenus, 4278 ont développé un diabète au cours d'un suivi médian de 4 ans : 2226 sous statine et 2052 sous traitement comparatif. Soit une augmentation de l'incidence du diabète sous statine de 9 % (IC 95 % : 1,02-1,1), avec une faible hétérogénéité entre les essais. L'analyse en méta régression fait ressortir un risque plus élevé dans les essais ayant les populations les plus âgées [33].

Une autre méta-analyse à révélé une augmentation significative du risque de diabète associés à l'utilisation des statines dans les hautes doses. En comparaison avec la thérapie dose modérée dans cinq essais sur les statines, les enquêteurs indiquent que le traitement avec des statines à forte dose augmente le risque de diabète de 12% [34].

L'utilisation des statines chez les femmes ménopausées est associée à un risque significativement accru de diabète sucré, les Nouvelles données de l'Initiative sur la santé des femmes (WHI) indiquent que le risque de diabète est plus élevée que celle suggérée par les études précédentes, les enquêteurs faisant état d'une hausse de 48% du risque de diabète chez

les femmes prenant des médicaments hypolipémiants, cette analyse qui comprenait 153 840 femmes ménopausées âgées de 50-79 ans pendant 1990 à 2005, avec 30% des femmes prenant la simvastatine, 27% en prenant la lovastatine, de 22% en prenant la pravastatine, 12,5% en prenant la fluvastatine, et 8% en prenant l'atorvastatine. Pendant la période d'étude, 10 242 nouveaux cas de diabète ont été signalés [35].

II.5.3.5. Les statines et les troubles cognitifs

Les statines (atorvastatine, pravastatine, simvastatine, etc.), qui sont actuellement le traitement de premier choix contre le cholestérol, sont suspectées d'accélérer le déclin cognitif (mémoire, langage, raisonnement...). Elles pourraient même favoriser la maladie d'Alzheimer. Sans doute parce qu'elles affectent négativement le rapport oméga 3/oméga 6, les principaux acides gras du cerveau. Ceci est potentiellement délétère pour les fonctions cognitives, explique le Dr Michel de Lorgeril, cardiologue et chercheur au CNRS.

Pour preuve, deux études de 6 mois, ont montré une altération des fonctions cognitives chez les personnes traitées.

La FDA vient officiellement de reconnaître que ces médicaments provoquent des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration, quel que soit l'âge. Ces effets secondaires sont jugés suffisamment sérieux pour que décision soit prise de modifier les notices de ces médicaments [36].

II.5.3.6. Les troubles gastro-intestinaux

Des troubles digestifs tels que constipation, flatulence et dyspepsie sont les plus fréquents effets gastro-intestinaux [37]

II.5.3.7. L'insuffisance rénale

Une équipe de chercheurs canadiens vient de révéler que les statines parmi eux l'atorvastatine, utilisées pour réduire le cholestérol sanguin, font courir un risque pour les reins. Le risque est significatif pour les statines à dose élevée ou dans des formulations les plus puissantes, par rapport aux doses faibles.

L'étude, financée par les Instituts de recherche en Santé du Canada, a été menée par des scientifiques de sept provinces canadiennes. Plus de deux millions de dossiers médicaux de la période 1997-2008 ont été étudiés, provenant de patients du Canada, des États-Unis et de Grande-Bretagne. Plus de 600 000 patients prenaient des doses qualifiées d'élevées.

Les résultats de cette étude qui a été publiée dans l'édition du 19 mars 2013 du BMJ à montré qu'une personne sur 500 ayant pris des statines à forte dose ou puissantes a été hospitalisée pour des problèmes rénaux dans les deux ans suivant la prescription, pouvant

mener jusqu'à la dialyse. Les risques d'hospitalisation pour une maladie aiguë des reins augmentaient de 34 % dans les 120 premiers jours d'un traitement par statines. [38]

II.5.4. Surveillance

-Surveillance du traitement à son début ou lors de sa modification

Il est nécessaire d'attendre au moins 1 mois (et jusqu'à 3 mois) avant de faire une vérification de la concentration de LDL-cholestérol et de tester la tolérance biologique du médicament, laquelle repose sur les dosages des enzymes hépatiques, pour une prescription de fibrate ou de statine.

Néanmoins, en cas de symptomatologie clinique évocatrice (myalgies, asthénie, ictère), les contrôles de tolérance peuvent être effectués avant ce délai : transaminases hépatiques et CPK d'origine musculaire, sous traitement par fibrate ou statine.

En fonction des résultats, la posologie pourra être réajustée.

-Surveillance du traitement au long cours

Une fois l'objectif thérapeutique atteint, un contrôle biologique annuel semble suffisant (bien qu'aucune étude ne permette d'appuyer cette prise de position). Un contrôle tous les 6 mois peut être une aide à la bonne observance chez certains patients. Il comporte la vérification de la concentration de LDL-cholestérol.

Ces recommandations de contrôle annuel s'entendent pour tous les patients qu'ils soient sous traitement diététique seul ou associé à un traitement médicamenteux.

La surveillance des paramètres de tolérance biologique hépatique est particulièrement recommandée la première année d'un traitement par statine ou fibrate, la majorité des manifestations d'intolérance clinique survenant au cours de celle-ci.

La survenue de certains événements (prise de poids, hypertension artérielle, diabète, ménopause...) et de symptômes cliniques faisant évoquer un effet indésirable hépatique ou musculaire, justifient un contrôle biologique hépatique et un dosage des CPK d'origine musculaire [9].

- Surveillance hépatique :

Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les 3 mois qui suivent l'instauration d'un traitement hypolipémiant.

L'arrêt du traitement est justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à un mois) des ASAT ou des ALAT, au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale. Les statines doivent être utilisées avec précaution chez les patients consommant des grandes quantités d'alcool ou ayant des antécédents hépatiques [9].

- Risque musculaire :

Selon les principales conclusions d'une mise au point sur les statines de l'Afssaps (juin 2002) :

-Il n'y a pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans

la population générale.

-Il est nécessaire d'effectuer un dosage des CPK avant traitement dans les situations à risque suivantes :

insuffisance rénale,

hypothyroïdie,

antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,

antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine,

abus d'alcool,

âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

-Tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.

-A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Par extension, la surveillance des fibrates obéit aux mêmes règles de surveillance.

Des atteintes musculaires (myalgies et rhabdomyolyses) ont également été observées sous ézetimibe seul ou associé à une statine.

Il convient, par ailleurs, d'être vigilant sur le risque d'interactions médicamenteuses dans le cas de prescription d'associations telles que statine+fibrate, fibrate+anti-vitamine K, ou colestyramine+autre médicament. L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et parfois dangereuse. La combinaison gemfibrozil+statine est contreindiquée [9].

II.5.5. Interaction médicamenteuse

Les rhabdomyolyses attribuables aux différentes molécules des statines surviennent fréquemment lorsque les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont très élevées, notamment au cours d'interactions médicamenteuses [39].

Il convient, par ailleurs, d'être vigilant sur le risque d'interactions médicamenteuses dans le cas de prescription d'associations telles que statine+fibrate, fibrate+anti-vitamine K, ou colestyramine+autre médicament. L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et parfois dangereuse. La combinaison gemfibrozil+statine est contre indiquée [9].

CHAPITRE III : LA PHYTOTHÉRAPIE

III.1. Historique de la phytothérapie

L'utilisation des plantes médicinales est certainement aussi ancienne que l'humanité. Le premier texte sur la médecine par les plantes a été gravé sur des plaques d'argile par les Sumériens, environ 3 000 ans avant Jésus-Christ. Ils utilisaient des plantes telles le myrte, le chanvre et le thym.

L'histoire de la phytothérapie est liée à celle de l'humanité, car dans toutes les cultures on a toujours compté sur les valeurs curatives des plantes pour soigner et guérir les hommes. Certaines cultures – notamment en Chine et en Inde – perpétuent depuis des siècles une longue tradition d'herboristerie, tandis qu'en Europe et Amérique du Nord, sa popularité fut plus fluctuante face au développement de la médecine conventionnelle.

Il est vraisemblable que la première médecine par les plantes soit née en Inde, il y a plus de 4000 ans. Hormis l'utilisation presque instinctive des médications par les plantes qui existe depuis la nuit des temps et est toujours pratiquée dans certaines tribus, Ce savoir se propagea également vers l'ouest, au Moyen-Orient. Des papyrus datant de 3500 ans indiquent que les Egyptiens employaient plusieurs centaines de plantes tant pour leurs valeurs culinaires que thérapeutiques. comme l'écrivait un médecin grec : « que votre nourriture soit votre médecine, et votre médecine votre nourriture ».[40]

III.2. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes [41].

III.3. Les différentes thérapies à base de plantes

III.3.1 Aromathérapie

C'est une thérapeutique utilisant les huiles essentielles provenant de plantes dites aromatiques [41]

III.3.2 Homéopathie

L'homéopathie repose sur le principe de la similitude (Homoïa en grec = semblable). La démarche homéopathique consiste à donner au patient une dose infinitésimale d'une substance (minérale, animale ou végétale) qui provoque les mêmes symptômes [42].

III.3.3 Phytothérapie pharmaceutique

Thérapie se servant ou utilisant des produits d'origine végétale obtenus par extraction et dilués dans un solvant généralement de l'alcool éthylique.

Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide.

Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats [43].

III.4. Les modes de préparation en phytothérapie

En fonction de l'effet thérapeutique recherché et des principes actifs à utiliser, l'usage traditionnel puis la recherche ont mis au point des procédés de traitement des plantes qui permettent de ne garder que les molécules intéressantes, pour une utilisation locale, entérale ou parentérale.

Dans les préparations, la composition d'un remède peut réunir différentes plantes. La tisane, le Cataplasme appliqué directement sur la peau, le sirop, les solutions alcoolisées ou aqueuses, les essences et les huiles sont les formes les plus couramment utilisées [40]

III.4.1. Les tisanes

Les tisanes sont des préparations aqueuses de plantes médicinales entières ou de parties de celles-ci, convenablement divisées pour être plus facilement pénétrées par l'eau. Elle sont administrées à des fins thérapeutique. Elles peuvent encore servir de boisson aux malades de véhicule pour l'administration de divers médicaments. Les tisanes sont obtenues par macération, digestion, infusion ou décoction, dans des récipients ouverts en utilisant de l'eau potable [44]

III.4.1.1. L'infusion

Elle consiste à verser sur la drogue de l'eau potable bouillante et à laisser refroidir. L'infusion convient aux drogues fragiles et aux drogues riches en huiles essentielles [17].

III.4.1.2. La décoction

Elle consiste à maintenir la drogue avec de l'eau potable à ébullition pendant une durée de 15 à 30 minutes. [53] Elle convient aux organes "durs " (écorces, racines, fruits et certaines feuilles).

III.4.1.3. La macération

Elle consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à température ambiante pendant une durée de 30min à 4heures [44].

III.4.1.4. La digestion

Elle consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à une température inférieure à celle de l'ébullition, mais supérieure à la température ambiante pendant une durée de une heure à cinq heures [44]

III.4.2. Les Poudres

Préparées par pulvérisation suivie d'un tamisage, elles entrent directement dans la composition des gélules mais servent aussi à la fabrication d'autres formes galéniques comme les extraits et les teintures [40].

III.4.3. Les Extraits

Les extraits sont obtenus en traitant la plante dans une solution vaporisable (éther, eau, alcool,...) par divers procédés d'extraction (macération, digestion, infusion, lixiviation) puis en évaporant ces solutions jusqu'à obtenir une consistance fluide, molle ou sèche. On les classe donc selon leurs consistances [40].

III.4.4. Teintures

Ce sont des préparations liquides obtenues à partir de poudres végétales sèches et leur titre alcoolique varie selon le type de drogue. Il peut être à 60° (principes actifs très solubles), à 70 ou 90° [40].

III.4.5. Huiles essentielles (HE)

Les HE officinales s'obtiennent par entraînement à la vapeur d'eau ou par expression ou par incision à partir de drogue végétale fraîche voir sèche.

Elles se présentent sous deux formes : les HE solides, aussi appelées «camphres d'essence» et les HE liquides naturelles ou après dissolution (ex.: HE de rose).

On les classe selon leur couleur (bleu, jaune, vert brun ou incolore) ou leur composition chimique (HE hydrocarburées, sulfurées et oxygénées pour les solides) [40].

III.4.6. Autre formes galéniques

III.4.6.1. Alcoolature

C'est une préparation résultant de l'action dissolvante de l'éthanol de titre élevé et à froid, sur des drogues fraîches qui perdraient toute activité si elles étaient utilisées à l'état sec [44].

III.4.6.2. Alcoolat

C'est un alcool chargé par la distillation des principes volatils d'une drogue (alcoolat simple) ou de plusieurs drogues (alcoolat composé). Ces alcoolats sont de plus en plus remplacés par des solutions alcooliques d'essences.[44]

III.4.6.3. Intrait

Cet extrait spécial est obtenu à partir d'une plante stabilisée qui, par conséquent, a conservé sa composition chimique initiale puisque les enzymes de dégradation auront été dénaturées. [44]

III.4.7. Eaux distillées ou hydrolats

Sont obtenus par entraînement à la vapeur d'eau des drogues fraîches plus ou moins contusées. L'excès d'huile essentielle est éliminé soit par décantation ou par filtration ; le titre en constituants actifs est ajusté entre une valeur minimale et maximale de constituant actif [44].

III.5. Les formes d'utilisations

III.5.1. Usage interne

III.5.1.1. Fumigation

C'est l'utilisation de vapeurs chargées des principes actifs de la plante.

Il ya aussi des fumigations humides, en faisant bouillir une plante : on utilise soit un inhalateur, soit la technique de la tête recouverte d'une serviette éponge, le visage étant placé au dessus du bol d'eau fumante contenant les plantes. [40]

III.5.2. Usage cutanéomuqueux

III.5.2.1. Par la peau

III.5.2.1.1. Compresse

C'est l'application sur les parties à traiter de gaze imbibée de décocté, d'infusé ou de macéré.

III.5.2.1.2. Cataplasme

C'est la préparation à base de plantes assez pâteuse pouvant être appliquée sur la peau dans un but thérapeutique.

La plante peut être broyée, hachée à chaud ou à froid ou mélangée à de la farine de lin pour obtenir la bonne consistance.

Le cataplasme calme les douleurs musculaires et les névralgies, soulage les entorses et les fractures et permet d'extraire le pus des plaies infectées,

III.5.2.1.3. Lotions

Les lotions sont des préparations à base d'eau et de plantes en infusions, décoctions ou teintures diluées dont on tamponne l'épiderme aux endroits irrités ou enflammés.

III.5.2.1.4. Les Bains

Ils consistent à verser dans l'eau de bain une infusion, une décoction ou une macération de plantes.

Il peut s'agir de bains complets ou de bains partiels.

III.5.2.1.4.1. Bain complet

Il peut être tonique ou au contraire, calmant ...

III.5.2.1.4.2. Bain partiel

On distingue :

-Le bain de siège, ou bain de la région ano-fessière, qui est indiqué dans le traitement des hémorroïdes et des fissures anales. Le bain de siège froid a une action de décongestionnement sur le petit bassin.

-Le bain de pieds (pédiluve) et le bain de mains sont indiqués en cas de transpiration excessive des pieds ou des mains. [40]

III.5.2.2. Par les muqueuses

III.5.2.2.1. Gargarisme

A un effet désinfectant et calmant pour la bouche, le pharynx, la gorge, les amygdales, et les muqueuses. L'application se fait plusieurs fois par jour. Le liquide ne doit pas être avalé. [55]

III.5.2.2.2. Bain de bouche

C'est l'infusé, le décocté ou le macéré utilisé pour des rinçage de la bouche dans les affections buccales (aphtes, par exemple).

III.5.2.2.3. Bain des yeux

Il se pratique à l'aide d'une œillère remplie d'un infusé ou d'un décocté ; il est indispensable de filtrer la solution avant usage.[40]

III.6. Les principes actifs végétaux

III.6.1. Définition

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les composants naturellement présents dans celle-ci ; ils lui confèrent son activité thérapeutique.

Ces composants sont souvent des métabolites secondaires que la plante produit en quantité extrêmement faible: ils représentent quelques pour-cent à peine du poids total de celle-ci.

Les principes actifs peuvent se trouver dans toutes les parties de plante, généralement de manière inégale, ou dans certaines voire une partie(s) seulement. [40]

De plus une même plante peut avoir plusieurs principes actifs répartis soit dans les mêmes parties et l'effet de la plante serait due à une synergie, soit dans des parties différentes et ces dernières n'ont donc pas les mêmes.

III.6.2. Diversité des principes actifs d'origine végétale

III.6.2.1. Alcaloïdes (-ine)

Ce sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés. En général, ils portent le nom de la plante qui les contient. Ils ont une action considérable sur les organes. On dénombre parmi eux un grand nombre de poisons dangereux, ils contiennent aussi des substances agissant sur l'hypo ou l'hypertension, ils ont des vertus anesthésiantes, décontracturantes, relaxantes et même antiparasitaires [45].

III.6.2.2. Hétérosides (ou glycosides)

Ce sont des composés organiques très répandus, contenus dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques. Outre les glucides, il existe des glycosides cardiaques, des saponines, des anthraglycosides et des glucosinolates [45].

III.6.2.3. Flavonoïdes (lat. flavus, jaune)

L'appellation « flavonoïdes » rassemble une très large gamme de composés Le terme « flavonoïde » est dû à leur couleur jaune (= *flavus* en latin) qu'ils engendrent.

D'ailleurs, leurs fonctions principales chez les végétaux semblent être attribuées à leur coloration ; au delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaïnes [46]. Les flavonoïdes sont présents dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce : racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines, bois...etc. Aussi, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal [47]. Certains sont plus spécifiques de certains tissus.

III.6.2.4. Anthocyanes

Les anthocyanes sont issus de l'hydrolyse des anthocyanes (flavonoïdes proches des flavones), qui donnent aux fleurs et aux fruits leurs teintes bleue, rouge ou pourpre. Ces puissants antioxydants nettoient l'organisme des radicaux libres. Ils maintiennent une bonne circulation, notamment dans les régions du cœur, des mains, des pieds et des yeux [48].

III.6.2.5. Mucilages et gommages

Mélangé à de l'eau, les mucilages forment des solutions à l'aspect visqueux et colloïdal qui calment les irritations de la toux et les bronchites. Ils ont une légère action laxative, atténuent les aigreurs d'estomac et ont un effet lubrifiant [45].

III.6.2.6. Les Vitamines

Substances nécessaires au maintien de la vie. Les vitamines sont des substances qui agissent à faibles doses. On distingue les vitamines hydrosolubles et liposolubles. Leur principale source est végétale : les plantes fournissent quasiment toutes les vitamines [40].

III.6.2.7. Tannins

Les tannins sont des composés phénoliques très abondants chez les angiospermes, les gymnospermes et les dicotylédones [49]. Ils ont la capacité de se combiner et de précipiter les protéines. Ces combinaisons varient d'une protéine à une autre selon les degrés d'affinités [50-51].

Dans notre alimentation, l'astringence est la qualité organoleptique qui indique la présence des tannins. Elle a un rôle important dans le choix des aliments (corrélation inverse entre les espèces végétales choisies et leur teneur en tannins) [52-53].

III.7. Les avantages de la phytothérapie

Parallèlement aux énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie continue d'offrir de multiples avantages.

N'oublions pas que de tout temps, à l'exception de ces cent dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments décroît tels qu'on l'observe pour les antibiotiques par exemple, auxquels les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés et y sont devenus de plus en plus résistants. La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en Occident, spécialement dans le traitement

des maladies chroniques, comme l'asthme ou l'athérosclérose. Surtout que les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme (On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments) [54], ainsi la phytothérapie évite la dépendance médicamenteuse, la pérennisation des traitements habituels et aussi la surconsommation des médicaments.

De point de vue écologique, la phytothérapie évite l'accumulation dans l'environnement des substances médicamenteuses d'origine chimiques qui sont potentiellement toxiques.

Enfin, la phytothérapie présente un avantage économique car en effet se procurer des plantes médicinales est souvent plus facile, accessible et surtout moins onéreux.

III.8. Les limites de la phytothérapie

Tout ce qui est naturel n'est pas inoffensif.

Certaines plantes peuvent être mortelles et nécessitent donc une connaissance préalable des indications, contre-indications et effets secondaires.

Des précautions doivent être prises car il arrive que pour certaines plantes les préparations faites à l'avance deviennent très dangereuses du fait qu'une dégradation chimique se produit. Bien que cela ne soit pas considéré comme un inconvénient capital de cette médecine, il est préférable d'avertir le consommateur que les préparations phytothérapeutiques ont parfois un goût désagréable voire une consistance repoussante ou se révèle très amères.

Les effets secondaires de la phytothérapie ont été souvent évoqués ces dernières années : néphrotoxicité et carcinome urothélial, hépatotoxicité, interactions médicamenteuses...

A elle seule, la phytothérapie n'est pas suffisante pour lutter contre des pathologies lourdes, elle devient alors médecine complémentaire de la médecine classique dans ce genre de traitements. [40]

III.9. Quelques plantes ayant un pouvoir hypocholestérolémiant

Il existe une multitude de plantes ayant des vertus hypocholestérolémiantes parmi elles le citron « *Citrus limon* », le pissenlit « *Taraxacum officinale* », l'artichaut « *Cynara scolymus* », la pomme « *Malus sp* », le soja « *Glycine hispida* », le riz rouge « *Monascus purpureus* », l'ail « *Allium sativum* », le son d'avoine « *Avena sativa* »..... etc [56].

Dans notre mémoire, nous avons choisis le céleri « *Apium graveolens* » car il s'agit d'une étude faite récemment chez des rats rendus hyperlipidémique par une alimentation trop riche en graisses, et cela a provoqué une réduction de l'augmentation du taux de cholestérol, de LDL. [57]

CHAPITRE IV :
LE CÉLERI
« Apium graveolens »

IV.1. Introduction

Peu de gens dans le monde occidental connaissent les graines de céleri, bien qu'elles aient été utilisées comme médicament pendant des milliers d'années dans d'autres parties du monde.

Durant l'Antiquité, la médecine ayurvédique indienne utilise les graines de céleri pour soigner les rhumes, la grippe, la rétention d'eau, mauvaise digestion, différents types d'arthrite, et certaines maladies du foie et de la rate.

Aujourd'hui, les graines de céleri sont utilisées principalement comme un diurétique, ce qui signifie qu'elles aident le corps à se débarrasser de trop d'eau par la sortie de plus en plus d'urine. Les graines de céleri sont aussi parfois utilisées pour traiter l'arthrite et la goutte, et pour aider à réduire les spasmes musculaires, calmer les nerfs, et à réduire l'inflammation.

Quelques études sur les animaux suggèrent que les extraits de graines de céleri peuvent aider à diminuer la pression artérielle et le cholestérol, ainsi que de protéger le foie contre les substances nocives telles que de fortes doses d'analgésique.[58]

Céleri	
Classification	
Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Apiales</i>
Famille	<i>Apiaceae</i>
Genre	<i>Apium</i>
Nom binominal	
<i>Apium graveolens</i> L., 1753	

Figure 7 : Classification de *Apium graveolens* L.

Systématique : on distingue plusieurs variétés :

-*Apium graveolens* L. var. *graveolens* L. correspondant au céleri sauvage ou céleri des marais.

- Apium graveolens* L. var. *rapacecum* (MILL.) GAUD ou céleri rave ;
- Apium graveolens* L. var. *dulce* (MILL) ou céleri-branche ;
- Apium graveolens* L. var. *secalinum* ALEF. ou céleri à couper.



Figure 8:les différentes parties utilisées du céleri.

IV.2. Description de la plante

La plante bisannuelle forme une rosette de feuilles basales la première année et ne fleurit que la seconde année ; elle peut atteindre jusqu'à 1m de hauteur. Les racines de la forme sauvage comme celles du céleri-branche et du céleri à couper ont une forme pivotante et sont noueuses ; elles sont de nature spongieuse, plus ou moins charnues mais très fibreuses.

Les tiges sont anguleuses, cannelées, souvent creuses et très ramifiées.

Les feuilles sont de couleur vert foncé et brillante ; elles sont longuement pétiolées, pennatiséquées, à limbe triangulaire, crénelé et composé de trois segments ; les feuilles supérieures ont une gaine courte, bordée de blanc et sont soit découpées en trois segment, soit à limbe entier.

L'axe principal comme les rameaux latéraux se terminent en ombelle composée, formée de 6 à 12 rayons, dépourvue d'involucre et d'involucelle. Les fleurs sont radiales, très petites et actinomorphes ; elles ont 5 pétales blancs ou verdâtres qui se terminent en pointe légèrement enroulée, 5 étamines, 2 styles, un ovaire infère et bicarpellaire.

Le fruit pratiquement circulaire, est composé de 2 méricarpes (diakènes) comprimés sur le côté et qui restent un certain temps reliés entre eux au niveau d'un carpophore divisé en 2 fourches, le diakène s'y détache à maturité. La floraison a lieu de juin à septembre [59].

Dans le céleri-rave, la tige et la partie supérieure de la racine constituent une masse tubéreuse et charnue, arrondie, atteignant 15cm de diamètre ; de sa base partent des racines secondaires de grosseur variable (souvent de la taille d'un doigt), longues, tortueuses souvent repliées sur elle-même et également charnues.

Dans le céleri-branche, ce sont les pétioles allongés, élargis et à grosses nervures qui constituent l'organe de réserve de la plante, les pétioles comme les bases foliaires élargies sont de couleur pâle ou peuvent être blanchis par croissance à l'obscurité.

Le céleri à couper ressemble à la forme sauvage et existe sous différentes sortes dont certaines se caractérisent par des feuilles frisées.[59]

IV.3. Pays d'origine

La forme sauvage a vraisemblablement donné lieu à des cultures pratiquées au départ en Egypte. Elle est actuellement répandue dans les régions humides aux sols riches, argileux et salés (dans les marais salins, sur le littoral, près de certaines sources salines). elle est présente dans toute l'Europe, de l'Asie occidentale à l'est de l'Inde, du nord au sud de l'Afrique tout comme en Amérique du Sud et du Nord. Par contre, les différentes variétés sont connues qu'en culture. [59]

IV.4. Culture

Le céleri affectionne les sols riches en matières organiques, calcaires, légers et bien drainés, les endroits ensoleillés à semi-ombragés, avec un climat humide pluvieux ; les semis se font de janvier à mars, en serre, à une température minimale de 16°C. Les semences ne doivent pas être recouvertes (germination à la lumière) et les semis seront régulièrement bassinés. Le repiquage est réalisé au printemps, dans des pots de 6 à 8 cm, lorsque les 2 ou 3 premières feuilles sont formées. Les jeunes plants pourront être mis en pleine terre dès les dernières gelées, sur des carrés de 40 sur 40cm. Le céleri à couper peut également être semé

directement en terre, entre mars et avril. Pour le céleri branche, les jeunes tiges devront être recouvertes de paille pour éviter leur verdissement. Il existe cependant des cultivars dont les branches restent blanches naturellement, sans pour autant nécessiter une protection contre la lumière. Pour la récolte des fruits, les tubercules seront mis à hiberner dans un endroit frais, puis seront replantés la 2^{ème} année. A des fins de consommations, les tubercules sont arrachés dès la 1^{ère} année pour qu'il soit charnu mais non lignifiés.[59]

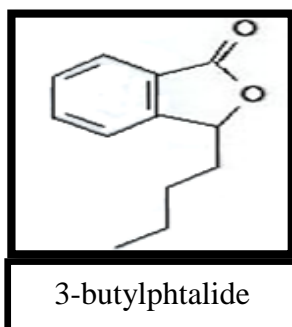
Le fruit se trouve dans toute l'Algérie (Oasis) et pour le céleri sauvage il se cultive dans le Nord [60].

IV.5. Description des graines de céleri « =fruit »

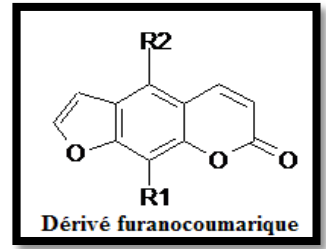
Les graines représentent la partie la plus utilisée en médecine. Gris-vert à brunâtre, quelquefois fragmenté ; l'akène isolé est glabre de forme ovale, de 0.8 à 1.2mm d'épaisseur ; sur la face dorsale, il porte 3 petites côtes claires à blanchâtres, nettement contrastées. La poudre renferme les éléments suivants : une double couche bien nette de petites cellules transversales ; des débris de cuticule formée de cellules incolores, irrégulièrement striées et accompagnées d'abondants stomates ; des fragments brun foncé correspondant à des canaux sécréteurs ; des cellules scléreuses allongées provenant du mésocarpe ; des cellules de l'endosperme renfermant des grains d'aleurone ; des gouttelettes lipidiques et des cristaux d'oxalate en rosace ; des vaisseaux de bois spiralés et annelés ; une absence d'amidon. une fois écrasés, les fruits dégagent une odeur caractéristique et ont une saveur chaude et légèrement amère (avec une touche de muscade et de persil)[61]

IV.6. Composition et analyse du fruit

-Huile essentielle : 1.9 à 3%. Principaux constituants : R(+) limonène (teneur=60%) et bêta-sélinène (jusqu'à 13%), phtalide (responsable de l'odeur, tout comme le bêta-sélinène), notamment le trans-sédanolide (=16%), les 3-butylidène phtalide (1.5 à 8%) le 3-butylphtalide (0.7 à 6.5%) ; ils sont accompagnés de l'alpha et de bêta-pinènes, de myrcène et de bêta-caryophyllène [62].



-Dérivés furanocoumariques (=0.2%) : ex. bergaptène, isoimpérorine, isopimpinelline et séséline ; des dihydrofuranocoumarine comme la rutarétine et la (-)-2,3-dihydro-2(1-hydroxy-1-hydroxyméthyléthyl)-7-H-furo « 3,2gamma » [1]-benzopyrane-7-one ; des hétérosides de furanocoumarines comme l'apioside et le céléroside [62]



-Lipides (5 à 30%) dont 40 à 60% d'acide petrosélinique [62].

-Flavonoïdes : 1 à 2.5%, lutéoline-7-O-apiosylglucoside, chrysoériol-7-O-apiosylglucoside et apiine [62].

IV.6.1. Les flavonoïdes

Le terme « flavonoïde » est dû à leur couleur jaune (= flavus en latin) qu'ils engendrent.

D'ailleurs, leurs fonctions principales chez les végétaux semblent être attribuées à leur coloration ; au delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaïnes [46]. Les flavonoïdes sont présents dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce : racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines, bois...etc. Aussi, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal. Certains sont plus spécifiques de certains tissus. Exemple : les chalcones se trouvent plus fréquemment dans les pétales de fleurs.[47]

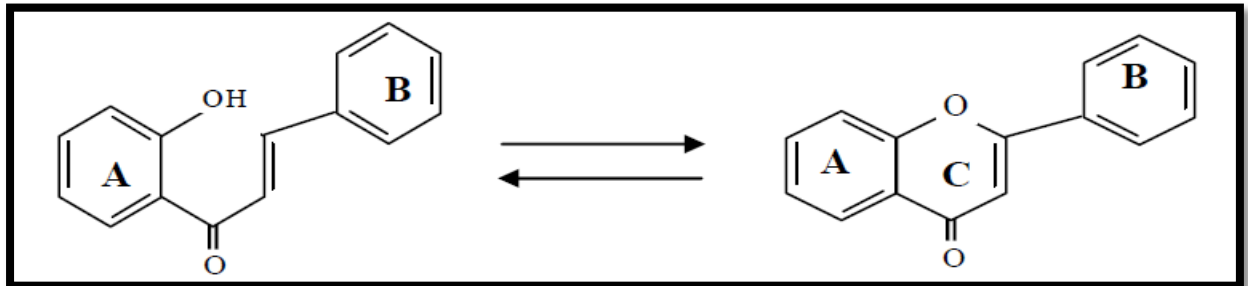


Figure9 : structure de base d'un flavonoïde [63].

IV.6.1.1. Activité cardio-protectrice des flavonoïdes

Les intérêts thérapeutiques des flavonoïdes ont maintes fois été démontrés sur différentes fonctions de notre organisme, notamment, ils sont réputés pour leur effet protecteur sur la santé cardiovasculaire en modifiant plusieurs processus pathologiques qui interviennent dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. Ces effets sont notamment les suivants :

-Inhibition de l'oxydation du cholestérol LDL (mauvais cholestérol) par les radicaux libres, étape initiale importante dans la formation de la plaque d'athérome.

-Abolition de la tendance des cellules sanguines de petite taille ou plaquettes à se regrouper et à former des caillots sanguins. Cet effet est souvent décrit comme « l'effet aspirine ».

-Régulation des réponses inflammatoires et immunitaires au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins qui peut être anormale en cas de maladie cardiovasculaire.

-Régulation du tonus vasculaire ou degré de constriction des petits vaisseaux sanguins qui contribue à l'hypertension [64].

IV.7. Contrôle de l'identité

L'identification des drogues se fait par examen de leurs caractères organoleptiques, macro- et microscopique, par analyse CPG de leur huile essentiel ou par analyse CCM de leurs flavonoïdes [62]

IV.8. Propriétés et emplois

IV.8.1. Propriétés thérapeutique du céleri

En raison de sa saveur aromatique et légèrement amère, le céleri est utilisé pour ses propriétés stimulantes des sécrétions salivaires et gastriques, comme cholagogue et comme stimulant du péristaltisme intestinal et diurétiques.

De fortes doses d'huile essentielle isolée des fruits (100 à 300mg/Kg.i.p) et un phtalide isolé (25 à 100mg/Kg.i.p) exercent des propriétés sédatives (allongement du temps de sédation induit par le pentobarbital et l'éthanol) ; cet effet a été mis en évidence dans des expérimentations animales (souris, rat). Un extrait éthanolique manifeste également chez la souris des propriétés analgésiques dose-dépendantes (test de la plaque chauffante, test de crampes induites par l'acide acétique).

Un extrait méthanolique de fruits de céleri protège le rat des dommages hépatiques causés par des composés hépatotoxiques comme le paracétamol et le thiacétamide ; cette hépatoprotection est mise en évidence par la mesure des taux sanguins de transaminases sériques (SGOT et SGPT) et d'autres enzymes hépatiques.

Un extrait aqueux de céleri provoque également, chez le rat rendu hyperlipidémique par une alimentation trop riche en graisses, une réduction de l'augmentation du taux de cholestérol, de LDL et de triacylglycérides ; cependant, le taux de triglycérides dans le foie reste anormalement élevé.

Comme la plupart des huiles essentielle isolée du céleri possède des propriétés antimicrobiennes ; c'est particulièrement le cas pour la fraction non volatile [62].

IV.8.2. Usages médicinales des graines de céleri

Apium fructus : fruit de céleri.

En médecine populaire, le fruit n'est utilisé qu'occasionnellement comme stomachique et carminatif en cas de douleurs digestives comme diurétique en cas d'affections vésicales et rénales ainsi qu'en cas de douleurs arthritiques et rhumatismales.

La préparation d'une infusion s'effectue à l'aide d'1g de fruits écrasés juste avant leur emploi, à raison d'une dose journalière de 1 à 4g. en cas d'affection rénale, il n'est pas recommandé d'utiliser cette drogue à cause de l'irritation rénale provoquée par son huile essentielle.[65]

IV.8.3. Recherches en cours

-Huile essentielle :

Elle procure un effet calmant sur le système nerveux

-Autres recherches

Des études menées en Inde en 1995 ont révélé que les graines ont une action efficace sur le foie. Les extraits des graines peuvent abaisser le taux de lipides sanguin Des études chinoises indiquent que l'huile est efficace contre l'hypertension [48].

IV.9. Précaution d'emploi

Les herbes peuvent avoir des effets secondaires et interagir avec d'autres suppléments ou médicaments. Pour ces raisons, il est nécessaire de les prendre avec précaution.

Les femmes enceintes ne doivent pas utiliser les graines de céleri, car elles peuvent conduire à des saignements et des contractions musculaires de l'utérus, ce qui pourrait provoquer une fausse couche .

Les personnes ayant une inflammation des reins actifs ne doivent pas prendre les graines de céleri.

Certaines personnes qui sont allergiques au pollen de bouleau peuvent également être allergiques aux graines de céleri.

Les dérivés furanocoumariques présents dans les graines de céleri peuvent causer des réactions allergiques ; la peau devient très sensible aux rayons UV du soleil. [58]

IV.10. Interactions possible

Parce qu'il ya eu très peu d'études sur les graines de céleri, les chercheurs ne savent pas vraiment si elles interagissent avec d'autres herbes et médicaments.

Cependant, les personnes qui prennent ces médicaments devraient consulter leur médecin avant de prendre les graines de céleri:

-Des diurétiques : Les grains de céleri agissent également comme un diurétique, ils pourraient rendre les effets de ces médicaments plus forts, augmentant le risque de déshydratation.

-Médicaments pour éclaircir le sang (anticoagulants et antiplaquettaires) : Les graines de céleri contiennent des produits chimiques qui peuvent éclaircir le sang. Cela pourrait rendre les effets de ces médicaments plus forts, augmentant le risque de saignement. Anticoagulants comprennent l'aspirine, la warfarine (Coumadin), et le clopidogrel (Plavix).

- Les graines de céleri peuvent interagir avec le lithium, les médicaments de la thyroïde, et des sédatifs.[58]

IV.11. Toxicologie

Aux doses usuelles, l'usage du céleri comme épice ne présente, à notre connaissance, aucun risque de toxicité ni aigue ni chronique.

Si le céleri est contaminé par des champignons, s'il est fortement endommagé ou s'il a été traité par des pesticides, les fortes teneurs en furanocoumarines induites par ces divers facteurs de stress peuvent être à l'origine de photodermatoses cutanées déclenchées suite à une exposition au soleil.

L'absorption de céleri, cru ou cuit a conduit à des cas isolés de réactions allergiques se manifestant sous forme d'urticaires de contact au niveau des muqueuses buccales et allant jusqu'au choc anaphylactique. De façon surprenante, il s'agit surtout de personnes déjà allergiques au pollen d'armoise ou de bouleau et qui développent respectivement un syndrome « céleri, carotte, armoise » ou un syndrome « bouleau, céleri ». Les allergènes Api G1 et api G4 ont été isolés. Ce dernier, de 14,3KDa, présente de grandes analogie structurales (71-82%) avec des profilines d'autres plantes, comme la profiline de bouleau Bet v1, avec laquelle peut se développer une réaction immunologique croisée [65].

**CHAPITRE V:
RÉALISATION PRATIQUE
DE L'ÉTUDE**

V.1. Problématique

Les maladies cardiovasculaires, une des conséquences de la dyslipidémie, constituent la première cause de mortalité dans le monde. Elles sont responsables chaque année du décès de plus de 17 millions de personnes, soit 30 % de la mortalité dans le monde, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, dont les $\frac{3}{4}$ ont lieu dans les pays à faible et moyen revenus. 25 millions de décès sont prévus en 2020[6].

Parmi les facteurs de risque, la dyslipidémie occupe une place majeure dans la génération de complications cardiovasculaires.

La stratégie thérapeutique actuelle repose en grande partie sur la prescription d'hypolipémiants tel que les statines.

Ces classes pharmacologiques impliquées dans la prise en charge du patient dyslipidémique révèlent, grâce aux études de pharmacovigilance, d'énormes effets indésirables nuisibles à la santé des patients (trouble musculaire, trouble de vision, trouble de mémoire...).

Malgré les multiples progrès de la médecine moderne il y a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon l'OMS plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé [66].

En effet sur les 300 000 espèces recensées sur la planète plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales[67].

N'oublions pas de mentionner que la phytothérapie présente un avantage économique car en effet se procurer des plantes médicinales est souvent plus facile et accessible et surtout moins onéreux.

Il serait donc intéressant de prospecter une phytothérapie hypolipémiante et d'en étudier l'effet sur une dyslipidémie modérée.

V.2. Objectifs

V.2.1. Objectif principal

Evaluer l'efficacité de la phytothérapie des graines de céleri sous forme d'infusion sur la dyslipidémie et particulièrement l'hypercholestérolémie.

V.2.2. Objectifs secondaires

Faire valoir l'intérêt de la phytothérapie du fait qu'elle pourra être utilisée comme traitement de première intention et encourager leurs prescription médicale afin d'éviter non

seulement les effets indésirables des médicaments hypolipémiants, les interactions médicamenteuses avec d'autres traitements et aussi réduire le cout de l'ordonnance.

Privilégier un soin bio et naturel contrairement aux médicaments conventionnels qui souvent, sont entièrement synthétiques.

V.3. Type de l'étude

Pour répondre aux objectifs sus annoncés une étude analytique type essai non contrôlé a été effectuée.

V.4. Population étudiée

Tous les sujets présentant une dyslipidémie, ont été recrutés de façon aléatoire au niveau du CHU Tlemcen « au service de la médecine interne » et de la polyclinique de Sidi Chaker. Tous les sujets de l'étude qui étaient au nombre de 31 ont été informés de la procédure, coopérants et consentants.

V.4.1. Définition du cas

V.4.1.1. Critère d'inclusion

Tout patient adulte, âgé entre 18 et 70 ans.

Patient présentant une dyslipidémie modérée avec un taux de cholestérol supérieur à 2g/l et un taux de triglycérides supérieur à 1.6g/l.

Bilan lipidique normal :

Cholestérol total	4,10 - 5,20 mmol/L	1,6 - 2,0 g/L
Triglycérides	0,40 - 1,70 mmol/L	0,35 - 1,50 g/L
Cholestérol HDL	> 1,0 mmol/L	> 0,40 g/L
Cholestérol LDL	< 4,1 mmol/L	< 1,60 g/L

V.4.1.2. Critères d'exclusion

- Patients ayant un taux de triglycérides supérieur à 3.5g/l
- Patients souffrant d'une maladie cardiaque.
- Patients souffrant d'un cancer.
- Patients souffrant d'une insuffisance rénale.
- Patients souffrant d'asthme.
- Les femmes enceintes.
- Les sujets perdus de vue.

V.5. Critères de jugement

Variation des taux de cholestérol, des triglycérides et des fractions HDL et LDL

V.6. Recueil des données au moment du recrutement des patients

Le recrutement s'était fait de manière active à l'aide d'un questionnaire qui comprend :

-Partie identification :

Données sociodémographiques:

Nom

Prénom

Age

Sexe

Adresse

Numéro de téléphone

-Corps du questionnaire :

Antécédents médicaux :

Diabète avec type 1 ou 2

Antécédents cardiovasculaires personnels

Antécédents dyslipidémiques familiaux

Pathologie rénal

Dysthyroïdie

Données hygiéno-diététiques :

Habitudes alimentaire : consommation des fruits et légumes, des féculents, des fritures, de l'eau ainsi de l'aliment préféré.

Suivi d'une activité physique

Poids, taille et indice de masse corporelle

Tabagisme

Données médicamenteux :

Médicaments pris par le patient et leurs posologies

Donnée sue le bilan lipidique :

Bilan lipidique avant et après la prise de l'infusion des graines de céleri pendant 25jours

-Un exemplaire de ce questionnaire est présenté en ANNEXE 01.

V.7. Saisi et analyse statistique

Les données collectés ont été saisis sur le logiciel **SPSS version 17** puis nous avons procédé à une analyse statistique qui comporte deux volets :

- description de la population.
- partie analytique

V.8. Déroulement et suivi de l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du service de biochimie du CHU Tlemcen

L'étude a été faite entre le 1^{er} décembre 2013 et le 1^{er} mai 2014.

Le suivi des patients était sur une durée de 25 jours avec deux prélèvements « au premier et au 25^{ème} jours ».

Le traitement des données a commencé la mi-avril.

- Préparation de l'infusion :

Nous avons préparé des petits sachets contenant 75g de graines de céleri pour un suivi de 25 jours à raison d'une dose quotidienne de 3g « une cuillerée », suffisante pour préparer un verre de l'infusion par jour, que nous avons procuré à l'ensemble des patients dès le premier prélèvement tout en ayant donné les instructions nécessaires pour la préparation de l'infusion



Figure 10 : Sachet contenant les graines de céleri

V.9. Matériels utilisés et méthodes

Pour le prélèvement	Pour le dosage
Des seringues de 5cc Du coton De l'alcool Un garrot Du sparadrap Des gans Des tubes secs Des portoirs	Une centrifugeuse type HUMAX14K ou bien JouanC312. Un réfrigérateur Des portoirs. Des tubes secs Des pipettes. des micropipettes réglables. Les embouts. Des béchers. Un spectrophotomètre : Jenway7315 spectrophotometer. Des cuves. Des automates : Siemens Dimension RXLMax HumaStar300 Les réactifs : de la marque BIOSYSTEME.

Tableau 5 : L'ensemble des matériels utilisés.

V.10. Les conditions du prélèvement

Pour de meilleurs résultats, le sujet a été en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress.

Le prélèvement sanguin a été effectué sur un tube sec et ceci entre 8h30 du matin jusqu'à 10h00 chez des patients à jeun pendant 12 heures au minimum.

V.10.1. Manipulateurs

Les différentes tâches réalisées depuis le prélèvement sanguin jusqu'à la mise en place des échantillons dans l'automate ont été réalisées par nous-mêmes et parfois avec l'aide du personnel du laboratoire afin de minimiser toute variation ou erreur induite par le manipulateur.

V.10.2. Sérothèque

Afin d'éviter toute confusion, les tubes étiquetés avec dessus marqué le nom et le prénom du patient, la date et un numéro d'enregistrement, ont été isolés dans un portoir.

Sachant que tous les renseignements des patients ont été reportés sur un bloc-notes.,

V.10.3. Centrifugation

Les tubes ont été centrifugés dans la centrifugeuse avec une vitesse de 3000 tour par minute pendant une durée de 5 minute puis les sérums ont été décanté dans des tubes sec à l'aide d'une micropipette pour la phase du dosage.

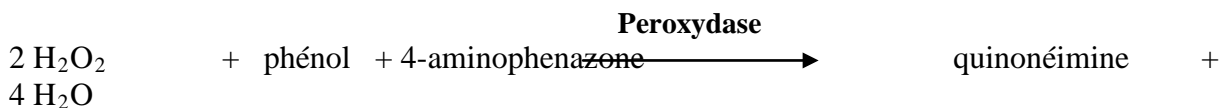
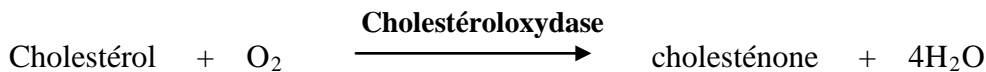
V.10.4. Dosage du cholestérol

Il se fait par le moyen de l'automate disponible au niveau de service de biochimie et les réactifs utilisés appartiennent au BIOSYSTEME.

Dans une première réaction, les esters de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre par une cholestérol estérase. Les cholestérols estérases manifestent une spécificité d'espèce et certaines d'entre elles hydrolysent mal le cholestérol estérifié à l'acide acétique ou à l'acide arachidonique.

Dans une deuxième étape, le cholestérol, qui est maintenant entièrement sous forme libre réagit avec l'oxygène en présence de cholestérol oxydase pour donner de la cholestenone et du H_2O_2 . La cholestenone est une forme oxydée de cholestérol, dans laquelle la fonction hydroxyle en position 3 est convertie en fonction cétone.

Dans une troisième étape, le peroxyde formé dans la réaction à la cholestérol oxydase est réduit en H_2O par un indicateur en présence de peroxydase. Au cours de la réaction peroxydasique, l'indicateur, ordinairement incolore, est réduit en forme colorée, qu'on mesure au spectrophotomètre. Dans la plupart des méthodes, la réaction peroxydasique fait appel à la réaction de trinder dans laquelle le peroxyde réagit avec le phénol et du 4-aminophénazone pour donner une quinoneimine qui absorbe entre 480 et 520 nm.



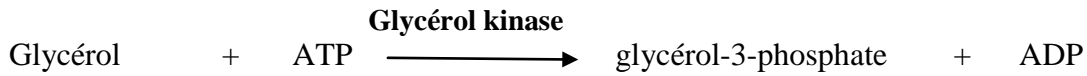
V.10.5. Dosage des triglycérides

La détermination des triglycérides, exécutée maintenant à l'aide de méthodes enzymatiques, fait appel à deux étapes fondamentales :

- Hydrolyse des triglycérides en glycérol et trois acides gras à l'aide de lipases.
- Dosage du glycérol par la glycérol kinase.

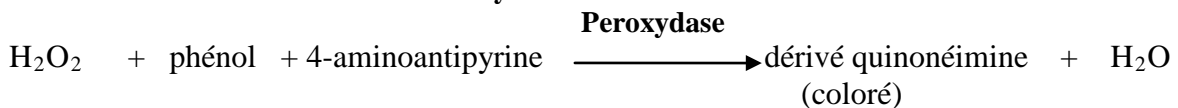
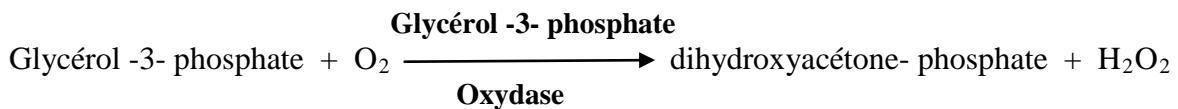
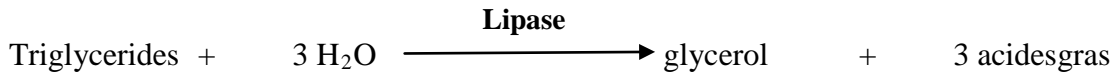
Comme toutes les méthodes reposent sur la détermination de la portion glycérique des triglycérides.

La glycérol kinase catalyse la réaction :



La mesure de glycérol -3- phosphate, de son coté, fait appel à la glycérol -3- phosphate oxydase.

Elle est évaluée par une réaction colorimétrique à l'aide de la peroxydase.



La présence de glycérol dans l'échantillon est une autre cause d'erreur digne de mention.

Les conditions susceptibles de faire augmenter le taux de glycérol sont le stress, le diabète, les maladies hépatiques et les traitements à l'aide de préparations contenant du glycérol.

V.10.6. Dosage des HDL-C

La majorité des techniques de précipitation des lipoprotéines repose sur la propriété de l'apoprotéine B de précipiter en présence de certains agents chimiques. Les techniques par précipitations permettent essentiellement d'isoler les HDL des autres protéines qui toutes refferment l'apoprotéine B. après précipitations et centrifugation, les HDL, qui sont les seules lipoprotéines surnageant, sont estimées directement par leur contenu en cholestérol et sont exprimées en terme de HDL-cholestérol.

Les mélanges héparine-MgCl₂, sulfate de dextran-MhgCl₂ et acide phosphotungstique-MnCl₂ et même le polyéthylène glycol peuvent être utilisés comme agent de précipitation de l'apoprotéine B.

Ce dosage passe par deux étapes : La première étape est manuelle consiste à :

La préparation du réactif HDL : selon la formule

Nous avons procédé tout d'abord à la préparation de 20 ml du précipitant avec :

- 200 mg dextran sulfate
- 5ml de MgCl₂
- 15ml d'eau distillé
- 10mg d'azide de sodium pour éviter toute contamination bactérienne

Protocole du dosage :

Nous avons prélevé 200microlitres de sérum dans un tube sec dans lequel nous avons ajouté 20microlitres du réactif HDL et après agitation manuelle, nous avons laissé reposer pendant 15 minutes puis centrifuger pendant 15 minutes à 3.000 tour/minute, puis à l'aide d'une micropipette nous avons récupéré le surnageant qui contient que les lipoprotéines de haute densité HDL

- Automate :

Le surnageant ainsi récupéré et le sérum du patient ont été mis dans des godets, le premier (le surnageant) pour le dosage du HDL-C et le deuxième pour le dosage du cholestérol total et les triglycérides.

L'automate arrive à doser les fractions lipidiques grâce à une méthode enzymatique et qui a prouvé sa fiabilité sachant que cette méthode est largement utilisée dans les laboratoires de biochimie.

V.10.7. Le calcul des LDL :

Le LDL-C est évalué indirectement à partir de la formule :

$$\mathbf{LDL-C = cholesterol\ total - (HDL-C + VLDL-C)}$$

La détermination du LDL-C suppose que la concentration du cholestérol contenu dans le VLDL soit connue.

La mesure du VLDL-C s'appuie sur les propositions suivantes :

Si les concentrations sont exprimées en g/l, la VLDL renferme 5 fois plus de triglycérides que de cholestérol;

Le VLDL renferme tous les triglycérides du plasma.

Ces suppositions sont acceptées, la quantité de cholestérol contenue à l'intérieur du LDL s'obtient par la formule FRIEDEWALD :

$$\text{LDL-C} = \text{cholesterol total} - \left(\text{HDL-C} + \frac{\text{Triglycérides totaux}}{5} \right)$$

L'évaluation du LDL-C est approximative. Elle est même invalidée si le plasma contient des chylomicron et si le taux des triglycérides est supérieur à 3,5 g/l

V.11. Ethique

Au moment du recrutement nous avons informé tous les patients des conditions du prélèvement c'est-à-dire qu'il doit être à jeun d'au moins 12h, et aussi que nous allons effectuer deux prises de sang : au premier et au 25^{ème} jour.

Nous avons recommandé aux patients de prendre l'infusion uniquement la nuit à cause d'éventuelles photodermatoses que peuvent engendrer les graines de céleri et en cas d'oubli ne pas doubler la dose lors de la prise suivante.

V.12. Traitement statistique des données

L'analyse statistique des données a été réalisée avec l'aide d'un médecin épidémiologiste par le logiciel **Epi info**® version 7 (2011).

Les graphes ont été tracés par **Microsoft Excel 2007**, les résultats ont été exprimés en pourcentage et la comparaison des moyennes entre j-0 et j-25 des taux lipidiques entre les deux prélèvements à été effectuée par le test « t » de student sur un échantillon comportant 31 sujets.

CHAPITRE VI : RÉSULTATS

VI.1. Introduction

Durant la période d'étude, 55 patients se sont présentés lors des consultations, 31 sujets sont inclus dans notre étude, 24 sujets sont exclus de l'étude (critères d'exclusions).

Nous les avons divisés en deux groupes :

Le 1^{er} groupe: Patients présentant une dyslipidémie prenant l'infusion seulement.

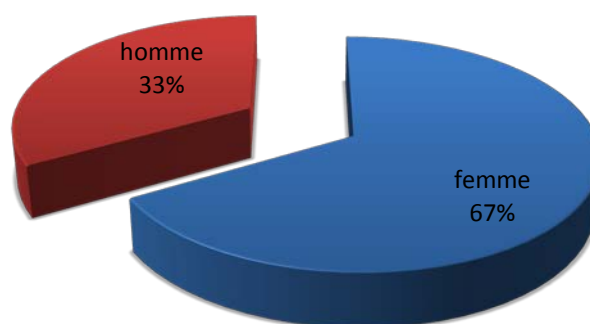
Le 2^{ème} groupe: Patients présentant une dyslipidémie modérée avec prise de traitements appropriés (les statines pour la plupart) associé à l'infusion.

VI.2. Description de la population

VI.2.1. Caractéristiques de la population

VI.2.1.1. Description des paramètres cliniques

VI.2.1.1.1. Selon le sexe



Sex-Ratio = 0,49

Figure 11 : la répartition des sujets selon le sexe

VI.2.1.1.2. Selon le statut initial :

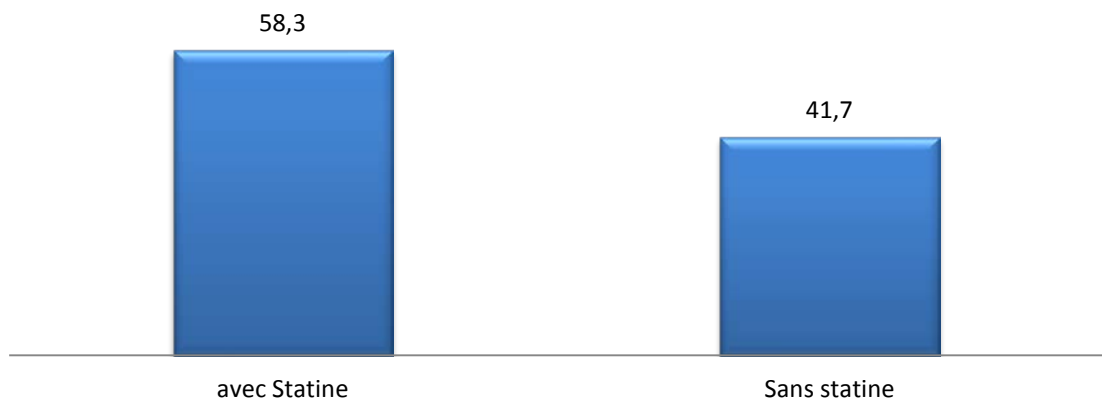


Figure 12: Répartition des sujets selon le statut initial (avec statines Vs sans statines)

VI.2.1.1.3. Selon le sexe et le statut initial :

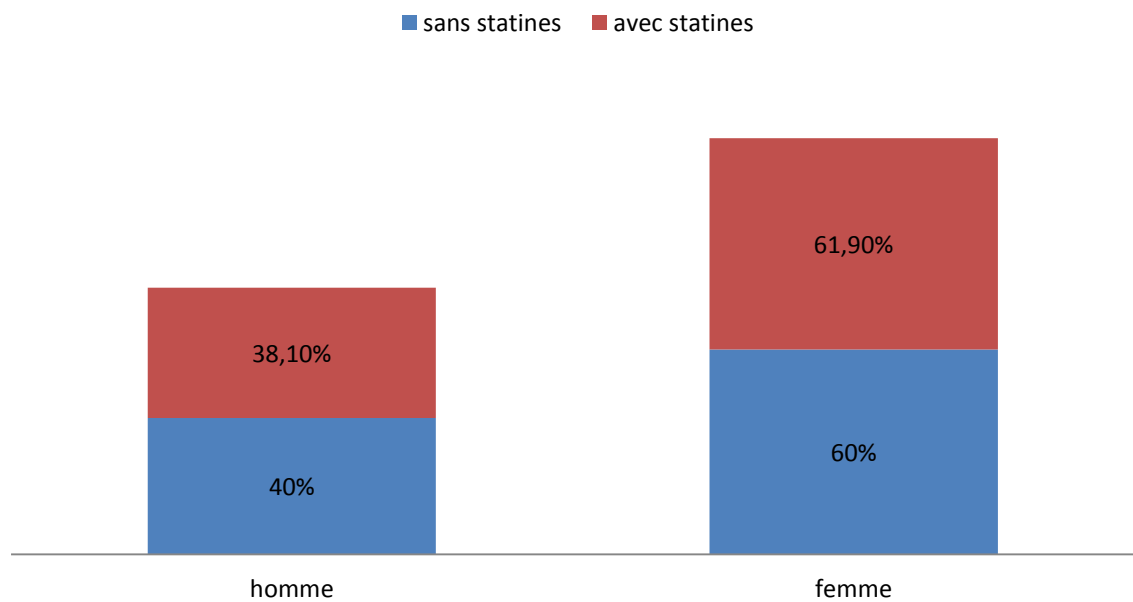


Figure13: Répartition des sujets selon le sexe et le statut (statines Vs sans statines)

IV.2.1.1.4. Selon le statut initial et la classe d'âge:

L'âge des sujets varie entre 42 ans et 68 ans avec une moyenne de 57.09 ± 7.8 ans.

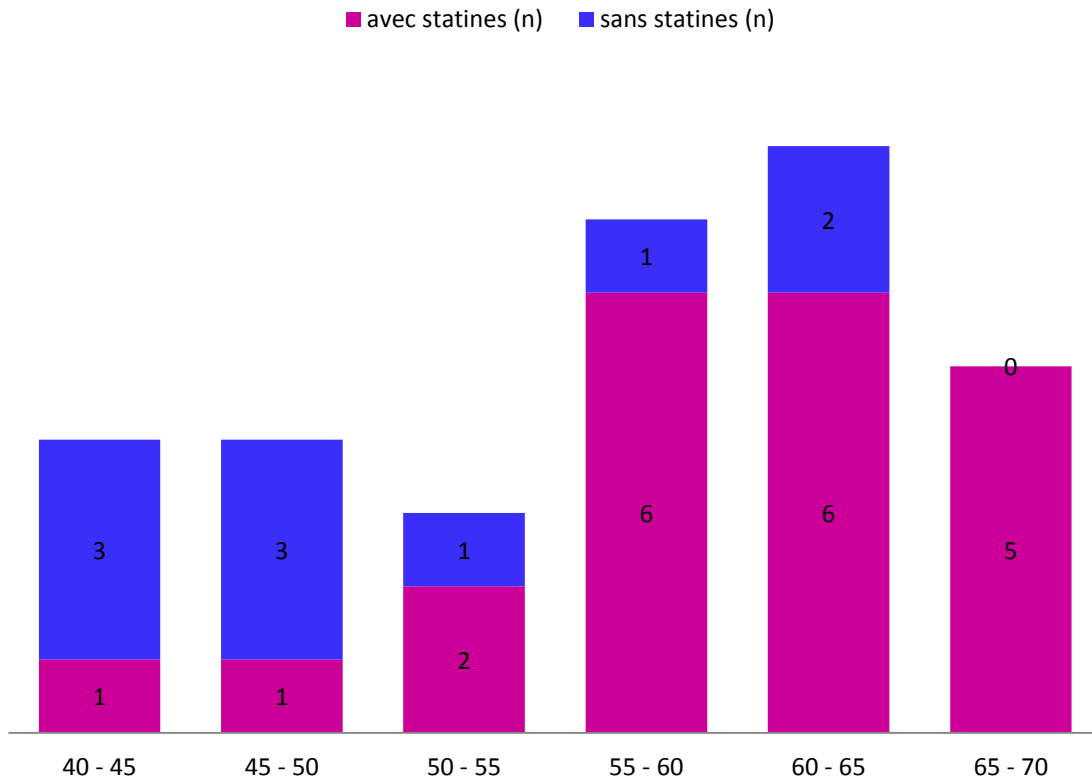


Figure14: répartition des sujets selon le statut et la classe d'âge

IV.2.1.1.5. Selon le sexe et la tranche d'âge des deux groupes :

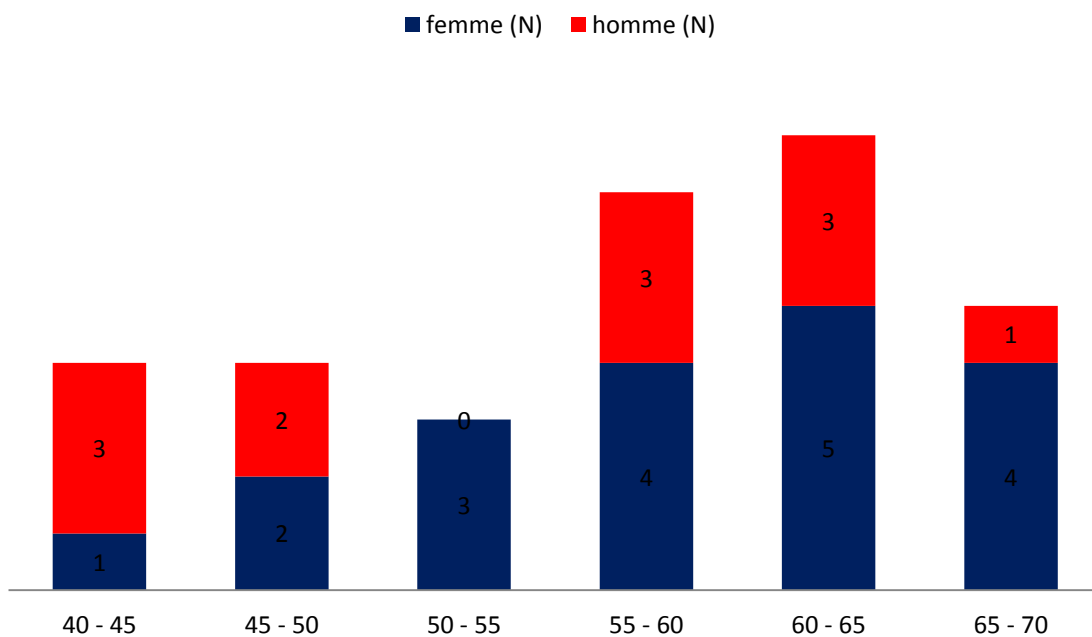


Figure 15: répartition des sujets selon la classe d'âge et le sexe des deux groupes

IV.2.1.1.6. Selon le sexe et l'âge des sujets du premier groupe:

	N	Moyenne	Ic à 95% pour la moyenne		F	P
homme	4	49,75	33,25	66,25	0,198	0,668
femme	6	52,17	44,85	59,48		
Total	10	51,20	45,46	56,94		
N= Effectif Ic= Intervalle de confiance F= Test de Fisher P= Signification à 5%						

Tableau 6 : Description de l'âge des sujets du groupe 1 selon le sexe.

IV.2.1.1.7. Selon le sexe et l'âge des sujets du deuxième groupe:

	N	Moyenne	Ic à 95% pour la moyenne		F	P
homme	8	57,75	51,25	64,25	2,576	0,125
femme	13	62,38	59,07	65,70		
Total	21	60,62	57,58	63,66		
N= Effectif Ic= Intervalle de confiance F= Test de Fisher P= Signification à 5%						

Tableau 7: Description de l'âge des sujets du groupe 2 selon le sexe.

IV.2.1.1.8. Selon les antécédents médicamenteux :

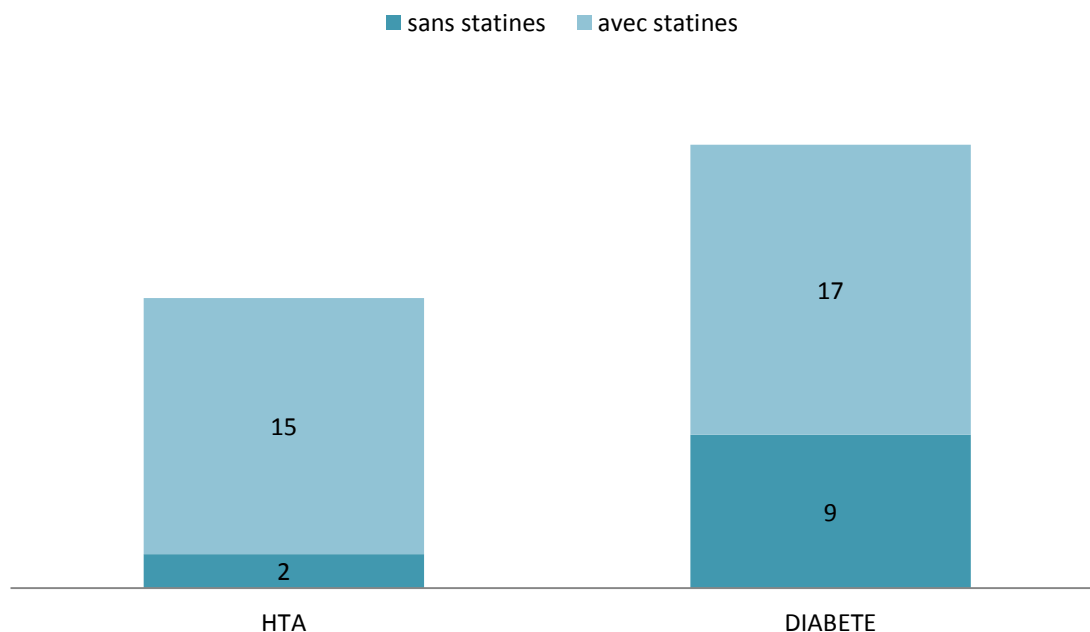


Figure16: Répartition des sujets selon les antécédents et le statut (avec statines Vs sans statines).

VI.2.1.2. Description des paramètres biologiques

VI.2.1.2.1. Description de la variation des taux lipidiques dans les deux groupes étudiés selon le sexe :

VI.2.1.2.1.1. Groupe1 :Sujets ayant pris uniquement l'infusion (Statines-) :

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
cholestérol (Avant)	homme	4	2,4500	1,0003	3,8997	0,968	0,354
	femme	6	2,0767	1,8304	2,3229		
	Total	10	2,2260	1,8062	2,6458		
cholestérol (Après)	homme	4	2,0000	1,3125	2,6875	2,031	0,192
	femme	6	1,6867	1,4018	1,9715		
	Total	10	1,8120	1,5547	2,0693		

N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification

Tableau 8 : Description de la variation du taux de **cholestérol** chez les sujets du groupe 1

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
Triglycérides (Avant)	homme	4	1,7175	0,7074	2,7276	0,508	0,496
	femme	6	1,4650	0,9503	1,9797		
	Total	10	1,5660	1,1841	1,9479		
Triglycérides (Après)	homme	4	1,7675	0,9549	2,5801	9,489	,015
	femme	6	0,9317	0,5588	1,3046		
	Total	10	1,2660	0,8468	1,6852		

N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification

Tableau 9: Description de la variation du taux des **triglycérides** chez les sujets du groupe 1

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
HDL-C (Avant)	homme	4	0,8025	-	2,0703	1,318	0,284
	femme	6	0,4367	0,3361	0,5373		
	Total	10	0,5830	0,2236	0,9424		
HDL-C (Après)	homme	4	0,6875	-	1,5600	0,706	0,425
	femme	6	0,4933	0,3286	0,6580		
	Total	10	0,5710	0,3192	0,8228		
N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification							

Tableau 10: Description de la variation du taux du **HDL-c** chez les sujets du groupe 1

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
LDL-C (Avant)	homme	4	1,4400	0,4907	2,3893	0,031	0,864
	femme	6	1,5067	0,8989	2,1144		
	Total	10	1,4800	1,0842	1,8758		
LDL-C (Après)	homme	4	0,9575	0,6953	1,2197	3,784	0,088
	femme	6	1,3300	0,9597	1,7003		
	Total	10	1,1810	0,9382	1,4238		
N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification							

Tableau 11: Description de la variation du taux du **LDL-c** chez les sujets du groupe 1

VI.2.1.2.1.2. Groupe 2 : Sujets sous leur traitement initial associé à

l'infusion (Statines+) :

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
Cholestérol (Avant)	homme	8	1,5388	1,2483	1,8292	0,002	0,962
	femme	13	1,5308	1,2985	1,7630		
	Total	21	1,5338	1,3691	1,6985		
Cholestérol (Après)	homme	8	1,4875	1,2007	1,7743	0,680	0,420
	femme	13	1,3385	1,0768	1,6001		
	Total	21	1,3952	1,2136	1,5768		
N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification							

Tableau 12: Description de la variation du taux de **cholestérol** chez les sujets du groupe 2

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
Triglycérides (Avant)	homme	8	1,2062	0,9538	1,4587	1,274	0,273
	femme	13	1,4200	1,1315	1,7085		
	Total	21	1,3386	1,1454	1,5317		
Triglycérides (Après)	homme	8	1,2513	0,8525	1,6500	0,234	0,634
	femme	13	1,1585	0,9200	1,3969		
	Total	21	1,1938	1,0033	1,3843		
N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification							

Tableau 13: Description de la variation du taux des **triglycérides** chez les sujets du groupe 2

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
HDL-C (Avant)	homme	8	0,3950	0,2385	0,5515	0,019	0,892
	femme	13	0,3846	0,2904	0,4789		
	Total	21	0,3886	0,3139	0,4632		
HDL-C (Après)	homme	8	0,3963	0,2419	0,5506	0,013	0,909
	femme	13	0,4054	0,3020	0,5088		
	Total	21	0,4019	0,3237	0,4801		

N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification

Tableau 14: Description de la variation du taux du **HDL-c** chez les sujets du groupe 2

		N	Moyenne	Ic à 95%		F	P
LDL-C (Avant)	homme	8	0,8987	0,5946	1,2029	0,022	0,883
	femme	13	0,8731	0,6357	1,1104		
	Total	21	0,8829	0,7131	1,0526		
LDL-C (Après)	homme	8	0,9088	0,6088	1,2087	0,208	0,654
	femme	13	0,8238	0,5556	1,0921		
	Total	21	0,8562	0,6712	1,0411		

N=Effectif Ic=Intervalle de confiance F=Test de fisher P=Signification

Tableau 15: Description de la variation du taux du **LDL-c** chez les sujets du groupe 2

VI.3. Analyse des résultats

VI.3.1. Comparaison de la différence des moyennes des taux lipidiques entre les deux prélèvements dans les deux groupes étudiés

VI.3.1.1. Groupe 1 Sujets ayant pris uniquement l'infusion (Statines-) :

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
cholestérol	10	2,2260	1,8120	18,59	0,15278	0,67522	3,585	0,006

N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la baisse Ic=Intervalle de confiance
T=Test de student P=Signification à 5%

Tableau16 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du cholestérol total entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
triglycérides	10	1,5660	1,2660	19,15	- 0,07052	0,67052	1,832	0,1

N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance
T=Test de student P=Signification à 5%

Tableau 17 : Comparaison de la différence des moyennes des taux des triglycérides entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
HDL-C	10	0,5830	0,5710	2,05	- 0,13007	0,15407	0,191	0,853
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 18 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du HDL-C entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
LDL-C	10	1,4800	1,1810	20,27	- 0,17098	0,76898	1,439	0,184
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 19 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du LDL-C entre les deux prélèvements.

VI.3.1.2. Groupe 2 : Sujets sous leur traitement initial associé à l'infusion (Statines+) :

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
Cholestérol	21	1,5338	1,3952	9,03	- 0,03686	0,31400	1,648	0,115
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 20 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du Cholestérol total entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
triglycérides	21	1,3386	1,1938	10.81	- 0,07288	0,36241	1,387	0,181
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 21 : Comparaison de la différence des moyennes des taux des triglycérides entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
HDL-C	21	0,3886	0,4019	3,42	- 0,05234	0,02567	-0,713	0,484
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 22 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du HDL-C entre les deux prélèvements.

	N	J0	J25	%	Ic à 95% POUR LA MOYENNE		T	P
LDL-C	21	0,8829	0,8562	3,42	- 0,19508	0,24841	0,251	0,804
N=Effectif J=Jour %=Pourcentage de la différence des moyennes Ic=Intervalle de confiance T=Test de student P=Signification à 5%								

Tableau 23 : Comparaison de la différence des moyennes des taux du LDL-C entre les deux prélèvements.

DISCUSSION

C'est une étude analytique ouverte qui a pour objectif de prouver que la phytothérapie à base des graines de céleri a une action hypolipémiante et peut être utilisée comme traitement de première intention. Elle a été réalisée au CHU Tlemcen au service de biochimie entre le 1^{er} décembre 2013 et le 1^{er} mai 2014.

Il s'agit de la première étude qui teste l'efficacité de la phytothérapie utilisant les graines de céleri en Algérie et à Tlemcen en mesurant la variation des taux du bilan lipidique ce qui suscite l'intérêt de la population d'où son originalité.

La taille de notre échantillon est de 31 sujets majoritairement de sexe féminin avec un taux de 67% et 33% de sexe masculin (**figure 11**), et une moyenne d'âge de 57.09 ± 7.8 ans, que nous avons divisé en deux groupes selon le statut initial c'est-à-dire la prise ou non des statines :

Le 1^{er} groupe prenant l'infusion seulement : comporte 10 sujets dont 6 sont de sexe féminin et 4 de sexe masculin avec une moyenne d'âge respectivement de 52.17 ans et 49.75 ans avec une différence non significative ($P=0.668 > 0.05$) (**tableau 6**).

Le 2^{ème} groupe sous statine avec prise de l'infusion : comporte 21 sujets dont 13 sont de sexe féminin et 8 sont de sexe masculin avec une moyenne d'âge respectivement de 62.38 ans et 57.75 ans avec aussi une différence non significative ($p=0.125 > 0.05$). (**tableau 7**).

Tous les sujets sont dyslipidémiques avec d'autres maladies apparentées ; le diabète (26 sujets) et l'HTA (17 sujets) pour la plupart (**figure 16**).

Interprétation des résultats :

Notre étude nous a permis de comparer les moyennes des taux de cholestérol, triglycérides ainsi que ceux du HDL-c et du LDL-c.

-Variations des taux de cholestérol :

Le 1^{er} groupe (prenant uniquement l'infusion) nous avons constaté une diminution de 18% du taux initial du cholestérol soit une baisse de 18% pour les deux sexes. (**tableau 16**)

Le 2^{ème} groupe (sous statine avec prise de l'infusion) nous avons constaté une diminution de 9% du taux initial de cholestérol (**tableau 20**) soit 3% pour les sujets de sexe masculin et 12% pour les sujets de sexe féminin.

Nous avons donc noté une baisse significative du taux de cholestérol.

Par ailleurs, une étude menée à l'hôpital Kuttera Prajna Ayurveda en Inde qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un extrait standardisé de graines de céleri (150 mg/j) sur la pression artérielle chez 30 patients hypertendus durant une période de six semaines.

Parallèlement des mesures secondaires ont été réalisées sur le cholestérol, le HDL-c, le LDL-c, les acides gras libres et les électrolytes. Les résultats ont montré une forte baisse de la pression systolique et diastolique avec une réduction de 7% du taux de cholestérol or on a pas noté de changement concernant les autres paramètres [68].

-Variation des taux de triglycérides :

Le 1^{er} groupe (prenant uniquement l'infusion) : nous avons constaté une diminution de 19% du taux initial soit une hausse de 3% pour les sujets du sexe masculin et une diminution de 36% pour les sujets du sexe féminin. (**tableau17**).

Le 2^{ème} groupe (sous statine avec prise de l'infusion) : nous avons constaté une diminution de 10% du taux initial (**tableau21**) soit une augmentation 4% pour les sujets de sexe masculin et une baisse de 18% pour les sujets de sexe féminin.

Nous avons également noté une baisse globale significative avec une différence pour les deux sexes concernant le 2^{ème} groupe car en effet il y'a eu une augmentation pour les hommes.

-Variation des taux du HDL-c :

Le 1^{er} groupe (prenant uniquement l'infusion) : nous avons constaté une diminution de 2% du taux initial soit une baisse de 14% pour les sujets du sexe masculin et une augmentation de 13% pour les sujets du sexe féminin. (**tableau18**).

Le 2^{ème} groupe (sous statine avec prise de l'infusion) : nous avons constaté une augmentation de 3% du taux initial (**tableau22**) soit 0.5% pour les sujets de sexe masculin et 5% pour les sujets de sexe féminin.

Nous avons constaté une légère baisse des taux pour le 1^{er} groupe et une légère augmentation pour le 2^{ème} groupe.

-Variation des taux du LDL-c :

Le 1^{er} groupe (prenant uniquement l'infusion) : nous avons constaté une diminution de 20% du taux initial soit une baisse de 33% pour les sujets du sexe masculin et 12% pour les sujets du sexe féminin. (**tableau19**)

Le 2^{ème} groupe (sous statine avec prise de l'infusion) : nous avons constaté une diminution de 3% du taux initial (**tableau23**) soit une augmentation de 1% pour les sujets de sexe masculin et une diminution de 5% pour les sujets de sexe féminin.

Nous avons constaté une baisse significative pour les deux groupes.

Notre prise en charge phytothérapique de la dyslipidémie nous a permis d'avoir des résultats comparables à d'autres alternatives :

❖ Prise en charge par des mesures diététiques :

Etude de Toronto a montré que le soja, les amandes, les margarines enrichies, l'avoine et l'orge sont parmi les nourritures les plus efficaces. Selon une étude de l'université de Toronto, dirigée par le professeur David Jenkins, la combinaison de ces nourritures fait baisser le taux du LDL cholestérol d'une manière similaire à l'action d'une médication par une statine .L'auteur et ses collègues ont prescrit un menu de 7 jours comprenant une combinaison de ces aliments à 66 personnes (31 hommes et 35 femmes), d'âge moyen de 59,3 années et ayant un taux de cholestérol de 30 % supérieur aux taux recommandés ; 55 participants ont suivi ce menu pendant une année. Après douze mois plus de 30 % des participants avaient, avec succès, adhéré au régime alimentaire et avaient abaissé leurs taux de cholestérol de plus de 20%.[69]

L'étude réalisée au CHU Tlemcen en 2013 par des étudiants en pharmacie dans le but de démontrer que les mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation type régime méditerranéen (huile d'olive, citron, thé vert) est comparable à la prise de l'Atorvastatine avec un échantillon de 30 sujets : On a noté une diminution de 15% du taux de cholestérol pour le groupe ayant suivi le régime, de 14% du taux de triglycérides, de 20% du taux du LDL-c et une augmentation de 12% du taux de HDL-c. [70]

❖ Prise en charge thérapeutique par les statines :

Etude CARDS : 2838 patients des patients hypertendus ayant au moins trois autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ont pris de l'atorvastatine de 10 mg pendant 3.9 ans les résultats ont montré une diminution de 38% du LDL-C [71].

Etude ASCOT : qui est initialement une étude comparative de différents traitements de l'hypertension artérielle dans laquelle les auteurs ont voulu tester l'efficacité de l'atorvastatine en prévention primaire de l'infarctus du myocarde chez des patients présentant d'autres facteurs de risque mais une hypercholestérolémie modérée. Elle se déroule à la fois au Royaume-Uni et dans les pays scandinaves et concerne 10305 personnes. Elles auraient du être suivies durant cinq ans mais l'étude a été interrompue au bout d'un peu plus de 3 années par le comité de surveillance. Ce dernier a jugé que le bénéfice apporté par l'atorvastatine était hautement significatif. Ils ont noté une diminution de 29% du LDL-C [72].

L'étude a été réalisée de manière prospective c'est-à-dire un suivi réel des patients dans le temps et non pas à partir des dossiers ce qui renforce la fiabilité, la précision et la validité des résultats.

L'étude prospective nous a également permis de fixer une durée réelle à l'exposition, et de ne pas se baser sur des durées aléatoires en rapport avec le dossier médical.

Les deux groupes de notre échantillon avaient des taux lipidiques comparables ($p>0.05$).

Pour réduire les biais nous avons utilisé le même automate pour mesurer les fractions lipidiques de chaque patient.

D'autant plus qu'il s'agit de la première étude qui teste l'efficacité de la phytothérapie utilisant les graines de céleri en Algérie et à Tlemcen en mesurant la variation des taux du bilan lipidique ce qui suscite l'intérêt de la population d'où son originalité et les résultats trouvés renforcent d'avantage notre hypothèse.

Notre étude et les études menées pour évaluer l'efficacité d'un traitement phytothérapeutique « graines de céleri » posent des problèmes méthodologiques qui ont fait apparaître plusieurs biais parmi eux:

- difficulté du double aveugle

- nombre de « perdus de vue » souvent plus important que dans les études médicamenteuses. Et observance plus aléatoire et difficile à contrôler.

- une taille d'échantillon réduite et limitée car le temps était limité, avec difficulté parfois de communiquer avec certains patients

- difficulté de l'interprétation de l'effet non univoque des modifications alimentaires qui entraînent parallèlement des modifications de l'hémostase, de la tension artérielle et, éventuellement, du poids.

- Les limites de l'étude comprennent aussi une petite taille de l'échantillon et un temps court, fournissant une puissance limitée pour les tests statistiques multivariées.

Néanmoins, les résultats suggèrent qu'une prise régulière de l'infusion de graines de céleri peut contribuer efficacement à diminuer le taux du mauvais cholestérol pour les patients en prévention primaire.

On aurait bien aimé :

- Que tous les patients consomment la même spécialité de statine au même dosage

-Etre en contact avec le médecin traitant de chaque patient pour connaître mieux le début de la dyslipidémie et rassemblé le maximum d'information concernant leur pathologie or la majorité des patients était des externes.

-Exploiter d'autres paramètres par exemple CPK, CRP, différences de poids entre j-0 et j-25, taille, la pression artérielle pour le suivi et le contrôle des effets indésirables.

Sur 31 sujets de notre échantillon on a pu recenser plusieurs types d'effets indésirables ou au contraire bénéfiques d'une manière subjective dont les plus importants :

- 1cas de perte de poids après la prise de l'infusion.
- 2cas de disparition de ballonnement après la prise de l'infusion.
- 3cas de baisse de la tension artérielle après la prise de l'infusion.
- 2cas de crampes musculaires par la prise des statines.

Nous avons donc remarqué que pour le **1^{er} groupe** il y a eu une baisse de 18% du taux de cholestérol, 19% du taux de triglycéride, 2% du taux de HDL-c et 20% du taux de LDL-c.

Et une baisse moins importante des taux du Cholestérol total, triglycérides et LDL-c de 9%, 10% et 3% respectivement pour le **2^{ème} groupe** mais l'effet des graines de céleri est toujours bénéfique chez les patients déjà sous statines.

CONCLUSION

Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Tlemcen du 1^{er} décembre 2013 au 1^{er} mai 2014, portant sur 31 patients dyslipidémiques ; qui ont pris un traitement phytothérapeutique à base de graines de céleri, pendant 25 jours et dont les taux de cholestérol, triglycéride, HDL-c et LDL-c ont été mesurés avant et après la prise du traitement.

L'objectif de cette étude était de démontrer que l'efficacité d'une phytothérapie utilisant les graines de céleri est comparable à celle de la prise en charge par statines, après six mois de travail nos résultats sont venus pour confirmer notre hypothèse, et nous avons estimé que notre objectif a été atteint, car en effet notre protocole a permis la réalisation d'une baisse significative des taux du cholestérol, triglycéride et du LDL-c et ce avec beaucoup moins d'effets secondaires.

Ce travail a été réalisé sur un petit échantillon de patients ayant une dyslipidémie modérée. Cependant cela nous a permis de constater que les graines de céleri avaient plus d'effet sur le taux de cholestérol que sur le taux de triglycérides, et qu'elle n'avait pas d'effets bénéfiques sur le HDL.

Notre étude nous a donc permis d'envisager d'autres alternatives très intéressantes dans la prise en charge de la dyslipidémie et ses conséquences néfastes qui menacent la vie de l'être humain.

C'est aussi un travail d'initiation pour approfondir les recherches sur cette plante aux multiples vertus et encourager toute comparaison d'un hypolipémiant avec une infusion à base de graines de céleri ou toute autre plante thérapeutique.

Malgré toutes les polémiques récentes dont les effets secondaires des statines ont fait l'objet, ces dernières ont encore de beaux jours devant elles, car la science mercatique dépasse très largement les sciences biologiques et épidémiologiques.

Enfin, pour préserver sa santé il est nécessaire d'avoir une vie saine ; pour cela il faut recourir d'une part à une hygiène de vie qui consiste à opter pour une alimentation équilibrée et accompagnée d'une activité physique régulière d'autre part : C'est de nos jours la meilleure manière d'éviter diverses maladies qui nous guettent inlassablement ; comme dit le dicton « vaut mieux prévenir que guérir ».

ACAT : acyl cholestérol acyl transférase.
ACTH : adéno cortico trophic hormone.
ADN : acide désoxyribonucléique.
ADP : adenosine diphosphate.
ATP: adenosine triphosphate
AG : acide gras.
ALAT : alanine amino transférase.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
APO : apolipoprotéine.
ARN : acide ribonucléique.
ASAT : aspartate amino transférase.
AVC : accident vasculaire cérébral.
BMJ : british medical journal.
CCM : chromatographie sur couche mince.
CE : cholestérol estérifié.
CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol.
CHOL : cholestérol.
CHT : cholestérol total.
CHU : Centre hospitalo-universitaire.
CL : cholestérol libre.
CNRS : centre national de recherche scientifique.
CPG : chromatographie en phase gazeuse.
CPK : créatine phosphokinase.
FDA : food and drug administration.
HE: huile essentielle.
HDL: high density lipoprotein.
HMG COA : réductase-3-hydro-3-méthylglutaryl-CoA réductase.
HTA : hypertension artérielle.
HTGL : hépatique triglycéride lipase.
IMC : indice de masse corporelle.
IDL: intermédiaire density lipoprotein.
IDM: infarctus du myocarde.
J0: jour 0
J25 : jour 25

LCAT : lecithin-cholestérol acyl transferase.
LDL: Low density lipoprotein.
LP: lipoprotéine.
LPL: lipoprotéine lipase.
LRP : low-density lipoprotein receptor-related protein.
MPUP: matière première à usage pharmaceutique.
N: normal.
OMS : organisation mondiale de la santé.
PCSK9 : protein convertase subtilisin/kexin type9.
PL : phospholipide.
PS : para-sympathique.
R : récepteur.
S : sympathique.
T3 : triiodothyronine.
T4 : thyroxine.
TG : triglycérides.
UV : ultra violet.
VHDL : very high density lipoprotein.
VLDL : very low density lipoprotein.
Vs :versus.
WHI : women health initiative.

Figure 01 : formation d'une lésion athéromateuse	11
Figure 02 : Formation de la plaque d'athérome	12
Figure 03 : Structure générale d'une lipoprotéine	22
Figure 04 : Captation et métabolisme intracellulaire du cholestérol (selon Brown et Golstein)	28
Figure 05 : Métabolisme des lipoprotéines	30
Figure 06 : Régulation hormonale de la lipogenèse et de la lipolyse	31
Figure 07 : Classification de <i>Apium Graveolens</i> L	53
Figure 08 : Les différentes parties utilisées du céleri	54
Figure 09 : Structure de base d'un flavonoïde.....	57
Figure 10 : Sachet contenant les graines de céleri.....	65
Figure 11 : la répartition des sujets selon le sexe	72
Figure 12 : Répartition des sujets selon le statut initial(avec statines versus sans statines)	73
Figure 13 : Répartition des sujets selon le sexe et le statut initial (avec statines versus sans statines)	73
Figure 14 : Répartition des sujets selon le statut et la classe d'âge	74
Figure 15 : Répartition des sujets selon la classe d'âge et le sexe des deux groupes	74
Figure 16: Répartition des sujets selon les antécédents et le statut initial (avec statines versus sans statines)	76

Tableau1 : étapes de la formation des plaques athéromateuses.....	12
Tableau2 : Classifications et caractéristiques des dyslipidémies selon De Gen et Frederikson.....	15
Tableau3 : Formes communes d'hyperlipidémie secondaire.....	17
Tableau4 : Caractéristiques des principales classes de lipoprotéines.....	25
Tableau 5 : L'ensemble du matériels utilisés.....	66
Tableau 6 : Description de l'âge des sujets du groupe 1 selon le sexe.....	75
Tableau 7 : Description de l'âge des sujets du groupe 2 selon le sexe.....	75
Tableau 8 : Description de la variation du taux de cholestérol chez les sujets du groupe 1.....	76
Tableau 9 : Description de la variation du taux des triglycérides chez les sujets du groupe 1.....	76
Tableau 10 : Description de la variation du taux du HDL-c chez les sujets du groupe 1.....	77
Tableau 11 : Description de la variation du taux du LDL-c chez les sujets du groupe 1.....	77
Tableau 12 : Description de la variation du taux de cholestérol chez les sujets du groupe 2.....	77
Tableau 13 : Description de la variation du taux des triglycérides chez les sujets du groupe 2.....	77
Tableau 14 : Description de la variation du taux du HDL-c chez les sujets du groupe 2.....	78
Tableau 15 : Description de la variation du taux du LDL-c chez les sujets du groupe 2.....	78
Tableau 16 : Comparaison de la différence des moyennes du taux de cholestérol total entre les deux prélèvements du groupe 1.....	78
Tableau 17 : Comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux prélèvements du groupe 1.....	78
Tableau 18 : Comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-c entre les deux prélèvements du groupe 1.....	79
Tableau 19 : Comparaison de la différence des moyennes du taux du LDL-c entre les deux prélèvements du groupe 1.....	79
Tableau 20 : Comparaison de la différence des moyennes du taux de cholestérol total entre les deux prélèvements du groupe 2.....	79
Tableau 21 : Comparaison de la différence des moyennes du taux des triglycérides entre les deux prélèvements du groupe 2.....	79
Tableau 22 : Comparaison de la différence des moyennes du taux du HDL-c entre les deux prélèvements du groupe 2.....	80
Tableau 23 : Comparaison de la différence des moyennes du taux du LDL-c entre les deux prélèvements du groupe 2.....	80

[1].: <http://www.algerie1.com/actualite/les-maladies-cardiovasculaires-premiere-cause-de-mortalite-en-algerie/>

[2].: Anderson KM, Castelli WP, Levy D. cholesterol and mortality. 30years of follow-up from the Framingham study. *Jama* 1987; 2176-80.

[3] .: **Les graines de céleri** | Université du Maryland Medical Center <http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/celery-seed#ixzz30sPX5c7d> Université du Maryland Medical Center.

[4].: Professeur François Schielle. Université de FRANCHE Comté service de cardiologie. Cours « athérosclérose module9, item# 128 et 129 ». www.besancon-cardio.net .

[5].: Atherothrombose tome I. Physiopathologie, **facteur de risque épidémiologie. Données économiques**. P. Amouyel, C Bauters, I Durand-Zaleski, J Ferrières Ed. J Libbey Eurotext.

[6].: Les technologies de laboratoire- n°2 Janvier-Février 2007 : « **cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie** ». p8.

[7].: *Stary arterioscler thromb* 1994 ; 14 :840-56.

[8] .: <http://.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/40-dyslipidemies.pdf>

[9] .: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. **Prise en charge du patient dyslipidémique**. Saint Denis La Reine. AFSSaPS. 2005.

[10] .: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc Graw-Hill. **Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments** .9eme Edition. International Ltd. 1998 p 881-900

[11] .: **Endocrinologie** 1^{er} Edition. George Hennen. Edition DE Boeck universite, 2001 p 76-101

[12] .: Bruckert E, Thomas D. **Les hypercholestérolémies**. Jhon Libbey Eurotext, 1998

[13] .: M. Le Bras, B. Cariou. **Dyslipidémies**. *Rev Prat*. Janv 2011 ; 61 :93R102

[14] .: GRANNER D.K, MAYES. P A, MURRAY R.K., RODWELL. V .W. **Précis de biochimie** Edition ESKA. Presses des l'université LAVAL, 1989 .

- [15] .: BREWER H. GREGG R . HOEG J. FOJO S. **Apolipoprotein metabolism.** Ann. Rev. Nutr.1985,5,195-212.
- [16] .: GOLDBERG A, SCHONFELD G. **Effects of diet on lipoprotein metabolism.** Ann. Rev. Nutr.1985,5,195-212.
- [17] .: **Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group.** Risk factor changes and mortality results. JAMA 2002,248,1465-1477.
- [18] .: **Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group.** Risk factor changes and mortality results.JAMA 1982,248,1465-1477.
- [19] .: BEREZIAT G, CHAMBAZ J, COLARD O, WOLF C. **Les multiples fonctions des phospholipids cellulaires.** Médecine /science 1988,4,8-15
- [20] .: POLONOVSKY J. Biochimie des lipides. Exploration du métabolisme lipidique chez l'homme. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Glandes-Nutrition , 10368 A 10, 3-1989,24p
- [21] .: MACHEBOEUF M, REBEYROTTE P, Studies on lipoprotein ceneses of horse serum. Faraday Discuss. Chem. Soc. 1040,6,62-70
- [22] .: FRUCHART J-C,CLAVEY V. **Classification et nomenclature des lipoprotéines plasmatiques humaines.** Information Scientifique du Biologiste. 1987,13,32-42
- [23] .: FRUCHART J-C,CLAVEY V. **Classification et nomenclature des lipoproteins plasmatiques humaines.** Information Scientifique du Biologiste 1987,13,42-45.
- [24] .: FREDRICKSON D, LEES R. **A system for phenotyping hyperlipoproteinemia.** **Circulation** 1965,31,321-327.
- [25] .: HAVEL R, EDER H, BRAGDON J. **The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separetd lipoproteins in human serum.** J. Clin. Invest. 1955,34,1345-1353.
- [26] .: CHAPMAN J. GOLDSTEIN S. LAGRANGE D. LAPLAUD M. **A density ultracentrifugal procedure for the major lipoprotein classes from human serum.** J Lipid Res. 1981,22,339-358.

- [27] .: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. Mc graw-Hill. **Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments**. 9eme Edition. International Ltd. 1998 p 881-900.
- [28] .: Pierre Valdiguié. Marie-Laure Solera. **Biochimie Clinique chapitre 7 Métabolisme des lipides et lipoprotéines**. 2em Edition. P 164-169.
- [29] .: Afssaps, **Risque musculaire des statines**- Mise au point.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf.
- [30] .: PRESCRIRE Rédaction Effet **indésirables musculaires des statines**. Prescrire 2003,23,241,509-514.
- [31] .: FARMER JA. TORRE-AMIONE G. **Comparative Tolerability of the HMG-CoA Reductase inhibitors**. Drug Saf, 2000, 23, 3,197-213.
- [32] .: SCHLIENGER RG, HAEFELI W.E, JICK H, MEIER C.N. **Risk of cataract in patients treated with statins**. Arch. Intern. Med. 2001, 161, 16,2021-2026.
- [33] .: MACHAN CM, HRYNCHAK PK, IVRING EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statins use. Optom Vis Sci 2012; 1165-1171.
- [34] .: PREISS D, SESHSAI SR, GALLOIS P. **Risque de diabète incident avec intensifs dose par rapport à un traitement par statine à dose modérée**. JAMA 2011 ; 305 :2556-256.
- [35] .: CULVER AL, OCKENE IS, BALASUBRAMANIAN. **L'utilisation des statines et le risqué de diabète chez les femmes ménopausées à l'initiative sur la santé des femmes**. Arch intern med 2012 ; DOI : 10.1001/archinternemed.2011.625. Disponible à l'adresse :<http://archinte.ama-assn.org>
- [36] .: FDA DRUG SAFETY COMMUNICATION: **Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs**. Annonce de sécurité du 28 Février 2012.
- [37] .: MALINOWSKI J.M. **A hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor**. Am J. Health-syst. Phann 1998, 55, 21, 2253-67.

[38] .: COLIN R DORMUTH, BRENDA R HEMMELGARN, J MICHAEL PATERSON, MATTHEW T JAMES, GARY F TEARE. **Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases.** BMJ 2013;346:f880.

[39] .: BECQUEMONT L. Drug interactions with lipid lowering drugs. *Thérapie*, 2003. 58(1): 85-90.

[40] .: Mémoire Professionnel ; Infermier de la santé publique ; Thème : **La phytothérapie entre la confiance et la méfiance.** Institut de formation paramédical CHETTIA ; 2011-2012

[41] .: WICHTL Max et ANTON Robert, **plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.** 2^{ème} édition française p : 25-26.

[42] .:**Le guide de l'homéopathie pour la famille** : éd. Asap.

[43].:Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de magister (Ecole doctorale)

Option : Biotechnologie végétale,Thème :**Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (Thymus vulgaris, Rosmarinus officinalis) et évaluation de leur activité antibactérienne.**Université Mentouri Constantine 2008-2009

[44].: WICHTL Max. ANTON Robert ; **plantes thérapeutiques ; tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.** Ph.fr : def :Tisane, Infusion, ; 2^{ème} édition française.

[45].: Ute kunkle Till R Lobmeyer ; **Plantes médicinales ; identification, récolte, propriétés et emplois** ;P :35-36

[46] .: Thèse : En vue de l'obtention du diplôme de :DOCTORAT EN SCIENCES OPTION : PHYSIO-TOXICOLOGIE ;Thème : **Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturel.** Université Mentouri de Constantine. Wilson A. **Flavonoids pigments in chalkhill blue (Lysandra coridonpoda) and other lycaenid butterflies.** J. Chem. Ecol. 1987, 13 (3): 473-493.

[47].: Fritch H, Griesbach H. **Biosynthesis of cyaniding in cell cultures of Haplopappus gracilis.***Phytochem.* 1975, 14: 2437-42.

[48].: **Larousse Encyclopédie des plantes médicinales ; identification, préparations ,soins** édition2001 : P :15-64.

[49] .: Thèse : En vue de l'obtention du diplôme de :DOCTORAT EN SCIENCES OPTION :
PHYSIO-TOXICOLOGIE ;Thème : **Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturel**.
Université Mentouri de Constantine. Konig M.,**Ellagitannins and complex tannins from Quercus patroae bark**. **J. Nat. Prodcut**. 1994, 57: 1411-15.

[50] .: Thèse : En vue de l'obtention du diplôme de :DOCTORAT EN SCIENCES OPTION :
PHYSIO-TOXICOLOGIE ;Thème : **Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturel**.
Université Mentouri de Constantine. Hagerman AE. **Chemistry of tannin-protein complexation in chemistry and significance of tannins**.In R. W. Hemingway RW, Karchesy JJ. **Chemistry and significance of condensed tannins**. Ed. Plenum Press, New York, 1989, 323-33.

[51]. Dangles O. **Two very distinct types of anthocyanin complexation: Copigmentation and inclusion**. **Tetrahedron Lett**. 1992, 33: 5227-30.

[52].: Thèse : En vue de l'obtention du diplôme de :DOCTORAT EN SCIENCES OPTION :
PHYSIO-TOXICOLOGIE ;Thème : **Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturel**.
Université Mentouri de Constantine Horn J. **Turbidity as a measure of salivary protein reactions with astringent substances**.**Chem. Senses** 2002, 27 (7): 653-9.

[53].: Del Bubba M. **Changes in tannins, ascorbic acid and sugar content in astringent persimmons during on-tree growth 104and ripening and in response to different postharvest treatments**. **J. Food Comp. Anal.**2009, 22 (7-8): 668-77.

[54].: **Larousse Encyclopédie des plantes médicinales ; identification, préparations ,soins** édition2001 : P :10.

[55] .: Ute Kunkele Till R Lobmeyer ; **plantes médicinales: identification, récolte, propriétés et emploi**; P :38

[56] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNE LISE LOBSTEIN, Edition 2005

[57] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNELEISE LOBSTEIN, Edition 2005 P 179-180. Tsi D, et al, *Planta Med.* 61(1)18-21(1995).

[58] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNELEISE LOBSTEIN, Edition 2005 P 176-177.

[59] .: **Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales**. P. QUEZEL., S. SANTA. Edition du centre national de la recherche scientifique. **ApiumL.** P : 675.

[60] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNELEISE LOBSTEIN, Edition 2005 P 178.

[61] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNELEISE LOBSTEIN, Edition 2005 P 179

[62] .: **These: etude analytique et biologique des flavonoides naturels** : Université de Constantine 2010-2011 Heller W, Forkmann G. **The flavonoids. Advances in research since 1986.** In Harborne JB. *Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology.* Ed. Chapman & Hall, London, 1993, 399-425.

[63] .: **These: etude analytique et biologique des flavonoides naturels** : Université de Constantine 2010-2011 Ariefdjohan MW, Savaiano DA. **Chocolate and cardiovascular health: is it too good to be true?** *Nutr. Rev.* 2005, 63 (12-1): 427-30.

[64] .: **Plantes Aromatiques**, EBERHARD TEUSCHER, ROBERT ANTON, ANNELEISE LOBSTEIN, Edition 2005 P 180

[65] .: **Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D. et Guo Z.** 1986. Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé.* 64 (2) : 159-164.

[66] .: **Millogo H., Guisson I. P., Nacoulma O. et Traore A. S.** 2005. Savoir traditionnel et médicaments traditionnels améliorés. Colloque du 9 décembre. Centre européen de santé humanitaire –Lyon.

[67] .: <http://naturalmedicinejournal.com/journal/2013-04/pilot-study-evaluate-antihypertensive-effect-celery-extract-mild-moderate>.

[68] .: David J A. Jenkins, MD;Peter J. H. Jones. **Effect of Dietary Portfolio of Cholesterol-Lowering Foods Given at 2 Levels of Intensity of Dietary Advice on Serum Lipids in Hyperlipidemia.** JAMA. 2011;306(8):831-839.

[69] .: Memoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie ;
Thème : **Etude analytique de l'effet de l'atorvastatine sur des dyslipidémiques sur la population de Tlemcen.** 20013.

[70] .: **Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study.** Lancet vol 365,2004,pp685 696.

[71] .: **Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm:**a multicentre randomized controlled trial Lancet 2003, 361, pp 1149-1158.

CHU DE TLEMCCEN
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

LE : / /

Fiche de renseignement du patient

Nom et Prénom

Age :

Poids : IMC (Indice de masse corporel) : Taille :

Numéro de téléphone :

Antécédents familiaux :

Antécédents personnels:

Listes de tous les médicaments et leurs posologies :

Depuis quand la dyslipidémie a apparue :

Suivie d'une activité physique : Durée :

Suivie d'un régime alimentaire :

-tisanes :

-fruits et légumes :

-Féculents :

-matière grasse :

-aliments préférés :

-l'eau :

Bilan lipidique :

1er jour

25eme jour

CHT (g/l)

TRI (g/l)

HDL (g/l)

LDL (g/l)

Résumé

Depuis leur apparition, les statines ont pris une place importante dans la prescription des hypolipémiant et pour la prévention des maladies cardiovasculaires ; mais l'apparition des effets indésirables de ces médicaments nous a conduit à poser des interrogations concernant la balance bénéfiques/risques et à songer à une autre alternative mieux tolérée qui est la phytothérapie vers laquelle la population s'intéresse de plus en plus et qui connaît un renouveau du fait qu'elle soit plus souvent moins invasive pour notre organisme.

Notre travail vise à orienter certains patients vers une phytothérapie utilisant une infusion à base de graines de céleri au lieu d'une prescription automatique des statines en prévention primaire.

Notre objectif est de prouver l'efficacité de la phytothérapie à base de graines de céleri sur la dyslipidémie en mesurant la variation des taux lipidiques durant une période de vingt-cinq jours.

Pour cela, nous avons suivi deux groupes de population de patients ayant une dyslipidémie modérée, le premier prenant l'infusion de graines de céleri seulement et le deuxième était déjà sous statines associé à l'infusion de graines de céleri au niveau du service de biochimie du CHU Tlemcen.

Nos résultats ont montré une baisse significative du taux de cholestérol total et celui du mauvais cholestérol pour les deux groupes.

Nous avons également pu noter l'apparition de certains effets bénéfiques que peu avoir les graines de céleri.

En conclusion la phytothérapie à base de graines de céleri constitue une bonne initiation pour approfondir la recherche concernant la prise en charge de la dyslipidémie.

Mots clés : dyslipidémie, cholestérol, phytothérapie, graines de céleri.

Abstract

Since their appearance, statins have taken an important place in the prescription of lipid-lowering and prevention of cardiovascular disease; however the appearance of adverse effects of these drugs has led us to ask questions about its benefit / risk balance and to look for an alternative that is much more tolerated Herbal medicine to which the population is more interested and convinced of the fact that it is usually less invasive.

Our work's aim is to guide patients to a certain herbal medicine using a herbal tea made from celery seed instead of an automatic prescription of statins as a first prevention.

Our goal is to prove the effectiveness of herbal medicine based on celery seed dyslipidemia by measuring changes in lipid levels during a period of twenty-five days.

To do this, we followed two population groups of patients with moderate dyslipidemia in the laboratory of biochemistry CHU Tlemcen, the first one was taking the herbal celery seed and the second one was already on statins associated with the celery seed tea.

Our results showed a significant decrease in total cholesterol and the bad cholesterol for both groups.

We also have noted the appearance of certain benefits of the little celery seed.

In conclusion herbal based celery seed is a good initiation for further research concerning the management of dyslipidemia.

Keywords: dyslipidemia, cholesterol, herbal medicine, celery seed.

ملخص

منذ ظهور الستاتين، أخذت هذه الأخيرة مكانة هامة في الوصفات الطبية المتعلقة بمخفضات الدهون الزائدة و كذلك الوقاية من أمراض القلب و الأوعية الدموية.

ولكن ظهور التأثيرات السلبية لهذه الأدوية قد أدى بنا إلى تساؤلات هامة حول فوائدها و مخاطرها مما أدى بنا إلى التفكير في البحث عن البديل و هو الأعشاب الطبية التي أصبح الإنسان يهتم بها و يتوجه أكثر فأكثر، و التي أضحت تتعرف تجديدا حقيقيا لما فيها من تجنب الأضرار للأبدان.

يهدف عملنا لتوجيه بعض المرضى إلى التدوي بالأعشاب الطبية باستخدام مستخلص بذور الكرفس بدلا من الوصفة الطبية التقليدية للستاتين في الوقاية الأولية.

هدفنا هو إثبات فعالية الأعشاب الطبية باستخدام بذور الكرفس في علاج خلل توازن الدهون في الجسم عن طريق قياس التغيرات في كمية الدهون خلال فترة خمسة و عشرون يوما.

للقيام بذلك نتبعنا مجموعتين من المصابين بمرض خلل توازن الدهون: المجموعة الأولى تأخذ مستخلص بذور الكرفس فقط، و المجموعة الثانية قد كانت تُعالج بالستاتين و أضفنا لها أخذ مستخلص بذور الكرفس. ذلك كله في مصلحة البيوكيميا بمستشفى تلمسان. أبرزت النتائج إنخفاضا واضحا في الكوليستيرول عند المجموعتين. و لقد أتضح لنا كذلك ظهور بعض التأثيرات الإيجابية من تناول مستخلص بذور الكرفس.

في الختام، إن التدوي ببذور الكرفس يُشكل إجراء طبييا للتعلم في الأبحاث الخاصة بعلاج خلل الدهون في جسم الإنسان.

الكلمات المفتاحية: ديسليبيدي - كولسترول - فيتوتغابي - بذور الكرفس