



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi – Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des sciences de la matière

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : science de la nature et de la vie

Filière : science biologique

Option : Ecophysiologie animale

Thème :

**Etude de l'effet de suppléments de méthionine
sur les variations de quelques paramètres
biochimiques chez les souris**

Présentée par :

AIT CHAITE Baya

DJEDDI Wassima

Devant le jury :

Mme R.Rouachdia	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Présidente
Mme H.Yahia	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Examinatrice
Mme M.Hamel	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Encadreuse

Date de soutenance : 17/06/2020

Note :, Mention :

ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي مجموعة من الاضطرابات التي تؤثر على القلب والأوعية الدموية، أهم عوامل الخطر الرئيسية لمرض القلب، هي سوء التغذية، ونقص النشاط البدني، والتدخين، والاستخدام الضار للكحول. وقد أثبتت الدراسات السابقة وجود صلة بين النظام الغذائي الغني بالبروتين وخاصة الذي ينتمي إلى أصل حيواني، والذي أدى في الأساس إلى زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بل وحتى الوفاة. وفي هذا السياق، تجري دراستنا في الفئران التي تعالج بالميثونين بجرعة 200 ملغ/كغ من الوزن الحي لمدة 21 يومًا. حيث أظهرت دراستنا تدهورًا في الدهون بزيادة تركيز الكوليسترول في البلازما والتريجليسيريد المرتبط بانخفاض في الكوليسترول الذي يحمله ارتفاع الكوليسترول يزيد هذا الاضطراب الشحمي من خطر الإصابة بالقلب والأوعية الدموية.

كلمات البحث : أمراض القلب والأوعية الدموية ، الميثونين ، الفئران ، الكوليستيرول ، بروتين سحلي عالي الكثافة.

Abstract

Cardiovascular diseases are a set of disorders affecting the heart and blood vessels, the main risk factors for heart disease, are poor nutrition, lack of physical activity, smoking and harmful use of alcohol. Previous studies had established a link between a protein-rich diet especially of animal origin, mainly methionine and lipid degradation, which increased the risk of cardiovascular disease and even death. In this context, our study is carried out in mice treated with methionine at a dose of 200 mg/kg live weight for 21 days. Our study showed a deterioration of lipids by increasing the concentration of plasma cholesterol and triglycerides associated with a decrease in cholesterol carried by HDL. This lipid disturbance increases cardiovascular risk.

Keywords: cardiovascular disease, methionine, mice, cholesterol, C-HDL

Résumé

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, les principaux facteurs de risques des cardiopathies, sont une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool. Des études précédentes avaient établi un lien entre une alimentation riche en protéines en particulier d'origine animale, essentiellement la méthionine et la dégradation des lipides ce qui accrus des risques de maladie cardiovasculaire et même de décès. Dans ce contexte notre étude est réalisée sur les souris traitées par la méthionine avec ladose 200 mg/kg du poids vif pendant 21 jours. Notre étude a mis en évidence une détérioration des lipides en augmentant la concentration du cholestérol et triglycérides plasmatique associéea une diminution du cholestérol porté par les HDL.Cette perturbation lipidique augmente le risque cardiovasculaire.

Mots clés : Maladie cardiovasculaire, méthionine, souris, cholestérol, C-HDL.

Je Dédie mon travail à :

Mon père

*A celui qui m'a aimé toujours, et ma poussé et motivé
dans mes Etudes, mon père (Salah) qui a décidé très tôt, je t'aime
du fond de mon cœur.*

Ma chère mère

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mes respects,
Mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices
Que vous avez fait pour Moi, merci*

Mes frères

Dr.ait chaite Nassim et geurmache hicham grâce à vous je suis là

Mes sœurs

Nouria et Siham, merci pour l'encouragement.

Mon marie

Qui m'a toujours poussé et m'a aidé d'être à la hauteur.

Mes enfants

A mes chères enfants : Mohamed islam, Feriel et Salah Eddine

J'espère que vous êtes fière de moi

*Et enfin à la petite de la famille ma nièce **JULIA***

BAYA

Je dédie ce modeste travail,

Au meilleur des pères

A ma très chère maman

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez
depuis mon enfance et ont mis à ma disposition tous les moyens requis pour mon
éducation et mon instruction*

A Mes Chers Et Adorable Frères Et Sœurs

Dr. Yacine, Dr. Chawki, Nessma, Ahlem, Housseem, hadda

*, Bourhan et Mon petit frère Oussema, A qui je souhaite un avenir radieux plein de
réussite*

À Mes Chers Petits Neveux Et Nièces

Siradj, Dhia, Raïde , Jeude , Melak, Malla.

.A Tous mes amis sans exception

A tous ceux qui me sont chers

wassima

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu de nous avoir donnés la force d'aller jusqu'au bout...

Nous tenons particulièrement à exprimer nos plus vifs remerciements et nos profonde Gratitude à notre encadreur Madame Hamel Mehdi (professeur à l'Université de Tébessa), pour son encadrement, ses conseils, l'aide qu'il nous a apportés à la réalisation de toutes les étapes de ce travail de mémoire et pour tout le soutien, l'orientation, la guidance qu'elle nous a apportés.

Nous tenons également à remercier les membres De jury:

Mme Rouachdia R, Mme Yahia H

Qui nous fait l'honneur de juger ce travail de mémoire

Nous adressons nos remerciements à l'ensemble des techniciens

De laboratoire de la biologie de l'université de Tébessa

Nos remerciements vont également à tous ceux qui nous ont aidé, à un titre ou un autre, qu'il s'agisse de la fourniture d'informations précieuses, ou du conseil

Un grand merci à tous

Liste des abréviations

AdoHcy	:	s-adenosylméthionine
AdoMet	:	s-adenosylhomocystéine.
ADP	:	adénosine diphosphate
ATP	:	adenosine Triphosphate
AVC	:	accident vasculaire cérébral.
BHMT	:	bétaïnehomocystéine méthyl transférase.
B6	:	pyridoxine.
B9	:	acide folique.
B12	:	cobalamine.
CBS	:	cystathionine β synthase
HC	:	hémorragies cérébrales parenchymateuses
HCY	;	homocystéine.
HDL	;	lipoprotéines de haute densité
HHcy	:	Hyperhomocystéïnémie
HSA	:	hémorragies sous-arachnoïdiennes
H2O2	:	peroxyde d'hydrogène
IC	:	Infarctus cérébraux
K	:	potassium.
Kg	:	Kilogramme
LDL	:	lipoprotéines de basse densité
MAT	:	méthionine-adenosyl-transférase
MCV	:	maladies cardio-vasculaires
Met	:	Méthionine
Mg Cl ₂ 6H ₂ O	:	magnesium chloride hexahydrate
ml	:	Microlitre
ml	:	milliliter.
Mn	:	Minute

Liste des abréviations

MS	:	méthionine synthétase
MTHFR	:	méthylènetétrahydrofolate réductase
Na	:	Sodium
NADPH	:	nicotinamide adénine dinucléotide phosphateréduite
nm	:	Nanometer
O ₂	:	oxygene.
OMS	:	organisation Mondiale de la Santé
PH	:	potentiel d'hydrogène
SAH	:	s-adénosylhomocystéine
SAHH	:	sadénosylhomocystéinehydrolase.
SAM	:	s-adénosyl-méthionine
THF	:	acide Tétrahydrofolique
Vit	:	Vitamine
VLDL	:	Lipoprotéine de très faible densité

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Les propriétés de la méthionine	05
02	les aliments riches en méthionine	07
03	Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine	14
04	La classification des différentes hyperhomocystéinémie	14
05	Principales causes de L'hyperhomocystéinémie	15
06	différents facteurs de risque cardiovasculaire identifier	22
07	Classification des souris	24
08	Variation du taux du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux	33
09	Variation du taux des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux	34
10	Variation du taux du cholestérol – HDL (g/l) dans les différents lots expérimentaux	35

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	La méthionine précurseur de la cystéine, de l'homocystéine et de la taurine	04
02	Structure chimiques de la méthionine	04
03	Le cycle de la méthionine	08
04	Formule de l'homocystéine	10
05	Illustration de toutes les formes de l'homocystéine dans le plasma	11
06	Métabolisme de l'homocystéine	13
07	Représentation des tuniques qui constituent le cœur	17
08	Structure des vaisseaux sanguins	19
09	Sclérose des artères	21
10	Une souris dans une cage spécifique	25
11	Variation du taux du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux	33
12	Variation du taux des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux	34
13	Variation du taux du cholestérol – HDL (g/l) dans lots expérimentaux	35

Sommaire

ملخص

Abstract

Résumé

Dédicace

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

Chapitre 1 : La méthionine

I. La méthionine4

I.1. Définition 4

I.2. Propriétés biologiques 6

I.3. Les sources alimentaires de méthionine 6

I.4. Métabolisme de la méthionine 7

Chapitre 2 : L'homocystéine

II. L'homocystéine	10
II.1. Définition et structure.....	10
II.2. Fonctions biologiques	11
II.3. Métabolisme de l'homocystéine	12
II.3.1. Reméthylation	12
II.3.2. La transsulfuration	12
II.4. Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine	13
II.5. Hyperhomocystéinémie.....	14
II.5.1. Définition et classification	14
II.5.2. Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie	14

Chapitre 3 : Système cardiovasculaire

III. Système cardiovasculaire	17
III.1. Le cœur	17
III.2. Vaisseaux sanguins	18
III.3. Artères	18
III.4. Veines	18
III.4.1. L'intima	18
III.4.2. La média	18

III.4.3.	L'adventice	18
III.5.	Les maladies cardiovasculaires	19
III.5.1.	Définition	19
III.5.2.	Les type des maladies cardiovasculaires	19
III.5.3.	Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires	21

Matériels et Méthodes

I. Matériels 24

I.1.	Matériels biologiques	24
I.2.	Elevage	24
I.3.	Lotissement et traitement	25

II. Méthodes 26

II.1.	Méthode colorimétrique enzymatique	26
II.1.1.	Prélèvement	26
II.2.	Dosage colorimétrique enzymatique du cholestérol	26
II.2.1.	Principe	26
II.2.2.	Réactifs	27
II.2.3.	Préparation de la solution réactionnelle	27
II.2.4.	Mode opératoire	28
II.3.	Dosage des triglycérides plasmatiques	28

II.3.1. Principe	28
II.3.2. Réactifs	29
II.3.3. Préparation de la solution réactionnelle	29
II.3.4. Mode opératoire	30
II.4. Dosage du cholestérol lié au HDL (High Density Lipoprotein)	30
II.4.1. Principe	30
II.4.2. Réactifs	30
II.4.3. Mode Opératoire	31
II.4.4. Résultat	32

Résultats et discussion

IV. Résultats.....33

IV.1. Variation du taux du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux	33
IV.2. Variation du taux des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux	34
IV.3. Variation du taux du cholestérol – HDL (g/l) dans les différents lots expérimentaux	35

V. Discussion.....37

Conclusion

Références bibliographiques

Introduction

Introduction

Le développement de l'organisme chez les mammifères dépend de l'apport alimentaire équilibré en macromolécules (lipides, protéines, glucides, vitamines ; ainsi que l'eau), qui répond aux besoins énergétiques pour assurer un bon fonctionnement vital et un bon métabolisme ; par contre un excès en alimentation peut provoquer une déstabilisation des fonctions et l'installation de certaines maladies, Tel que l'obésité, diabète et même des maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde: ilMeurt chaque année plusieurs personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause, on estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on n'estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (OMS, 2012).

On connaît bien les facteurs de risque qui exposent à ces maladies. Certains, l'âge et le sexe, sont indépendants de nous mais les plus importants, l'excès de cholestérol, l'hypertension, le tabac, et la sédentarité dépendent de nous et de notre mode de vie. La biologie et la génétique moléculaires ont permis de découvrir les nombreux facteurs qui agissent sur le vaisseau sanguin. Elles ont changé le regard porté sur ces maladies et en particulier l'athérosclérose dont l'évolution conduit à l'obstruction d'un vaisseau et à l'infarctus du myocarde. Le mode d'alimentation est un facteur de risque important en effet des chercheurs britanniques ont fait émerger un élément qui permettrait d'expliquer les risques cardiovasculaires plus élevés chez les hommes : leur comportement alimentaire (Elena et Bizzotto, 2017).

Les données épidémiologiques recueillies au cours des trente dernières années ont suggéré que d'autres facteurs biologiques pourraient être associés à l'augmentation du risque de développer une pathologie cardiovasculaire (Yusuf et al, 2001. Garcia et al, 2007).

Parmi ceux-ci, est L'hyperhomocystéinémie (HHcy) modérée c'est l'augmentation du taux d'homocystéine (Hcy) circulant ; qui provoque des maladies cardiovasculaires (MCV) ainsi que son influence sur les facteurs de risque établis est Largement débattue.

Introduction

Notre travail consiste à déterminer l'effet de méthionine sur le développement des maladies cardiovasculaires via l'altération du profil lipidique chez la souris.

Ce mémoire comporte une partie théorique qui traite la méthionine, l'homocysteine, l'hyperhomocysteinémie et les maladies cardiovasculaires, et la partie pratique décrit l'expérimentation et expose les résultats.

CHAPITRE I

La méthionine

I. La méthionine

I.1. Définition

La méthionine est un acide aminé indispensable chez les mammifères car il ne peut pas être synthétisé en quantités suffisantes pour maintenir la croissance normale des mammifères. Met est un acide aminé soufré qui a un groupe méthyle $-CH_3$ attaché à son soufre et existe en deux isomères, la L et la D-méthionine, C'est le précurseur du soufre contenant acides aminés homocystéine Hcy, cystine et taurine (Hector et al., 2017).

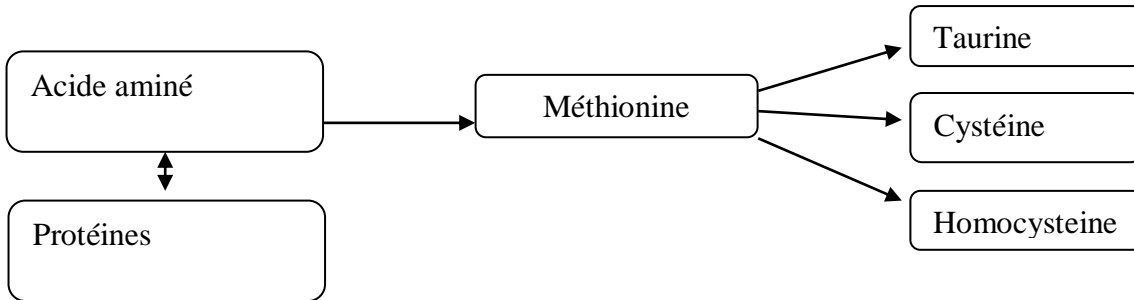


Figure 01 : La méthionine précurseur de la cystéine, de l'homocystéine et de la taurine (Hector et al., 2017)

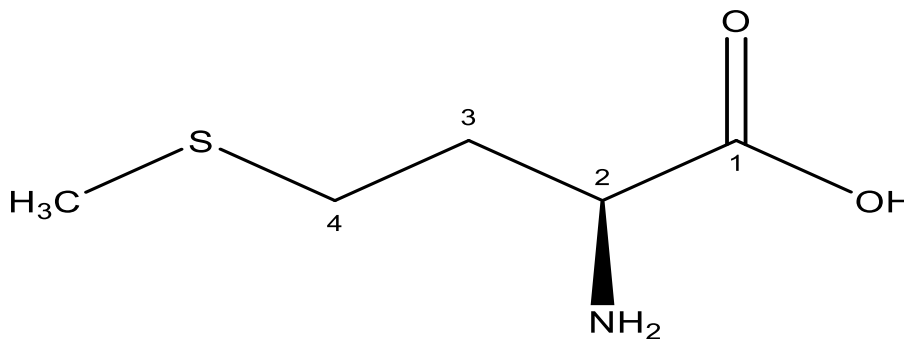
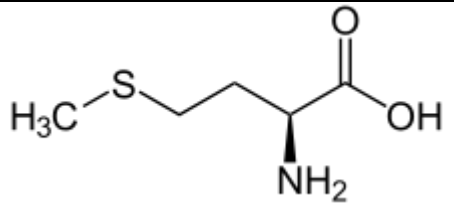
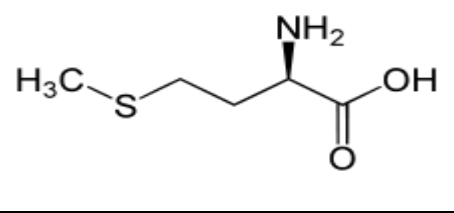


Figure 02 : structure chimiques de la méthionine (Francis et al., 2014).

Tableau 01: Les propriétés de la méthionine (Berenard, 2006).

Méthionine		L ou S-méthionine
		D ou R-méthionine
Identification	Nom IUPAC	M, Met, acide 2-amino-3-mercapto-propionique
Propriétés Chimiques	Formule brute	C₅H₁₁NO₂S (isomères)
	Masse molaire	149,211+0,011 g/mole C 40,25%, H 7,43%, N 9,39%, O 21,45%, S 21,49%
	Pka	2,28 9,21
Propriétés biochimiques	Codons	AUG
	Ph isoélectrique	5,74
	Acide aminé essentiel	OUI
	Occurrence dans les protéines humaines	2,3%

I.2. Propriétés biologiques

Historiquement parlant, que la première isolation de la méthionine on 1921, par le bactériologiste américain « JOHN HOWARD MUELLER »

Les diverses observations scientifiques réalisée ont permis d'identifier les différents rôles biologiques de cet acide aminé, et voici les plus importants :

- Intervention dans le développement et la différenciation cellulaire.
- Biosynthèse des protéines. Tous les chaines protéiques commencent, en effet par la position de la méthionine en N-terminale.
- Participation dans les réactions de méthylation de l'ADN.
- Précurseur d'autre acide aminé, comme la taurine et la cystéine.
- Augmentation de l'action de certaines vitamines, dont l'acide folique.
- Dégradation des lipides (**John, 1987**).

I.3. Les sources alimentaires de méthionine

La méthionine se trouve en grande quantité dans les œufs, la poitrine de poulet, certains poissons (par exemple le saumon, le flétan et le mahi-mahi ou le dauphin), les produits laitiers et de nombreux légumes, y compris les épinards, les courgettes, les champignons et les asperges (**Schnkenburger et Diederich, 2015**).

Tableau 02: les aliments riches en méthionine (Schönenberger et Diederich, 2015).

Nourriture	Le nombre de méthionine dans 100 g d'aliment
œufs séchés	1468 mg
noix du brésil	0,941 mg
du lait écrémé	0,870 mg
sardines	0.614 mg
fromages	0,600 mg
Les graines de citrouille	0.577 mg
La viande de lapin	0.545 mg
foie de poulet	0.520 mg
soja	0.513 mg
riz	0,420 mg
œuf frais	0.401 mg

I.4. Métabolisme de la méthionine

Le métabolisme de la méthionine joue un rôle dans beaucoup d'aspects de la physiologie cellulaire. Un des métabolites de la méthionine, le S-adénosyl-méthionine est le donneur universel de groupements méthyles dans la cellule. De plus, grâce à sa capacité à être oxydée, il a été suggéré que la méthionine libre puisse agir comme un antioxydant contre les radicaux libres et ainsi protéger la cellule du stress oxydatif Le métabolisme des acides aminés soufrés tels que la méthionine nécessite du folate, B6 et B12 pour fonctionner correctement (Hector *et al.*, 2017)

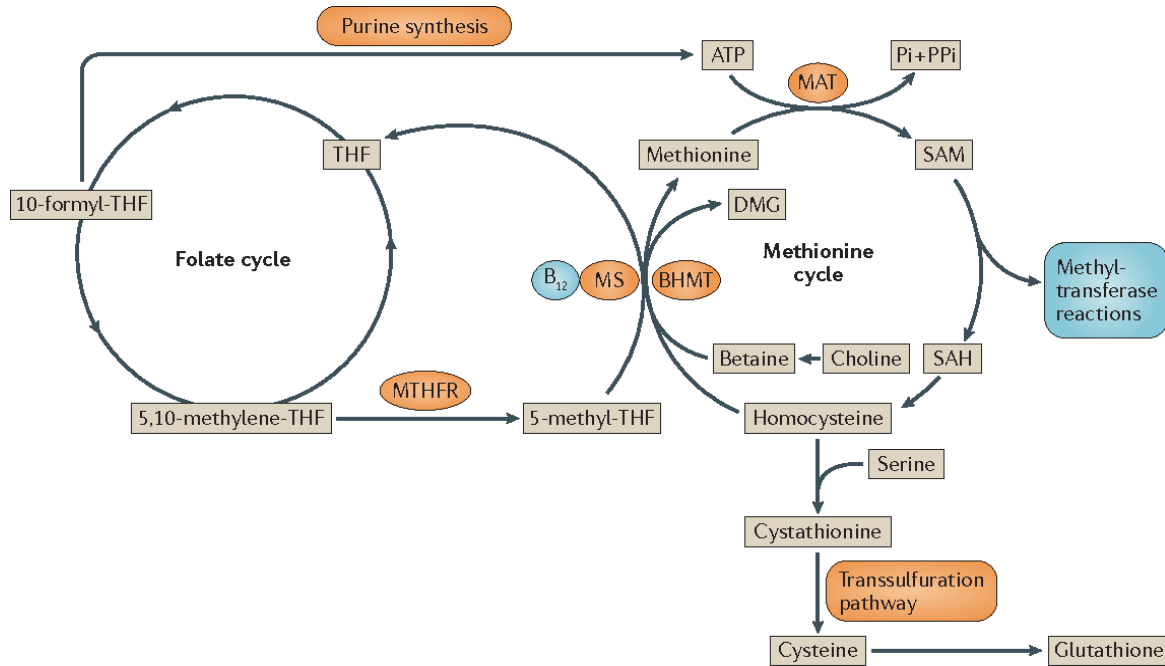


Figure 03 : Le cycle de la méthionine (Yang et Vousden, 2016)

Les transméthylations sont des réactions chimiques biologiquement critiques dans lesquelles un groupe méthyle est transféré d'un composé à l'autre. Chez les mammifères, ces réactions sont généralement régulées par l'intracellulaire concentration du composé qui donne le groupe méthyle, S-adénosylméthionine (AdoMet), et par celle du composé formé après la réaction, la S- adénosylhomocystéine (AdoHcy) ; AdoHcy inhibe l'activité de la majorité des méthyltransférases dépendantes d'AdoMet, donc AdoMet et les concentrations d'AdoHcy déterminent l'équilibre de méthylation d'une cellule AdoMet et AdoHcy se forment pendant le métabolisme de la méthionine (Esse *et al.*, 2019).

CHAPITRE II

L'homocystéine

II.L'homocystéine

II.1. Définition et structure

L'homocystéine (**Hcy**) est un acide aminé soufré non protéinogénique, formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation. Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme (**Nassila, 2009**). constitue un intermédiaire important dans la fonction de donneur de méthyle de la méthionine et dans le métabolisme de ce dernier vers les autres acides aminés soufrés comme la cystéine (un acide aminé non essentiel) (**Guilland et al., 2003**). elle existe soit sous forme libre (30%) soit sous forme liée aux protéines (albumine et hémoglobine) (70%) (**Jakubowski, 2006**).

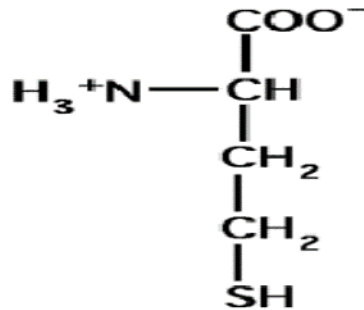


Figure 04: Formule de l'homocystéine (**Alain, 2011**).

La seule source d'homocystéine chez les mammifères provient de la S-adenosyl-L-homocystéine hydrolase (SAHH), une enzyme ubiquitaire qui libère une molécule d'homocystéine et d'adénosine par molécule de SAH hydrolysée selon un mécanisme séquentiel ordonné faisant intervenir successivement le NAD⁺ (libérant du NADH, H⁺ (libérant le NAD⁺)) (**Mark et al., 2003**).

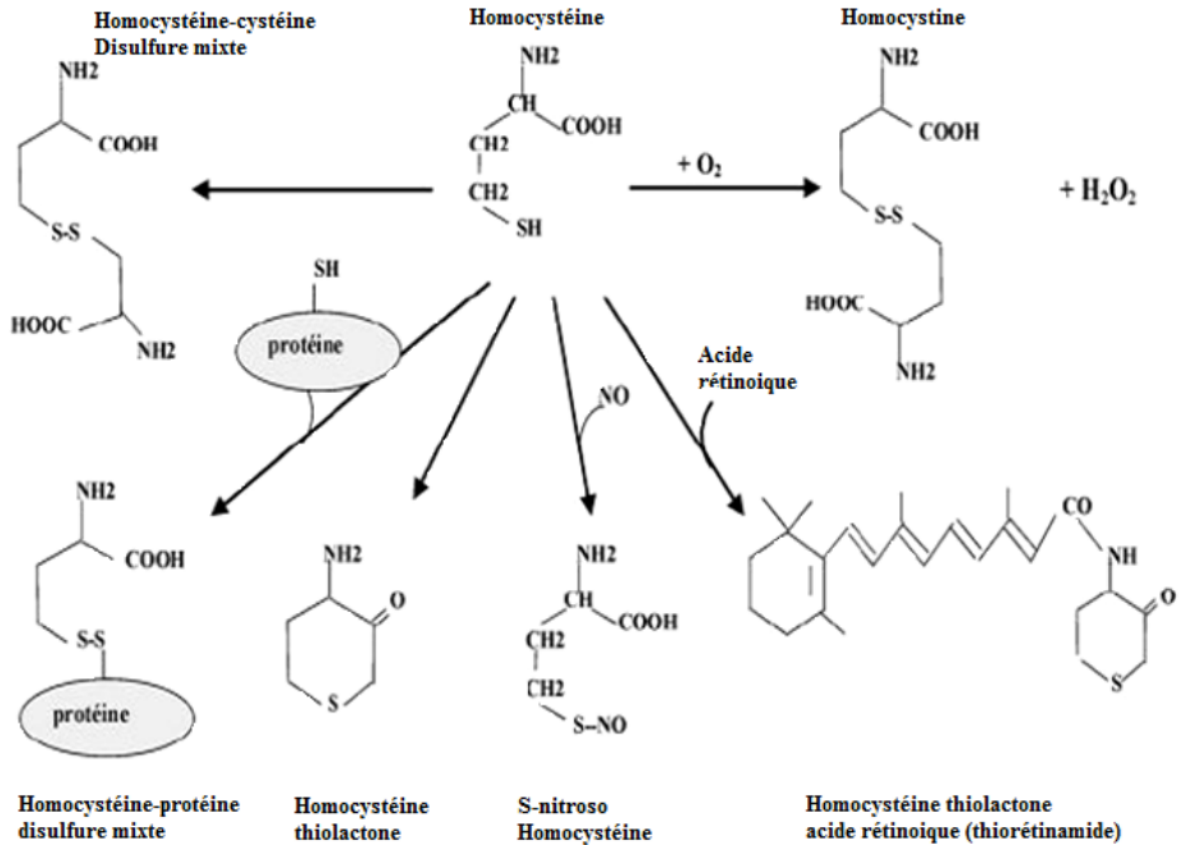


Figure 05 : Illustration de tous les formes de l'homocystéine dans le plasma (Zahira, 2012).

II.2. Fonctions biologiques :

Elle présente quatre fonctions biologiques majeures (Vanessa, 2009) :

- Précurseur de la cystathionine, de la cystéine et de plusieurs autres métabolites comme la taurine, un acide aminé non incorporé dans la synthèse des protéines.
- Intermédiaire dans le cycle de la méthionine.
- Récepteur de groupement méthyle dans la réaction de la bétaine homocystéine méthyl transférase (BHMT).
- Substrat pour le recyclage des folates.

II.3. Métabolisme de l'homocystéine

L'Hcy est métabolisée selon deux voies (**figure 06**) : la voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration.

II.3.1. Reméthylation

La reméthylation en méthionine est réalisée par l'action de la méthionine synthétase (MS) grâce à la présence de la vitamine B12 (cobalamine) comme cofacteur. Le résiduméthyl qui est nécessaire à cette réaction est essentiellement fourni par le métabolisme de l'acide tétrahydrofolique (THF). Cette réaction nécessite l'action du méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la présence de la vitamine B9 (acide folique) comme cofacteur. Ainsi, une partie de l'Hcy est reméthylée grâce à l'action de la bêtaïne homocystéine méthyl transférase (BHMT) à partir de la bêtaïne comme donneur de méthyl (**Aubard et al., 2000**). Cette dernière réaction n'a lieu que dans le foie et le rein alors que la reméthylation via la MS est distribuée de façon ubiquitaire dans tous les tissus (**Zittoun, 1998**).

La S-adénylméthionine synthase (ou méthionine-adényl-transférase; MAT), catalyse la synthèse de S-adényl-méthionine (SAM) à partir d'ATP et de méthionine. Tous les organismes possèdent un ou deux des trois isoforme de la MAT: MATI, MATII et MATIII (**Chamberlin et al., 2000**). Ce transfert du groupe méthyle, qui est catalysé par des méthyltransférases, induit la synthèse de S-adénylhomocystéine (SAH).

II.3.2. La transsulfuration

Dans la voie de trans-sulfuration, l'homocystéine se condense avec la sérine pour donner la L-cystathionine sous l'action de la cystathionine β synthase (CBS). La L-cystathionine est ensuite hydrolysée en cystéine et α -cétobutyrate par la γ -cystathionase (**Blacher et al., 2005**).

Cette réaction nécessite la présence de la vitamine B6 (pyridoxine) comme cofacteur enzymatique (**Aubard et al., 2000**). Enfin la cystéine formée à partir de l'Hcy donne soit du glutathion (antioxydant majeur), soit elle est convertie en sulfates qui sont excrétés dans les urines (**Demuth, 2000**).

Cette dernière voie ne se déroule qu'au niveau du foie, du rein, de pancréas et d'intestin (Brosnan et al., 2004). Elle est irréversible, contrairement aux autres voies métaboliques, ce qui a pour conséquence que la cystéine ne peut être un précurseur pour la synthèse de méthionine. Ce fait revêt surtout une importance dans le cadre de recommandations diététiques (Zahira, 2012).

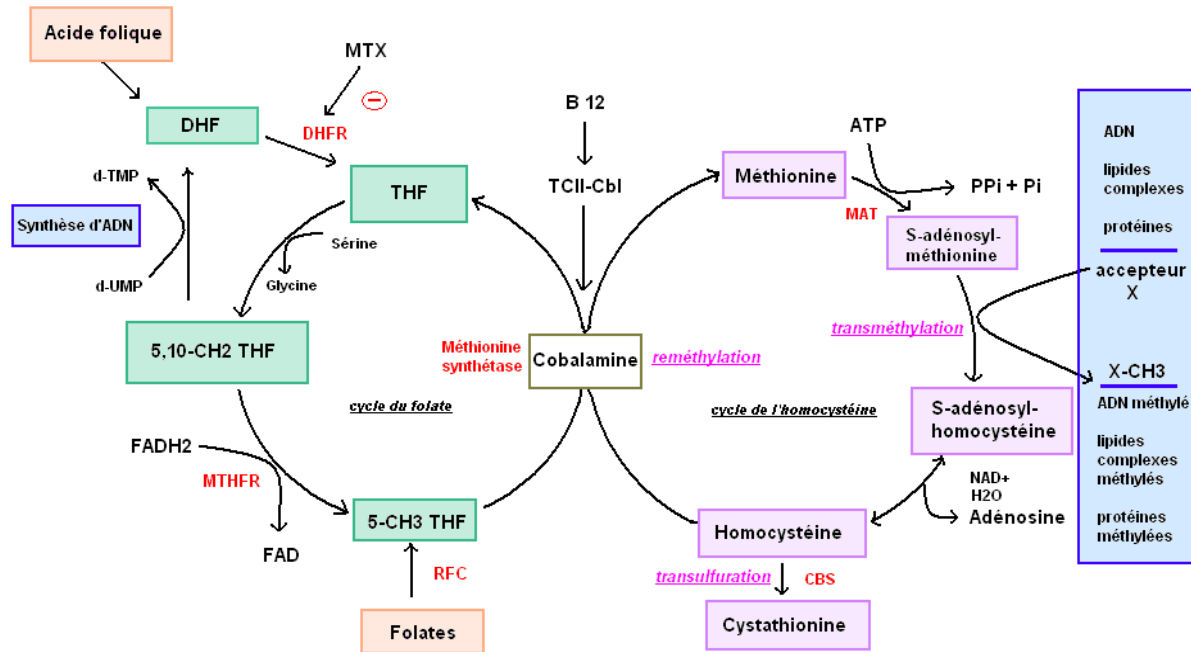


Figure 06 : Métabolisme de l'homocystéine (Nassila, 2009).

II.4. Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine

Chez l'humain, le taux normal d'Hcy plasmatique à jeun est de 5 à 15 µmol/l (Caussé, 2008). Alors que chez des autres espèces animales (la souris, le rat, le chat et la vache), il est de 3 à 10 µmol/l (Edith et al., 2010).

Tableau 03: Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine (Ueland, 1993).

	Homocystéine $\mu\text{mol/L}$
Normal	5 – 15
Souhaitable	< 10
Hyperhomocystéinémie	
Modérée	16 – 25
Intermédiaire	26 – 50
Sévère	> 50

II.5. Hyperhomocystéinémie

II.5.1. Définition et classification

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) signifie l'élévation du taux d'Hcy total dans le sang au-delà de 15 $\mu\text{mol/l}$ (Refsum *et al.*, 1998) due à une perturbation dans le métabolisme de l'Hcy causée par des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux (Descheemaeker *et Provoost*, 1999).

Tableau 04: La classification des différentes hyperhomocystéinémie (Mouchabac, 2008).

Hyperhomocystéinémie normale	10 $\mu\text{mol/l}$ (seuil 15 $\mu\text{mol/l}$)
Hyperhomocystéinémie modérée	15 à 30 $\mu\text{mol/l}$
Hyperhomocystéinémie intermédiaire	30 à 100 $\mu\text{mol/l}$
Hyperhomocystéinémie sévère ou majeure	> 100 $\mu\text{mol/l}$

II.5.2. Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie

Les déterminants de l'homocystéine totale plasmatique sont complexes et impliquent des facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux (Zahira, 2012).

Tableau 05: Principales causes de hyperhomocystéinémie (Zahira, 2012).

	HHcy modérée	HHcy intermédiaire	HHcy sévère
Concentration sanguine	12-30 µmol/L	31-100 µmol/L	<100 µmol/L
Nutrition	Carence en folate, B12, B6, choline et sérine	Carence en folate, B12, B6, choline et sérine	Carence sévère en folate, B12, B6, choline et sérine
	Apport élevé en méthionine Alcool café	Abus d'alcool	
Mutations et polymorphisme	Mutation hétérozygote de la MTHFR	Mutation hétérozygote de la MTHFR	Mutation homozygote de la MTHFR
	Mutation hétérozygote de la CBS	Carence en B12 due à une mutation génétique	Mutation homozygote de la CBS
	Mutation de la transcobalamine Atteintes rénales Anémie pernicieuse Hypothyroïdisme Plusieurs cancers Psoriasis Diabète		
Médicaments	Antagonistes de folate Antagonistes de B6	Antagonistes de folate	
Autres	Tabac Ménopause Sexe masculin Age		

CHAPITRE III

Système cardiovasculaire

III. Système cardiovasculaire

L'appareil cardio-vasculaire est constitué d'une pompe, le cœur, et de conduits, les vaisseaux sanguins, artères et veines, assurant un transport du sang en circuit fermé (**Lavabre-Bertrand, 2005**).

III.1. Le cœur

Le cœur est la pompe qui permet de distribuer le sang dans tout l'organisme. Cette fonction du cœur est assurée par ses 2 ventricules qui se contractent pour éjecter le sang dans les grosses artères. En effet, le cœur est subdivisé par une cloison verticale en parties droites et gauches, et par des cloisons horizontales en oreillettes et ventricules, qui communiquent par les orifices auriculo-ventriculaires. Le sang veineux arrive à l'oreillette droite du cœur par les veines caves inférieures et supérieures, passe dans le ventricule droit pour rejoindre le poumon par l'artère pulmonaire où il sera oxygéné, revient dans l'oreillette gauche par la veine pulmonaire, passe dans le ventricule gauche où il part par l'aorte rejoindre tous les tissus de l'organisme (**Ghandour,2013**).

Le cœur est constitué de trois tuniques morphologiquement et histologiquement distinctes (**Figure 07**) :

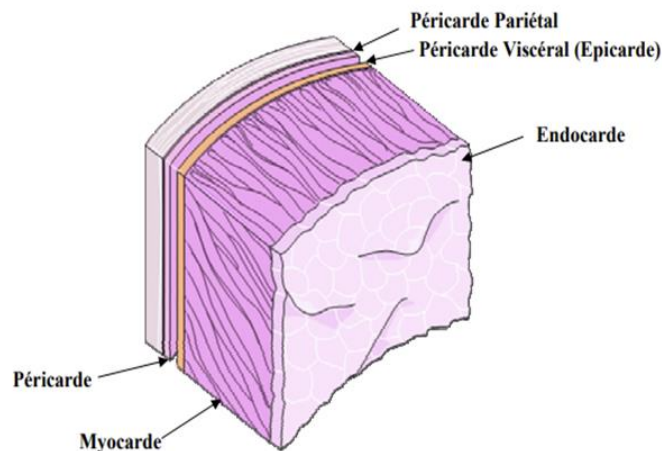


Figure 07: Représentation des tuniques qui constituent le cœur (**Mouhamed, 2012**).

III.2. Vaisseaux sanguins

Ils forment un réseau dense de transport du sang dans toutes les régions de l'organisme et comprennent deux grands types de vaisseaux sanguins : les artères et les veines.

III.3. Artères

Les artères Les artères sont les vaisseaux de plus grand calibre avec un diamètre moyen de 4-8 mm. Elles m'acheminent le sang depuis le cœur jusqu'aux tissus. Elles ont toutes la même organisation générale avec trois tuniques concentriques : intima, média et adventice (figure 08). Mais elles diffèrent les unes des autres par leur taille (Catala et al., 2007 et Thouzeau, 2008). Il existe deux principaux types d'artères de grand et moyen calibre, les artères élastiques et les artères musculaires (Desjarlais, 2017).

III.4. Veines

La paroi veineuse est moins épaisse que la paroi artérielle et le tonus de la paroi veineuse est inférieur au tonus de la paroi artérielle (Maggisano et Harrisson, 2004). Elle est constituée des trois tuniques suivantes :

III.4.1. L'intima

Tunique interne, formée de cellules endothéliales et d'une endoveine ; c'est une couche sous endothéliale faite d'un tissu conjonctif lâche.

III.4.2. La média

Tunique moyenne, faite de fibres musculaires lisses et élastiques.

III.4.3. L'adventice

Tunique externe, épaisse constituée de fibres élastiques, des faisceaux de collagène, des vaisseaux sanguins nourriciers appelés vasa vasorum et de fibres nerveuses. Au niveau des membres, on distingue deux types de réseaux : Superficiel (sous cutané) et profond (musculaire).

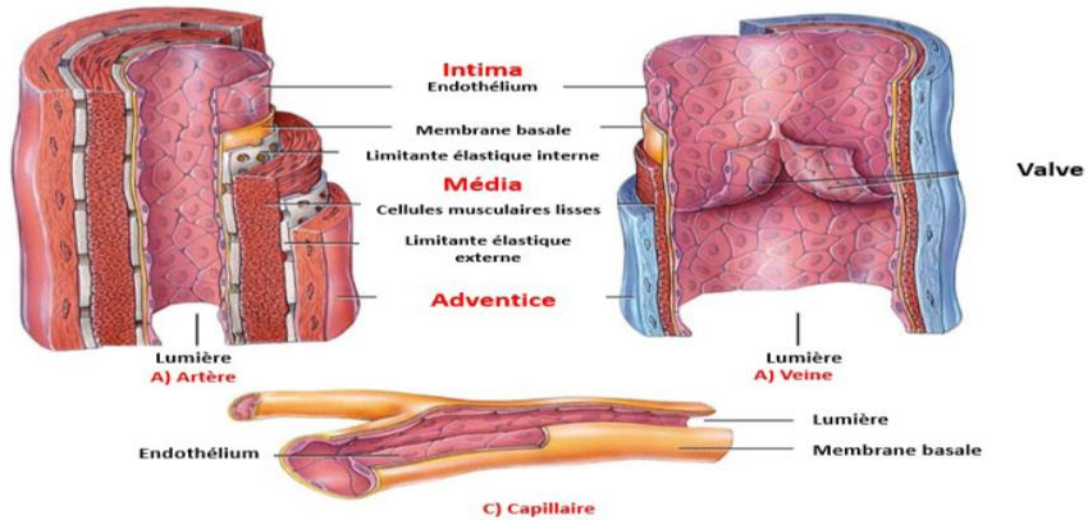


Figure 08 : Structure des vaisseaux sanguins (Maggisano et Harrisson, 2004).

III.5. Les maladies cardiovasculaires

III.5.1. Définition

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont des maladies qui touchent le cœur et les vaisseaux sanguins (Amidou, 2018). Ces affections sont des pathologies complexes, multifactorielles et occupent une place prépondérante dans la morbidité et la mortalité dans le monde. Elles regroupent toutes les maladies cardiaques, hypertensives et vasculaires (cérébrales et périphériques). Les plus importantes sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque (Zahira, 2012).

III.5.2. Les type des maladies cardiovasculaires

III.5.2.1 Les accidents vasculaires cérébraux

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'accident vasculaire cérébral (AVC) est décrit comme l'apparition brutale de signes neurologiques focaux de dysfonction cérébrale, durant plus de 24h ou entraînant le décès, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire.

Le diagnostic d'AVC est porté à partir des données cliniques et confirmé par la réalisation d'une imagerie cérébrale, qui permet de déterminer le mécanisme de l'AVC. On peut distinguer plusieurs types d'AVC selon leur origine et leur mécanisme :

- Les accidents d'origine artérielle
- Ischémiques : comportant les accidents ischémiques constitués ou infarctus cérébraux(IC).
- Hémorragiques : incluant les hémorragies cérébrales parenchymateuses (HC) et les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA).
- Les accidents d'origine veineuse ou thromboses veineuses cérébrales (**Haesebaert, 2017**).

III.5.2.2 Les problèmes du rythme cardiaque (arythmie)

Les troubles du rythme cardiaque sont des affections fréquentes et très hétérogènes. Certains passent inaperçus, d'autres sont plus graves avec des conséquences lourdes, voire fatales. Face à cette diversité, le prix en charge est multiple. Elle peut nécessiter une prise de médicaments, l'implantation de stimulateurs ou défibrillateurs cardiaques, la réalisation de gestes interventionnels voire, plus rarement, chirurgicaux (**Camize et al., 2010**).

III.5.2.3 L'athérosclérose

L'athérosclérose est une association de divers remaniements de la tunique intermédiaire des artères de gros et moyen calibre. C'est une accumulation localisée de lipides, de cellules inflammatoires, de matrice extracellulaire et éventuellement d'une thrombose, qui sera accompagnée d'une modification qualitative du média artériel.

L'athérosclérose a pour conséquences générales une sténose progressive des artères, parfois brusquement aggravée, qui est responsable d'une diminution ou d'une interruption du flux sanguin artériel (ischémie). Les coronaires sont une cible privilégiée de l'athérosclérose. Ainsi, une poussée évolutive d'athérosclérose au niveau coronaire correspond au tableau clinique du syndrome coronarien aigu (**Céline, 2011**).

Le processus d'athérosclérose

L'athérosclérose est à l'origine de diverses maladies cardiovasculaires.

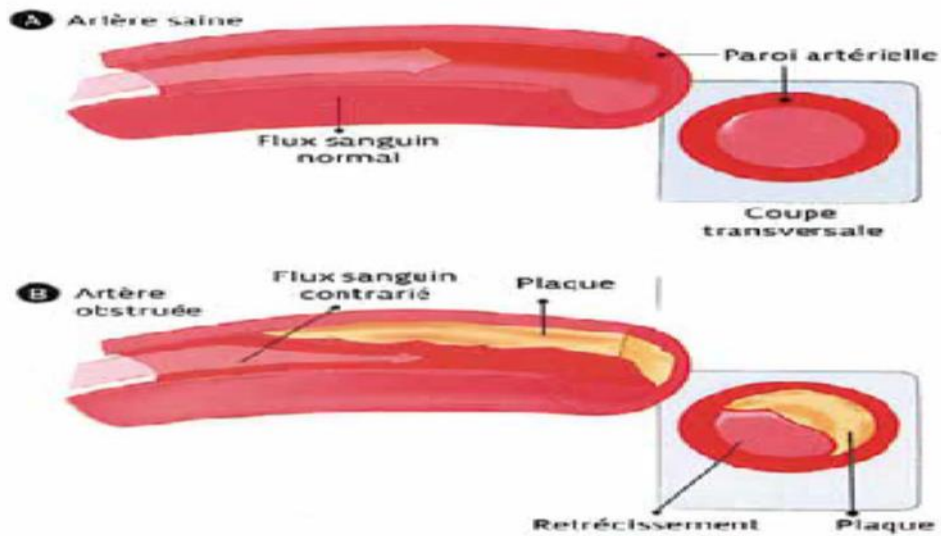


Figure 09 : sclérose des artères (Haushaltetal, 2011).

III.5.3. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Un facteur de risque cardiovasculaire se définit comme un état de nature physiologique (exp :âge et sexe) ou pathologique (hypertension artérielle, diabète,...) ou encore lié à une habitude de vie (tabagisme, sédentarité,...); cet état étant alors associé à une augmentation du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire donné, alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue le risque (Jenicek et Cléroux, 1987).

Les recommandations européennes et américaines classent les facteurs de risque cardiovasculaire en 3 groupes selon leur degré d'imputabilité: majeurs, prédisposants ou discutés (Tableau.06).

Tableau 6 : différents facteurs de risque cardiovasculaire identifier (Efferth, 2003).

Lien de causalité	Facteur de risque identifié	Impact du facteur de risque
Facteurs de risque majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme - Hypertension artérielle - Élévation du cholestérol total - Élévation du LDL-cholestérol - Diminution du HDL-cholestérol - Diabète de type 2 - Age 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet multiplicateur du risque cardiovasculaire indépendamment des autres facteurs de risque
Facteurs de risque prédisposants	<ul style="list-style-type: none"> - Obésité androïde - Sédentarité - Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce (H<55 ans, F<65 ans) - Origine géographique - Précarité - Ménopause 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet potentialisateur lorsqu'ils sont associés aux facteurs de risque majeurs
Facteurs de risque discutés	<ul style="list-style-type: none"> - Élévation de triglycérides - Lipoprotéines LDL petites et denses - Élévation de l'homocystéine - Élévation de la lipoprotéine A - Facteurs prothrombotiques (fibrinogène, inhibiteur de l'activateur du plasminogène) - Marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) - Facteurs génétiques - Facteurs infectieux (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomégalovirus) 	<ul style="list-style-type: none"> - Associé à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire (coronarienne et/ou vasculaire cérébrale) mais le degré d'imputabilité est méconnu

Méthodes et Matériel

I. Matériels

I.1. Matériels biologiques

Notre travail est réalisé sur des 12 souris blanches males de la souche BALBC, prévenant de l'institut pasteur-Alger, âgées de 2 mois et pèses entre 26g à 40g.

Ces animaux mammifères sont de l'ordre de rongeurs, sont mis dans l'animalerie de l'institut de Biologie –Tébessa.

Tableau 07: Classification des souris (Orsini et al., 1983).

Classification des souris	
Règne	Animale
Embranchement	Vertébrés
Classe	Mammifère
Ordre	Rongeurs
Sous-ordre	Myomorphes
Famille	Muridés
Genre	<i>Mus</i>
Espèce	<i>Musmusculus</i>
Nom commun	Souris domestiques

I.2. Elevage

Les animaux sont élevés dans des cages en plastiques fournis des barreaux métal avec abaissement dans un des côtés, dans cet abaissement on met l'aliment et des biberons d'eau.

Pendant la période d'élevage et de façon régulière ; La litière constitue de copeaux est renouvelée tous les deux jours, la température de l'animale varie entre 22 à 24°C, l'alimentation sous forme cigarette constitue des éléments nourritures essentielles: sucres, les lipides, les protéines, sels minéraux, les vitamines ..., l'eau dans les biberons renouvelle chaque jour, les poids des animaux sont pris chaque semaine par balance, les résultats sont prélevées sous formes des tableaux.



Figure 10 : Une souris dans une cage spécifique

I.3. Lotissement et traitement

Les 12 souris blanches males sont réparties en deux lots et chaque lot contient 6 individus :

- **Le LOT témoin** : ne subit aucun traitement, chaque souris reçoit une boule de farine de 0.10g chaque jour.
- **Le LOT méthionine** : chaque souris reçoit une boule de farine de 0.10g dans laquelle incorpore la méthionine (sous forme poudre) à raison de 200mg/kg (**Zerizer, 2006**) la concentration de méthionine administrée pour chaque souris est de 0,006g.

On a traité les souris pendant 21 JOURS.

II.Méthodes

II.1. Méthode colorimétrique enzymatique

II.1.1. Prélèvement

A la fin de notre traitement on à sacrifier les souris, le sang est récupéré dans des tubes secs puis centrifuger pour réaliser le dosage des lipides.

II.2. Dosage colorimétrique enzymatique du cholestérol

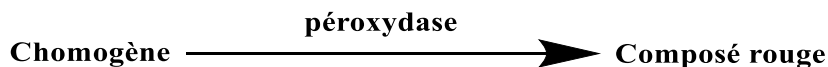
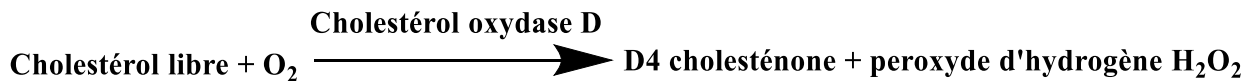
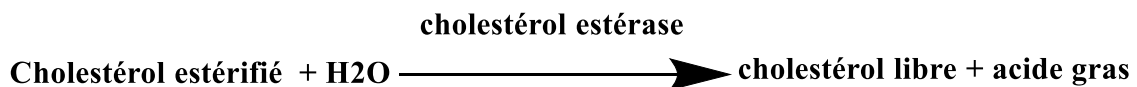
Le cholestérol plasmatique est estimé selon la méthode d'Allain (1985)

II.2.1. Principe

Les esters du cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol estérase en cholestérol et acides gras libres.

Le cholestérol libre et celui préexistant sont oxydés par un cholestérol oxydase en Δ cholestérol et peroxyde d'hydrogène.

Ce dernier en présence d'une peroxydase, oxyde le chromogène (amino-4 phenazone / phénol) en un composé coloré en rouge



II.2.2. Réactifs

1/ Tampon / enzyme / chromogène

2/ Phénol

Etalon : cholestérol : 2.00 g/l

II.2.3. Préparation de la solution réactionnelle

-ajouter 125 ml d'eau distillée au réactif 1

-Mélanger le contenu d'un flacon de la solution 1 avec celui d'un flacon 2

Cette solution réactionnelle est stable pendant deux semaines, une fois conservée à 2-8°C et à l'abri de la lumière. Elle contient les constituants suivants :

Constituants	concentration
Tampon phosphate	PH=7.7
Cholestérol oxydase	80 U/I
Cholestérol-ester-hydrolase	1.40 U/I
Peroxydase	500U/I
Phénol	10 m mol/I
Amino-4-phénazone	0.5 m mol/I
Ferrocyanure de K	12µmol/I
Chlorate de Na	3.0 m mol/I
Tensioactif	6.4 g/I

II.2.4. Mode opératoire

Solutions Tubes	Etalon	Solution	Echantillon
Blanc	-	2.50ml	-
Etalon	20 µl	-	-
Echantillon	-	2.50ml	20µl

Après incubation à 37oc pendant 5 minutes, la lecture des absorbances est effectuée à 510 nm.

Les résultats obtenus sont calculés comme suit :

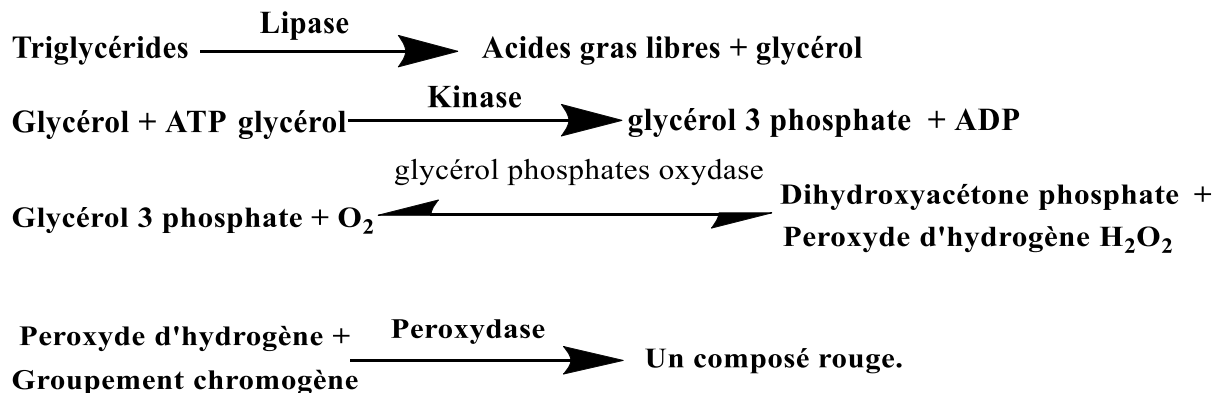
$AB_{\text{échantillon}} / AB_{\text{étalon}} \times 2 = \text{cholestérolémie en g/L.}$

II.3. Dosage des triglycérides plasmatiques

La teneur plasmatique en triglycérides est estimée selon la méthode décrite par Fossati et Principe (1983).

II.3.1. Principe

Par action des lipases spéciales, les triglycérides sont hydrolysés enzymatiquement en glycérol et en acides gras libres. Le glycérol est ensuite transformé conformément au schéma réactionnel suivant :



II.3.2. Réactifs

1/ groupement chromogène

Amino 4 phenazone/ Acide dichloro 3.5 hydroxy 2 Benzène sulfonique.

2/ Tampon /enzyme/ATP/Amino 4 phenazone /ferrocyanure de potassium.

Etalon : glycérol 2g /1 prêt à l'emploi.

II.3.3. Préparation de la solution réactionnelle

Remplir le flacon 2 avec 30 ml de réactif du flacon 1.

Cette solution réactionnelle est stable pendant un mois, une fois conservée à 2-80c et pendant 3 jours à 20-250c.Elle contient les constituants suivants :

Constituants	concentration
Tampon phosphate	50m mol/l
Lipoprotéine –lipase	150U/ml
Glycérol Kinase	0.05U/ml
Glycérol phosphate oxydase	3.5U/ml
Peroxydase	0.5U/ml
ATP	0.7mmol/l
Amino 4 phenazone	0.3mmol/l
Ferrocyanure de potassium	3.0 mmol/l
Sels de magnésium	0.6 mmol/l
Acide dichloro 3.5 hydroxy 2, Benzène sulfonique.	1.7 mmol/l

II.3.4. Mode opératoire

Solutions Tubes	Etalon	Solution	Echantillon
Blanc	-	1 ml	-
Etalon	10 μ l	-	-
Echantillon	-	1 ml	1 μ l

Après incubation à 37°C pendant 5 min, la lecture des absorbances est effectuée à 510 nm.

Les résultats sont calculés par la formule suivante :

$A_{\text{échantillon}} / A_{\text{étalon}} \times 2 = \text{Triglycérides en g/l.}$

II.4. Dosage du cholestérol lié au HDL (High Density Lipoprotein)

II.4.1. Principe

Les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par le réactif cholestérol enzymatique

II.4.2. Réactifs

Reactif : Acide phosphotungstique (13.9 mmol/l)

Précipitant : Mg Cl₂ 6H₂O (490mmol/l)

pH = 6.2

II.4.3. Mode Opérateur

-préparer du dosage avec 500µl de sérum et 50µl de réactif précipitant.

-mélanger et incuber 10 minutes.

-centrifuger 15 minutes à 5000 tours/minutes.

-récupérer le surnageant.

-préparer 3 tubes à essai :

1ère tube : le Blanc avec 1ml de réactif du cholestérol et 10ml d'eau distillée.

2ème tube : l'étalon avec 10ml de cholestérol 2g/l.

3ème tube : 1ml du dosage + 10µl de surnageant.

Tubes solutions	Blanc réactif	Etalon	Dosage
Eau distillé	10 µl	-	-
Etalon			
Cholestérol 2g/l	-	10 µl	-
Surnageant	-	-	10µl
Réactif Cholestérol enzymatique	1 ml	1 ml	1 ml

II.4.4. Résultat

Après incubation à 37°C pendant 5 minutes, la lecture est effectuée à 500 nm.

Les résultats obtenus sont calculés comme suit :

DO dosage

$$[\text{HDL} - \text{Cholesterol}] = \frac{\text{DO dosage}}{\text{DO étalon}} \times n$$

DO étalon

$$n = 6 \text{ g / l}$$

II.5 -Analyse des résultats

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm écart type et traités statistiquement par le test t de student

IV. Résultats

IV.1. Variation du taux du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type ($1.40 \pm 0.19 - 0.98 \pm 0.15$), $n=6$. Les souris témoins sont nourries au régime standard; les souris expérimentales sont nourries au régime standard supplémenté en Méthionine. La comparaison signifie une augmentation de teneur plasmatique en cholestérol chez les souris expérimentales par rapport aux souris témoins.

Tableau 08: Variation de concentration plasmatique du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux

Lots expérimentaux	Témoin	Traité par la dose 200 mg/kg
Concentration de cholestérol plasmatique (g/l)	0.98 ± 0.15	1.40 ± 0.19

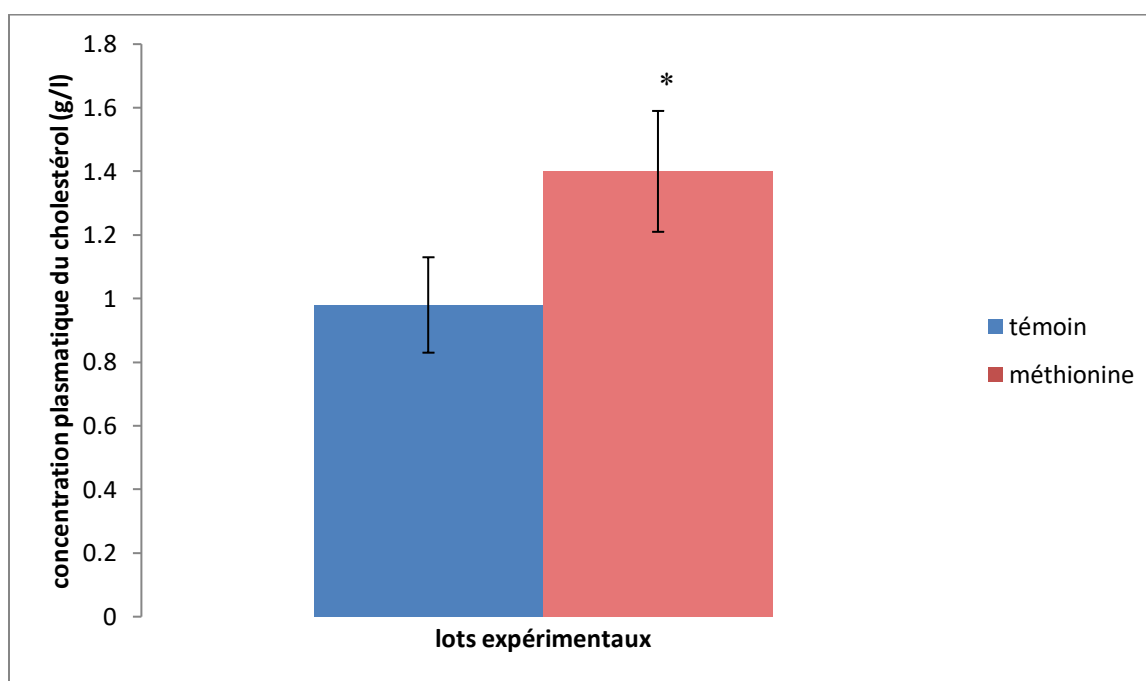


Figure 11: Variation de concentration plasmatique du cholestérol (g/l) dans les lots expérimentaux

IV.2. Variation du taux des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type ($1.61 \pm 0.39 - 1.13 \pm 0.33$), $n=6$. Les souris témoins sont nourries au régime standard; les souris expérimentales sont nourries au régime standard supplémenté en Méthionine. La comparaison signifie une augmentation de teneur plasmatique on triglycéride chez les souris expérimentaux par rapport aux souris témoins.

Tableau 09 : Variation de concentration plasmatique des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux

Lots expérimentaux	Témoin	Traité par la dose 200 mg/kg
Concentration de triglycéride plasmatique (g/l)	1.13 ± 0.33	1.61 ± 0.39

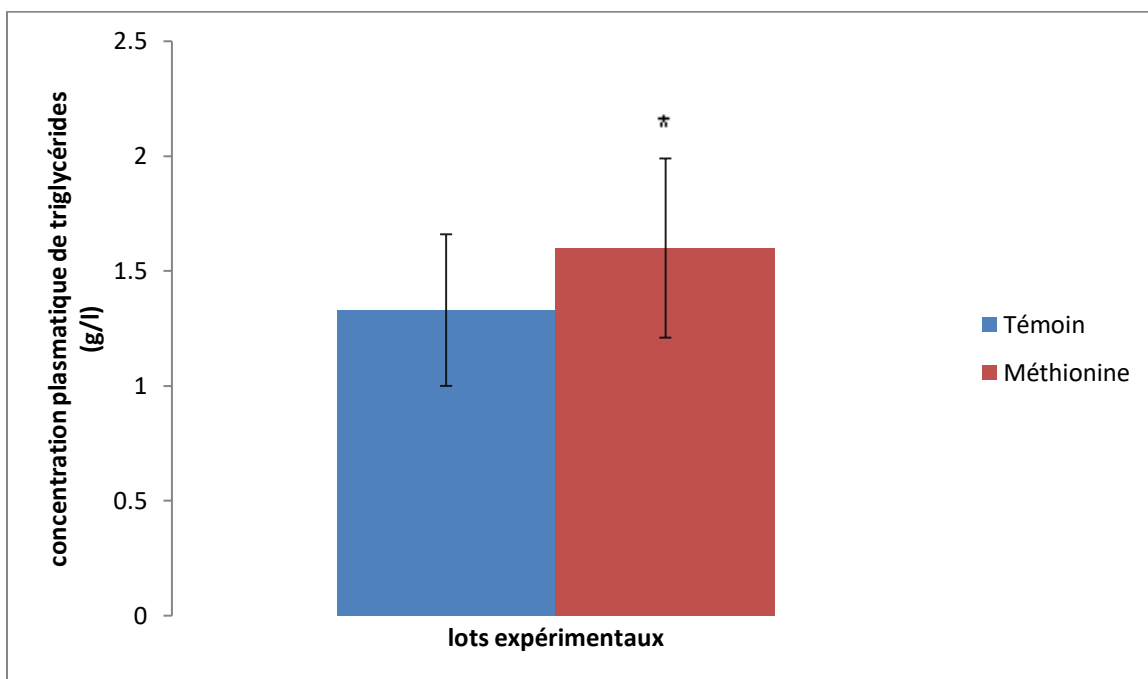


Figure 12 : Variation de concentration plasmatique des triglycérides (g/l) dans lots expérimentaux

IV.3. Variation du taux du cholestérol – HDL (g/l) dans les différents lots expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type (0.33 ± 0.12 - 0.38 ± 0.07), n=6. Les souris témoins sont nourries au régime standard; les souris expérimentales sont nourries au régime standard supplémenté en Méthionine. La comparaison signifie une diminution de teneur plasmatique on cholestérol- HDL chez les souris témoins par rapport aux souris expérimentaux.

Tableau 10 : Variation de concentration plasmatique du cholestérol – HDL (g/l) dans les différents lots expérimentaux

Lots expérimentaux	Témoin	Traité par la dose 200 mg/kg
Concentration de cholestérol HDL plasmatique (g/l)	0.38 ± 0.07	0.33 ± 0.12

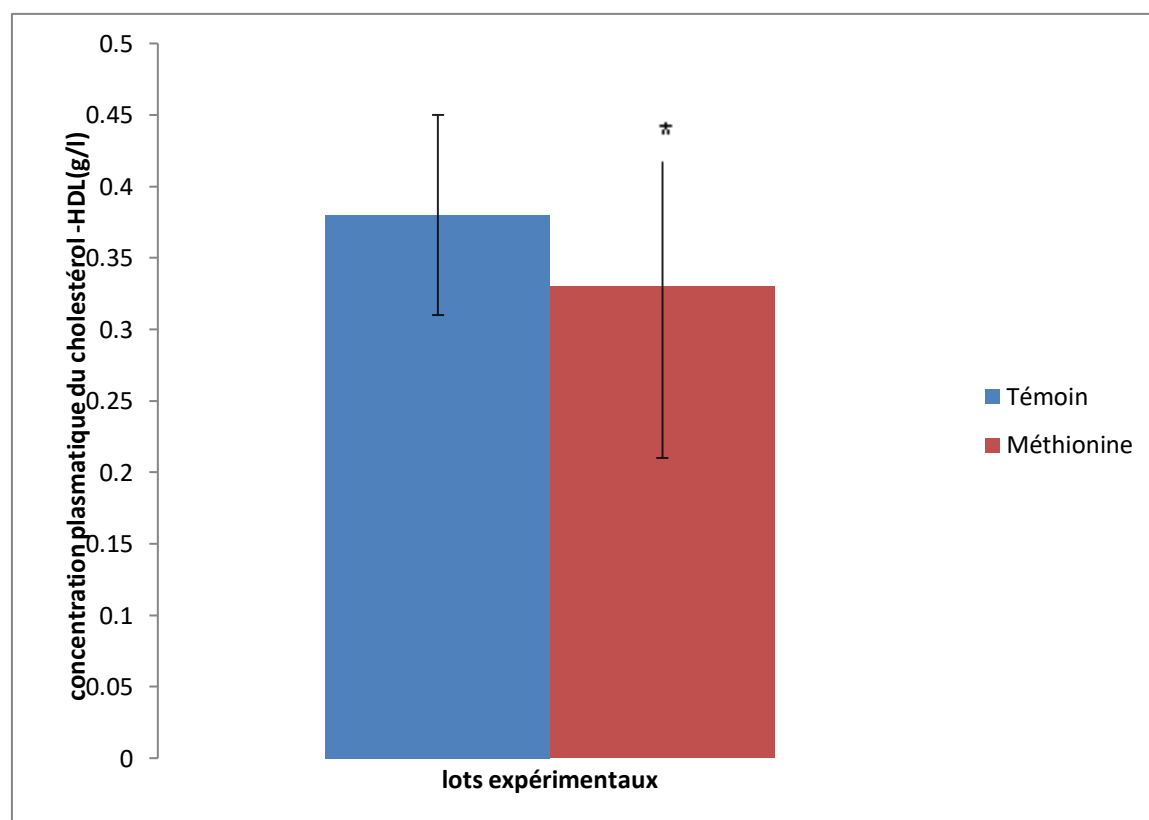


Figure 13 : Variation de concentration plasmatique du cholestérol – HDL (g/l) dans lots expérimentaux

Discussion

V. Discussion

Les lipides sont les macronutriments les plus énergétiques. Ils sont indispensables pour nos activités quotidiennes (activité musculaire, régulation de la température corporelle) et lorsque l'on en consomme plus que nécessaire, ils sont mis en réserve, stockés dans les cellules graisseuses. Mais leur rôle n'est pas seulement énergétique. Les lipides sont très importants pour la santé parce qu'ils constituent la structure des membranes de nos cellules et par là conditionnent leur bon fonctionnement et donc celui des organes auxquels elles appartiennent (**Alain, 2002**).

Les plus importants lipides présents dans notre sang sont : cholestérol et triglycéride.

Le **cholestérol** est un constituant essentiel des membranes cellulaires, du cerveau et des cellules nerveuses, ainsi que de la bile, qui contribue à l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles. L'organisme utilise le cholestérol pour synthétiser la vitamine D et différentes hormones telles que les œstrogènes, la testostérone ou le cortisol. Le cholestérol nécessaire peut être produit par l'organisme, mais peut aussi être fourni par **l'alimentation** (**Marshall et al., 2005**)

Les **triglycérides** contenus dans les cellules adipeuses peuvent être métabolisés, puis utilisés comme source énergétique pour les processus métaboliques de l'organisme, comme la croissance. Les triglycérides sont produits dans l'intestin et le foie à partir de plus petites graisses appelées **acides gras**. Certains types d'acides gras sont produits par l'organisme, mais d'autres doivent être fournis par **l'alimentation** (**Mc.lean, 2012**).

La régulation de l'homéostasie des lipides est particulièrement intéressante puisque des concentrations plasmatiques élevées en cholestérol (Chol) total, en cholestérol-LDL, et en triglycérides (TG) ou une diminution en cholestérol-HDL sont des facteurs pro-athérogènes prédictifs du risque cardiovasculaire (**Marzolini et al., 2004**). le HDL-cholestérol pourrait protéger le LDL contre les processus oxydatifs.

Les LDL oxydées sont en effet captées par les macrophages qui possèdent des récepteurs spécifiques et qui se transforment en cellules spumeuses, participant ainsi à la formation des stries lipidiques, la première étape dans la genèse de la plaque d'athérosclérose. En outre,

l'effet protecteur du HDL ne se limiterait pas à un simple transfert de lipides peroxydés à partir des LDL: la quantité de lipides oxydés produite à partir des LDL est en effet clairement diminuée en présence de HDL.

Ces observations suggèrent la présence de mécanismes enzymatiques capables d'éliminer les lipides oxydés. Ce pourrait être le rôle de la paraoxonase liée au HDL-cholestérol d'hydrolyser les lipides peroxydés (**Parthasarathy et al.,2012**)

Comme il a été cité dans les parties précédentes, l'Hcy est produite à partir de la méthionine. Nous avons respecté cette voie métabolique, et pour cette raison, nous avons administré aux animaux une dose élevée (200 mg/kg) de L-méthionine pendant 21 jours, dans le but d'induire une HHcy.

Les résultats du traitement par la dose élevée de méthionine présentent une augmentation significative du taux de cholestérol total et des TG, et une diminution significative des HDL par comparaison avec le groupe témoin.

L'augmentation du cholestérol total, et des TG et la diminution des HDL suggèrent une relation probable entre l'HHcy et l'hyperlipidémie. Nos résultats sont en accord avec plusieurs études (**Durdi et al., 2001, Lee et al., 2002, Bhandari et al., 2008, Sharma et al., 2008, Bhagwat et al., 2009, Shidfar et al., 2009 et Tselmin et al., 2013**) qui ont montré une corrélation positive entre l'Hcy et le profil des lipides (cholestérol total,TG) et une corrélation négative avec les HDL..

D'après l'étude d'Obeid et Wolfgong (2009), l'augmentation de l'Hcy dans le plasma est associée d'une part, à la diminution du métabolisme des HDL et d'autre part, à la distribution des lipides plasmatiques et tissulaires. Ainsi, l'étude de (**Tselmin et al., 2013**) suggère que la diminution des HDL résulte d'une inhibition par l'Hcy de la synthèse de l'apo A-I, qui est la principale apolipoprotéine des HDL. En outre, il a été démontré que le paraoxonase associé aux HDL, considéré comme un enzyme antioxydant, est en fait une homocystéine Thiolactonase détoxifiant l'Hcy thiolactone, une des formes oxydées de l'Hcy (**Tselmin et al., 2013**).

Par ailleurs, l'hypertriglycémie constitue un réel danger pour la santé cardiovasculaire. Il existerait en effet un lien entre un taux élevé de triglycérides et le risque d'infarctus, même que de décès par maladies cardiovasculaires.

Conclusion

Conclusion

Les maladies cardiovasculaires sont les premières causes de la mortalité dans le monde ; une multitude de facteurs peuvent influencer la santé cardiaque d'une personne et parmi ces facteurs les antécédents familiaux, le tabagisme et les dyslipidémies provoquées par l'alimentation mal équilibrée.

Dans notre travail, nous avons étudié l'effet de la méthionine à la dose 200mg/kg sur des souris mâles Albinos de la race BALB/c pendant une période de 21 jours, sur quelques paramètres biochimiques, tels que le cholestérol total, les triglycérides et le cholestérol lié au HDL.

Concernant les concentrations plasmatiques en cholestérol total et triglycérides, nos résultats montrent une augmentation significative chez les souris nourries au régime standard enrichi en méthionine comparés aux souris témoins. Par contre la concentration plasmatique du C-HDL montre diminution suite à la supplémentation de la méthionine; Ces perturbations du métabolisme lipidique provoquent des anomalies cardiaques et hépatiques.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

1. **Achiche,N. ,2009. Conséquences d'une carence en donneurs de méthyles sur la différenciation cellulaire, la survie et la neuroplasticité: approches mécanistiques in vitro sur des lignées neuronales. thèse de doctorat :biologie cellulaire – nutrition, Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I Mention,p268.**
2. **Afssaps, J., 2001. L'homocystéine une révolution dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires. Gestion santé, 7 : 1042-1049.**
3. **Alain.R., (2002). Structures biologiques. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie : Université paris-VI :61-71.**
4. **Amrane M., Houcher Z., Begag S., Houcher B., Benlatreche C., Touabti A., Laouamri S. et Malek R. (2012). Influence de la rétinopathie sur les concentrations plasmatiques du totall'homocystéine et d'autres paramètres biochimiques chez les patients algériens atteints de diabète de type 2sucré. Ptéridines 23 (3): 96-103**
5. **Aubard ,Y. Darodes ,N. Cantaloube ,M. Aubard,V. Diallo ,D. et Teissier M.P.,(2000).Hyperhomocystéinémie et grossesse : une association dangereuse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 29 : 363-372.**

B

6. **Berenard Saleloomiere. 2006. Biochimie et biologie moléculaire, (2^e tirage corrigé),omniscience. P21.**
7. **Blacher J, Czernichow S, Horellou MH, Conard J, David P, Chadeaux-Vekemans B, Ankri A, Galan P, Hercberg S, Ducimetiere P. Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire. Arch Mal Coeur Vaiss 2005; 98: 145-52.**

8. **Boutahiri,N., 2011.** Estimation du risque cardiovasculaire chez le personnel de L'hôpital régional Mohammed V de Meknes (A propos de 512 cas). thèse doctorale : médecine, Sétif Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 157p.
9. **Brosnan JT, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME.** Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta Biochim Pol* 2004, 51: 405-13.



10. **Camize,F., Lemarchandel,V.,Falque,M., Torchard-Pagniez,D.,Fleury,I., Riedinger,V., Birolini,M.,2010.** Recherche et santé. la revue de la fondation pour la recherche médicale. Juillet 2010, 31(3) n° 123 , 0241-0338.
11. **Catala, M., André, J.M., Katsanis, G. et Poirier J., (2007).** Histologie : organes Système et appareils. Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie : 39-40.
12. **Céline,S.,2011 .** Epidémiologie des cardiopathies ischémiques du sujet âgé non institutionnalisé-Etude des Trois Cités. thèse de doctorat : Epidémiologie, PARIS , université Paris XI-faculté de médecine paris-sud,p 132.
13. **Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao VY, Nguyen TK, Levy HL, Greene C, Freehauf C, Chou JY.** Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. *Am J Hum Genet* 2000, 66: 347-55.
14. **Crespo-Bujosa HB, Gonzalez MJ., (2017).** Methionine: The One Carbon Metabolic Cycle and its Relation to Pathogenesis. *J Clin Nutr Metab* 1:1.

D

15. **Descheemaeker K. et Provoost C. (1999).**L’impact de la nutrition sur la santé, Développements récents -1. Ed. Garant, Belgique : 99-102.
16. **Desjarlais,M., 2017.**Mécanismes impliqués dans la modulation de la néovascularisation post-ischémique : Rôle de la rénine et des microARNs ; Université de Montréal Département des sciences biomédicales Faculté de Médecine ,338 p .
17. **Durdi Qujeq Ph.D., Taghi Salehi Omran M.D. et Laia Hosini M.D. (2001).** Correlation between total homocysteine, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction. *ClinicalBiochemistry* 34 : 97-101.

E

18. **Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I., et Castro, R. (2019).** Contribution de la perturbation du métabolisme de l'homocystéine à la dysfonction endothéliale: état de l'art. *Journal international des sciences moléculaires*,p : 2

F

19. **Finkelstein, J.D., 1998.** The metabolism of homocysteine : pathways and regulation. Eur J Pediatr 1998 ; 157 : S40-4.

G

20. **Ghandour,Z.,2013,**Analyse des mcanismes cellulaires et moléculaires mis en œuvre dans les vaisseaux sanguins par les composants des fibres élastiques.thèse de doctorat : Physiologie
21. **Guilland, JC, Favier A, Geneviève potier de courcy, Galan P, Hercberg S. 2003.** L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? 1. Données fondamentales. Pathologie Biologie 2003; 51:101-10.

H

22. **Haesebaert, 2017.** Performance de la prise en charge de l'accident vasculaire Cerebral a la phase aigue. thèse de doctorat : Epidémiologie,Lyon : l'Université Claude Bernard Lyon ;Discipline : Epidémiologie, santé publique, recherche sur les services de santé, p 145.

J

23. **Julie,H., 2017 .** Performance de la prise en charge de l'accident vasculaire Cerebral a la phase aigue. thèse de doctorat : Epidémiologie,Lyon : l'Université Claude Bernard Lyon , p 145.



L

24. **Lavabre-Bertrand ,T., (2005).** Histologie de l'appareil cardio-vasculaire. Module intégré 2 : Cardiologie et pneumologie. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes : 2-11.

In site :

www.med.univ-montp1.fr/...integres/...cardio.../Histologie/histo_cardio_juin2005

25. **Lawrence de Koning, A,B., Werstuck ,G,H., Zhou, J. et Austin, R,C., (2003).** Hyperhomocysteinemia and its role in the development of Atherosclerosis. Clinical Biochemistry 36 : 431-441.
26. **Lee Y.J., Kang S.W., Yang J.I., Choi Y.-M., Sheen D., Lee E.B., Choi S.-W. et SongY.W. (2002).**Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. Thrombosis Research 106 : 19-24.



M

27. **Maggisano, R., Harrisson, A.,** le système veineux. Toronto Canada : october 2004, 22 p.
28. **Marra, F., Gastaldell, A., Svegliati Baroni, G., Tell, G. Tiribelli, C. 2008.** Molecular basis and mechanisms of progression of nonalcoholic steatohepatitis. Trends Mol Med. 14 :72–81.
29. **Mark, B. Pepysp, P. Gideon, M. 2003.**C-reactive protein: a critical update. J. Pp: 1805– 1812.

30. **Marshall W.J., Bangert S.K. et Raynaud E. (2005).**Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic. Ed. ELSEVIER, France : 244-248.
31. **Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB., 2004**Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 75(1): 13-33.
32. **Mouchabac, S.,(2008).** Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 32 : 9-18.
33. **Mouhamed,M.,2012.**Implication de LRP1 et ShcA dans deux pathologies cardiovasculaires: l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque.thèse de doctora, l'Université de Strasbourg,p130.



34. **Nassila,A ,2009.** Conséquences d'une carence en donneurs de méthyles sur la différenciation cellulaire, la survie et la neuroplasticité: approches mécanistiques in vitro sur des lignées neuronales. thèse de doctorat :biologie cellulaire – nutrition, Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I Mention,p268.



35. **Picard,V. ,2009 .** Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en Officine ; universite henri poincare-nancy1,p 94.



36. **Refsum,H., Ueland, P,M., Nygard ,O. et Vollset, S.E., (1998).** Homocysteine and cardiovascular disease. Annu. Rev. Med. 49 : 31-62.

S

37. **Schäffler, A. et Menche, N., (2004).** Anatomie Physiologie Biologie. Ed. Maloine, Paris :261-290.
38. **Sharma M., Rai S.K., Tiwari R.K., Tiwari M., Chandra R. (2008).** Effects of nitric oxide modulators on cardiovascular risk factors in mild hyperhomocysteinaemic rat model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 103 (1) : 25-30.
39. **Shidfar F., Homayounfar R., Fereshtehnejad S.M. et Kalanic A. (2009).** Effect of Folate Supplementation on Serum Homocysteine and Plasma Total Antioxidant Capacity in Hypercholesterolemic Adults under Lovastatin Treatment: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Archives of Medical Research* 40 : 380-386.
40. **Stalder, M P.-Y. Lovey, E. Dayer, 2007.** Homocystéine et maladie, thromboembolique. Institut Central des Hôpitaux Valaisans.
41. **Song Y., Cho M., Cho C. et Rosenfeld M.E. (2009).** Induite par la méthionine.

T

42. **Thouzeau G. (2008).** Anatomie-Physiologie : Apports théoriques. Stage CAH-CPS de l'INSU–Villefranche/Mer : 23-24. **In site :**
www.obs-vlfr.fr/StageCPS2008/cours/Anat_Physiol_Thouzeau1
<http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-cours>
43. **Tselmin S., Rodionov R.N., Müller G., Bornstein S. et Julius U. (2013).** Homocysteine in lipoprotein apheresis patients – Retrospective data analysis in apheresis center of a university hospital. *Atherosclerosis Supplements* 14 : 123-128.



44. **Zerizer ,S., et Naimi ,D., (2004).** L'homocystéine: un facteur de risque indépendant d'athérogène processus. Egypte. Pharm. J. 3: 109-114.